

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III des
Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. K. Werdan)

**Einfluss der gerinnungshemmenden Therapie nach perkutaner
Koronarintervention auf das ereignisfreie Überleben bei
Patienten mit Vorhofflimmern und Kontrollen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
<Doktor der Medizin (Dr. med.)>

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Kathrin Krüger (geb. Schneider)

geboren am 11.05.1982 in Gießen

Betreuer: OA PD Dr. med. habil. A. Schlitt

Gutachter:

1. OA PD Dr. med. habil. A. Schlitt (Halle)
2. Prof. Dr. med. habil. P. Kirchhof (Münster)
3. Prof. Dr. med. habil. C. Weiss (Lüneburg)

05.08.2010

17.01.2011

Referat

Die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung und geht mit einem erhöhten Thromboembolierisiko einher. Aus diesem Grund besteht bei diesen Patienten die Indikation zur oralen Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung zur Verhinderung von Schlaganfällen oder anderen thromboembolischen Ereignissen. Vor allem in den westlichen Industrienationen besteht eine hohe Koinzidenz von Vorhofflimmern und koronarer Herzerkrankung. Wird bei Vorliegen einer Koronaren Herzerkrankung eine perkutane Koronarintervention mit Stentimplantation durchgeführt, ist zur Prophylaxe der Stentthrombose die postinterventionelle duale Plättchenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel indiziert.

Jedoch war in klinischen Studien die duale Plättchenaggregationshemmung im Vergleich zur oralen Antikoagulation hinsichtlich der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit VHF unterlegen. Welche Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulation für Patienten mit Vorhofflimmern nach koronarer Stentimplantation vorteilhaft sein könnte, ist ungeklärt. Die sogenannte Tripletherapie, also eine Kombination aus oraler Antikoagulation, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel war in retrospektiven Studien zum einen effektiv hinsichtlich der Prävention thromboembolischer Ereignisse, zum anderen mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

Die aktuellen Leitlinien sind inkonsistent bezüglich der Empfehlung zur optimalen Therapie nach perkutaner Koronarintervention bei Patienten mit Vorhofflimmern, so wird in der aktuellen Leitlinie der amerikanischen und europäischen, kardiologischen Gesellschaften zur Diagnostik und Therapie des Vorhofflimmerns keine Empfehlung zur Tripletherapie ausgesprochen, sondern zur Kombination von oraler Antikoagulation und Clopidogrel.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, 210 Patienten mit Vorhofflimmern und Koronarer Herzerkrankung, die in den Jahren 2004-2006 in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mittels perkutaner Koronarintervention mit Stentimplantation behandelt worden waren, mit 210 Kontrollen (ohne Vorhofflimmern) hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer und Blutungsereignisse während des stationären Aufenthaltes und in einem medianen Beobachtungszeitraum von 157 Wochen. nach dem stationären Aufenthalt zu vergleichen. Zwischen Fällen und Kontrollen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Mortalität, Blutungs- und kardialen Ereignissen. Im Vergleich von Ereignissen in Abhängigkeit von der gerinnungshemmenden Therapie traten jedoch im Follow-Up Schlaganfälle unter Dualtherapie im Vergleich zur Tripletherapie ($p=0,018$) signifikant häufiger auf, die Zahl der Blutungsereignisse waren unter Tripletherapie nicht erhöht.

Krüger, Kathrin: Einfluss der gerinnungshemmenden Therapie auf das ereignisfreie Überleben nach perkutaner Koronarintervention bei Patienten mit Vorhofflimmern und Kontrollen. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vorhofflimmern	1
1.1.1	Einteilung des Vorhofflimmerns	2
1.1.2	Ursachen des Vorhofflimmerns	4
1.1.3	Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	5
1.2	Vorhofflattern	6
1.3	Symptomatische Therapie von Vorhofflimmern und -flattern	7
1.3.1	Rhythmuskontrolle bzw. Kardioversion	8
1.3.2	Pharmakologische Frequenzkontrolle	9
1.3.3	AV-Knoten-Katheterablation, Pulmonalvenenablation	10
1.4	Komplikationen von Vorhofflimmern und -flattern sowie deren Behandlung	10
1.5	Das Gerinnungssystem: Angriffspunkt der Thromboembolieprophylaxe	11
1.6	Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe	12
1.6.1	Antikoagulantien	12
1.6.2	Thrombozytenaggregationshemmer	15
1.7	Atherosklerose, Koronare Herzerkrankung und akutes Koronarsyndrom	16
1.8	Die perkutane, transluminare Koronarangioplastie/ perkutane Koronarintervention	17
1.8.1	Periinterventioneller Einsatz von Pharmaka	18
1.8.2	Spezielles periinterventionelles Management von Patienten mit Vorhofflimmern und oraler Antikoagulation	19
2	Ziel der Untersuchung	20
3	Methoden	21
3.1	Allgemeine Methoden	21
3.1.1	Studiendesign	21
3.1.2	Rekrutierung der Studienpopulation	21
3.1.3	Angaben zur Erhebung der Baselinevariablen	22
3.1.4	Erhebung der Laborparameter	24
3.1.5	Events während des stationären Aufenthaltes	27
3.1.6	Erhebung der Follow-Up-Informationen	28
3.2	Statistische Methoden	31
4	Resultate	32
4.1	Baselinecharakteristika	32
4.2	Daten zur perkutanen Koronarintervention	34
4.3	Laborparameter bei Aufnahme	35

4.4	Medikation bei Aufnahme, Entlassung und im Follow-Up	37
4.5	Ereignisse während des stationären Aufenthaltes	43
4.6	Ereignisse im Follow-Up	44
4.6.1	Vergleich Fälle - Kontrollen	44
4.6.2	Vergleich der Follow-Up-Ereignisse anhand gerinnungsaktiver Medikation bei Entlassung	46
4.7	Überlebensanalysen	48
4.7.1	Vergleich Fälle - Kontrollen	48
4.7.2	Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der gerinnungsaktiven Medikation bei Entlassung	50
5	Diskussion	53
5.1	Aktuelle Leitlinien	55
5.2	Aktuelle Studien zur Therapie von Patienten mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation nach perkutaner Koronarintervention	56
5.3	Diskussion der vorliegenden Ergebnisse und Vergleich mit der aktuellen Studienlage	61
5.3.1	Kardiovaskuläres Risikoprofil	61
5.3.2	Gerinnungshemmende Medikation bei Aufnahme	62
5.3.3	CHADS ₂ -Score und Schlaganfälle	63
5.3.4	Unerwünschte Ereignisse während des stationären Aufenthaltes	65
5.3.5	Gerinnungshemmende Therapie bei Entlassung und im Follow-Up	66
5.3.6	Ereignisse im Follow-Up	66
6	Zusammenfassung	70
7	Literaturverzeichnis	71
8	Thesen	78
9	Anhang	81
9.1	Lebenslauf	81
9.2	Selbständigkeitserklärung	83
9.3	Erklärung über frühere Promotionsversuche	83
9.4	Danksagung	84

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACC	American College of Cardiology
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ACB	Aortokoronarer Bypass
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASS	Acetylsalicylsäure
AP	Angina Pectoris
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AV-	Atrioventrikular-
AV-Fistel	Arteriovenöse Fistel
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare metal stent
CCS	Canadian College of Cardiology
CRP	C-reaktives Protein
DES	Drug eluting stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society for Cardiology
F/Fa	(Gerinnungs-)Faktor/aktivierter (Gerinnungs-)Faktor
GpIIb/IIIa-I.	GlykoproteinIIb/IIIa-Inhibitor(en)
Hb	Hämoglobin
HDL	High density lipoprotein
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HMWK	High-molecular-weight-kininogen
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
i.v.	Intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NMH	Niedermolekulare Heparine
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
OAC	Orale Antikoagulation

pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI(-S)	Perkutane Koronarintervention (mit Stentimplantation)
PDGF	Platelet derived growth factor
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
s.c.	Subkutan
sec.	Sekunde(n)
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
TEE	Transösophageale Echokardiographie
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern
VHFlat	Vorhofflattern
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die am häufigsten diagnostizierte Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung beläuft sich auf 0,4-1% (Go et al., 2001). Meist sind ältere Menschen betroffen; bei den über 80jährigen beträgt die Prävalenz etwa 10% (Hennersdorf et al., 2001).

Aufgrund des demographischen Wandels in den westlichen Industrienationen und der positiven Korrelation dieser Erkrankung zum Lebensalter ist von einer weiteren Erhöhung der Prävalenz in Zukunft auszugehen (Go et al., 2001).

Wie sich bereits in der Framingham-Studie herauskristallisierte, ist die Mortalität der Patienten mit VHF doppelt so hoch einzuschätzen wie die von Patienten in Sinusrhythmus (Wolf et al., 1991).

Verantwortlich dafür ist offenbar weniger die ebenfalls vorliegende, negative Auswirkung von VHF auf die Auswurfleistung des Herzens, sondern insbesondere das erhöhte Risiko dieser Patienten für thromboembolische Ereignisse. Das jährliche Schlaganfallrisiko bei VHF beträgt ca. 4,5%-12%, in Abhängigkeit von bestimmten Risikofaktoren (Lip GY, 1997). Eine Möglichkeit zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos bei VHF stellt der CHADS₂-Score dar (siehe Diskussion), dessen Anwendung auch in den aktuellen ACC/AHA/ESC-Leitlinien empfohlen wird (Fuster et al., 2006).

Beim Vorhofflimmern kommt es im Vorhof aufgrund von Mikro-Reentry-Störungen zu einem ungeordneten Erregungsablauf und einer Vorhoffrequenz von 350-600/min.

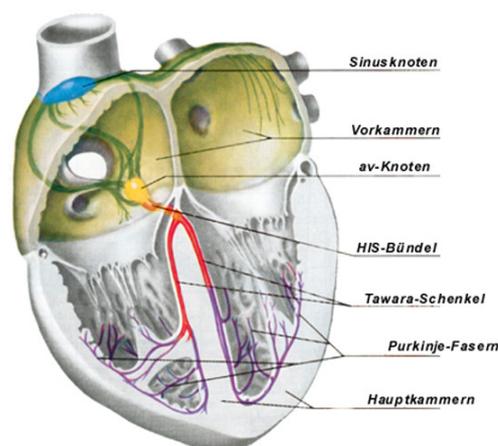


Abb. 1: Das Erregungsleitungssystem des Herzens, schematischer Aufbau.

Aus: <http://www.kardionet.com/Images/Elektrik.jpg> (04.02.2010).

Im Gegensatz zum Kammerflimmern besteht bei VHF keine akute Lebensbedrohung, da durch die Filterfunktion des dem Sinusknoten nachgeschalteten AV-Knotens

zwischen Atrium und Ventrikel bei Ausfall oder Unregelmäßigkeiten nicht jede Vorhofaktion an das Kammermyokard weitergeleitet wird.

Durch die ungeordneten Bewegungsabläufe in den Vorhöfen kommt es jedoch zu einem Wegfall der Vorhofpumpfunktion. Dadurch vermindert sich das Herzzeitvolumen um 15 bis 20% (Clark et al., 1997), was wiederum zu stark wechselnden Füllungsvolumina führt. Bei unregelmäßiger AV-Überleitung kann zudem eine erhöhte Kammerfrequenz (100-150/min) auftreten. Aus dieser sogenannten Tachyarrhythmia absoluta kann eine akute bzw. eine Verschlechterung einer vorbestehenden Linksherzinsuffizienz resultieren. Den negativen Einfluss auf die Herzfunktion belegte bereits die Framingham Studie, bei der während des 38-jährigen Follow-Up's 20,6% der Männer mit VHF eine Herzinsuffizienz entwickelten; im Vergleich zu nur 3,2% der Männer ohne VHF (Kannel et al., 1983).

Ebenso kann (meist in Kombination mit einem Sick-Sinus-Syndrom) eine Bradyarrhythmia absoluta mit Kammerfrequenzen von weit unter 60/min auftreten.

Im EKG ist VHF in der Regel gut sichtbar: Aufgrund der unregelmäßigen Überleitung zum Kammermyokard kommt es zu unregelmäßigen RR-Intervallen mit schmalen QRS-Komplexen. Dazwischen finden sich Vorhofflimmerwellen, wobei einzelne P-Wellen nicht abgegrenzt werden können.

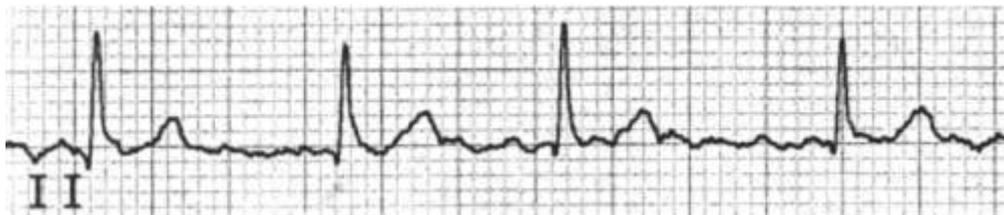


Abb. 2: Vorhofflimmern im EKG. Aus: <http://www.klinikum-bremen-ost.de/internet/kbo/de/kliniken/zentren/innere-medizin/patientinneninfos/Vorhofflimmern2.jpg> (01.02.2010).

Klinisch manifestiert sich das Vorhofflimmern beim Patienten oft in Form von Herzrasen und/oder Herzstolpern (Palpitationen). Die unregelmäßige Herzaktion kann auskultatorisch festgestellt werden, ebenso mittels Palpation des (unregelmäßigen und evtl. von Herzaktion zu Herzaktion unterschiedlich starken und meist zu schnellen) Pulses im Rahmen der körperlichen Untersuchung.

1.1.1 Einteilung des Vorhofflimmerns

Zur Charakterisierung von Vorhofflimmern sind unterschiedliche Klassifikationssysteme bekannt. Diese müssen jedoch nicht als ausschließlich angesehen, sondern sie können, je nach klinischer Relevanz, parallel verwendet werden.

Den internationalen Standard stellen die AHA/ACC/ESC-Leitlinien dar, welche regelmäßig überarbeitet werden, zuletzt im Jahr 2006.

In den AHA/ACC/ESC-Leitlinien werden die folgenden Klassifikationssysteme besonders hervorgehoben, wobei es sich bei der Einteilung anhand des Verlaufes um diejenige mit der klinisch aktuell größten Bedeutung handelt:

a) Bezüglich der Ursache

Bezüglich der Ursache unterscheidet man idiopathisches (primäres) VHF (ca. 15% d. Fälle), welches insbesondere jüngere, herzgesunde Menschen betrifft und eine günstigere Prognose hat, von sekundärem, also einer anderen Erkrankung zu Grunde liegendem VHF (siehe Abschnitt „Ursachen“).

b) Bezüglich des Verlaufs

Diese, 1997 von Gallagher und Camm geprägte, weitere Einteilung des Vorhofflimmerns bezieht sich auf den Verlauf und ist in der Klinik sehr gebräuchlich:

1. Paroxysmales VHF, welches spontan sistiert (<48h) aber erneut auftreten kann
2. Persistierendes VHF, welches länger als 7 Tage besteht, nicht spontan konvertiert, welches aber durch therapeutische Intervention behoben werden kann; d.h. es kann konvertiert und somit ein Sinusrhythmus wiederhergestellt werden.
3. Permanentes VHF, bei dem Kardioversionsversuche erfolglos bleiben und eine dauerhafte Wiederherstellung des Sinusrhythmus, meist aufgrund von strukturellen Ummodellierungen auf Vorhofebene, nicht gelingt (Fuster et al., 2006).

c) Bezüglich der Abhängigkeit von Klappenerkrankungen

Bei dieser, zusätzlichen Einteilung wird der häufige Zusammenhang von strukturellen Herzklappenerkrankungen (meist der Mitralklappe) und Vorhofflimmern hervorgehoben (engl. „Valvular atrial fibrillation“). Der Begriff „nonvalvular atrial fibrillation“ beschränkt sich dabei auf Fälle, in denen ein VHF unabhängig von rheumatischen Mitralklappenerkrankungen, prothetischen Herzklappen oder anderen Mitralklappen-Schäden auftritt.

d) Bezüglich der Kammerfrequenz (Bradyarrhythmia/Tachyarrhythmia absoluta)

Eine Unterscheidung bezüglich der Kammerfrequenz ist vor allem im Hinblick auf die daraus resultierende Symptomatik sinnvoll. So macht sich eine Tachyarrhythmia absoluta mit Kammerfrequenzen von über 100/min beim Patienten oft mit Herzrasen und Herzstolpern bemerkbar, wohingegen eine Bradyarrhythmia absoluta mit Kammerfrequenzen von unter 50/min mit Synkopen einhergehen kann.

Sogenanntes normofrequentes VHF (50 bis 100/min) bleibt häufig symptomarm.

e) Bezüglich des Auslösemechanismus (adrenerg - vagal)

Bei einigen Patienten mit paroxysmalem VHF ist die Unterscheidung zwischen adrenergen und vagalen Auslösemechanismen sinnvoll, um derart bedingte paroxysmale Anfälle von VHF im Voraus vermeiden zu können (Gallagher et al., 1998). Zur Gruppe der von „vagalem“ VHF Betroffenen gehören v.a. Männer zwischen 30-50 Jahren. Diese Art von VHF tritt hauptsächlich nachts auf und ist auf einen erhöhten Vagotonus zurückzuführen.

Seltener ist das „adrenerg-bedingte“ VHF, welches häufig mit kardialen Grunderkrankungen vergesellschaftet ist und oft vorhersagbar in Stress-Situationen, nach dem Aufstehen oder bei körperlicher Belastung auftritt (Schauerte et al., 2000).

1.1.2 Ursachen des Vorhofflimmerns

Im Gegensatz zum „idiopathischen VHF“ (engl. „lone atrial fibrillation“), bei dem keine ein VHF begünstigende bzw. verursachende Grunderkrankungen vorliegen (Laßnig et al., 2000), finden sich beim „sekundären VHF“ eben solche Grunderkrankungen als Auslöser.

Diese Grunderkrankungen lassen sich wiederum einteilen in kardiale und extrakardiale Erkrankungen. Zu den häufigsten kardialen Grunderkrankungen gehören Mitralklappenkrankheiten (häufigste Ursache bei jüngeren Patienten), KHK/AMI und Linksherzinsuffizienz (häufigste Ursache bei älteren Patienten), Kardiomyopathien, Myo-/Perikarditis, Herzoperationen, Sick-Sinus-Syndrom und Präexzitationssyndrom (Nattel et al., 2002). Zu den häufigsten extrakardialen Grunderkrankungen zählen arterielle Hypertonie, Lungenembolie, Hyperthyreose und Herztrauma. Ca. 15% aller von Hyperthyreose Betroffenen entwickeln ein VHF (Karow et al., 1998). Des Weiteren kann ein sekundäres VHF medikamentös-toxischer (z.B. β -Sympathomimetika) oder alkoholtoxischer Genese sein. Alkohol kann einerseits indirekt über eine alkoholtoxisch bedingte Kardiomyopathie zu VHF führen; seltener kann es auch im Rahmen des sogenannten „holiday-heart-syndroms“ nach Aufnahme großer Mengen zum plötzlichen Auftreten von VHF und anderen Rhythmusstörungen ohne erkennbare Kardiomyopathie kommen (Lüderitz, 1999).

Unabhängig davon konnte eine Adipositas als Risikofaktor für VHF in mehreren Studien bestätigt werden (z.B. Wang et al., 2004). Es soll dabei abhängig vom BMI zu einer Dilatation des linken Vorhofs kommen, was wiederum die Entstehung von VHF begünstigt.

Besondere Erwähnung soll auch das „Sick-Sinus-“ bzw. „Bradykardie-Tachykardie-Syndrom“ finden, welches oft in Folge einer KHK auftritt und bei dessen Pathogenese von mehreren Faktoren ausgegangen wird. Im Rahmen dieses Syndroms können sowohl Vorhofflimmern als auch -flattern auftreten bzw. alternieren (Gertsch, 2007).

1.1.3 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Als häufigste pathoanatomische Veränderungen finden sich eine Fibrose des Vorhofgewebes und der Verlust von Muskelmasse. Hierbei ist aber schwer nachzuweisen, ob diese Veränderungen von begleitenden strukturellen Herz- bzw. Klappenerkrankungen herrühren oder Folge des VHF selbst sind (Allessie et al., 2002). Morphologische Veränderungen des Vorhofmyokards, wie Hypertrophie, Fibrose oder Narbenbildung werden unter dem Begriff „strukturelles Remodeling“ zusammengefasst. Dieses steht mit oxidativem Stress und der Aktivierung des kardialen Angiotensinsystems in Zusammenhang (Goette et al., 2000). Durch strukturelles Remodeling können abnorme Erregungsbildungen und somit Vorhofflimmern entstehen.

Des Weiteren werden zur Entstehung des Vorhofflimmerns in den AHA/ACC/ESC – Guidelines zwei Haupttheorien vorgestellt:

Unter der „automatic focus“-Theorie versteht man eine gesteigerte Automatie auf Vorhofebene, bei der ein oder mehrere ektope Zentren als "Trigger" fungieren und folglich im Vorhofmyokard einen hochfrequenten Vorhofrhythmus erzeugen. Diese „Trigger-Zentren“ liegen meist in Nähe der Pulmonalvenen (siehe Abbildung 3).

Dieser Theorie gegenüber steht die sogenannte „multiple-wavelet“-Hypothese, der ein Re-Entry-Mechanismus zugrunde liegt. Hierbei handelt es sich um rasch auftretende kreisende, sich selbst erhaltende Erregungswellen im Vorhofmyokard.

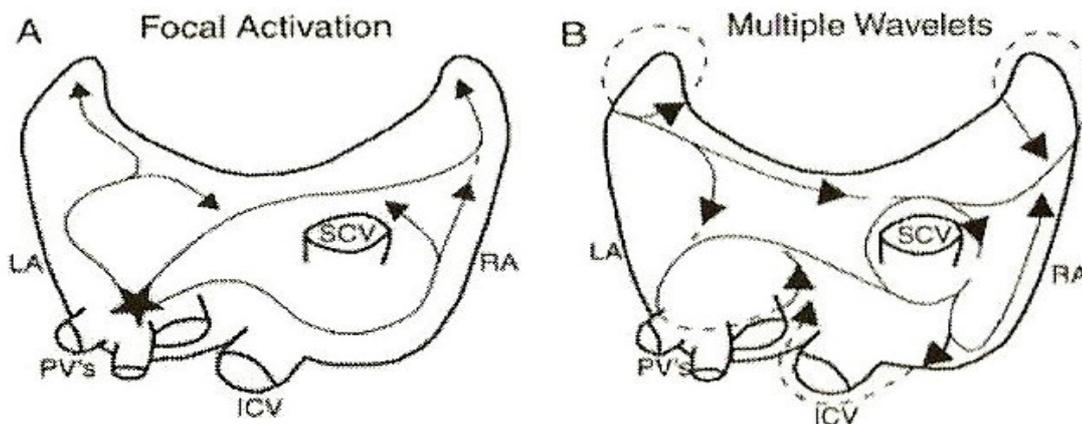


Abb. 3: Entstehungstheorien zur kreisenden Vorhoferregung bei VHF. Aus: Konings et al., 2004; reproduziert in den ACC/AHA/ESC-guidelines 2006 (Fuster et al., 2006).

Solche kreisende Erregungen werden durch eine Verkürzung der Dauer des atrialen Aktionspotentials und somit der atrialen Refraktärzeit begünstigt.

Das „atriale elektrische Remodeling“ infolge von Vorhofflimmern trägt über Veränderungen der Ionenströme, u.a. des Kalziumeinstroms (Yue et al., 1997) zum Auftreten ebensolcher pathologisch verkürzter Aktionspotentiale bei. Die Existenz

eines „atrialen elektrischen Remodelings“ wird u.a. von der Tatsache belegt, dass eine elektrische Kardioversion von seit weniger als 24h bestehendem VHF häufig gelingt, wohingegen sie bei bereits länger beobachtetem VHF oft erfolglos bleibt (Ricard et al., 1997).

„Elektrisches Remodeling“ kann also gemeinsam mit den unter „strukturellem Remodeling“ zusammengefassten fibrotischen Veränderungen lokale Leitungsabnormalitäten verursachen und so zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Reentry-Kreisläufen und somit von Vorhofflimmern beitragen.

1.2 Vorhofflattern

Im EKG sichtbare sägezahnartige Flatterwellen sind typisch für ein VHF, wobei Vorhoffrequenzen von bis zu 350/min erreicht werden können. Dem VHF liegen Makro-Reentry-Störungen zugrunde, was zu kreisenden Erregungen zwischen Vena cava inferior, Trikuspidalklappe, eustachischer Falte und der Einmündung des Sinus coronarius im rechten Vorhof führt.

Beim häufigeren Typ I sind die Flatterwellen in den Ableitungen II, III und aVF überwiegend negativ, wohingegen sich beim selteneren Typ II überwiegend positive Flatterwellen finden. Beim VHF liegt meist ein partieller AV-Überleitungsblock vor, so dass die Vorhoferregungen entsprechend eines bestimmten Überleitungsmodus auf die Kammern weitergeleitet werden, z.B. mit 2:1, 3:1 oder 4:1. Dies hat zur Folge, dass ein VHF im Gegensatz zum VHF mit einer rhythmischen Kammerfrequenz einhergeht, also in der Regel nicht zur Arrhythmia absoluta führt. Die Gefahr des VHF besteht hingegen in einer 1:1-Überleitung der Vorhoferregung auf die Kammern, was in einem lebensbedrohlichen Kammerflattern mit Frequenzen von bis zu 350/min resultiert.



Abb. 4: Vorhofflattern (Typ I) mit 2:1-Überleitung.

Aus: <http://www.kardionet.com/Images/VHFflattern> (01.02.2010).

Beim VHF ebenfalls gegeben ist das Risiko der Entstehung von Thromboembolien, auch wenn dieses hierbei geringer eingeschätzt wird als beim VHF (Lewalter et al., 2008). Trotzdem sind die Empfehlungen zur Antikoagulation gemäß den aktuellen Leitlinien vergleichbar mit denen bei VHF (Fuster et al., 2006).

VHFlat allein tritt seltener auf als VHF: Die Prävalenz von VHF in den USA im Jahr 2005 wird auf über drei Millionen geschätzt, wohingegen die Zahl der geschätzten Personen mit VHFlat nur ca. 70.000 beträgt. Bei 190.000 Personen sollten kombinierte Formen von VHF und -flattern vorliegen (Naccarelli et al., 2009).

VHFlat kann während medikamentöser Behandlung von VHF mittels Antiarrhythmika entstehen. VHF wiederum kann aus VHFlat entstehen, ebenso kann VHF VHFlat auslösen und es gibt Patienten, bei denen alternierende Formen vorliegen (Waldo und Feld, 2008).

Die möglichen Ursachen von VHFlat ähneln denen des VHF: neben valvulären Grunderkrankungen, spielen v.a. KHK, hypertensive Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und extra-kardiale Grunderkrankungen wie Hyperthyreose eine Rolle. Nach neueren Erkenntnissen liegt bei Patienten mit VHFlat häufiger eine pulmonale Grunderkrankung vor als bei Patienten mit VHF (Granada et al., 2000; Mareedo et al., 2009).

1.3 Symptomatische Therapie von Vorhofflimmern und -flattern

Beim idiopathischen VHF und beim sekundären VHF, bei dem eine Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen erfolglos oder nicht möglich ist, kommen verschiedene Therapiestrategien in Frage. Diese müssen individuell anhand der vorhandenen Risikofaktoren und der Erfolgchancen gegeneinander abgewogen werden, bzw. miteinander kombiniert werden. Bei der Entscheidung für oder gegen bestimmte Therapiemanagements kann die Beachtung folgender Faktoren hilfreich sein: Typ und Dauer des VHF, Schweregrad und Art der Symptome, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, Alter und Allgemeinzustand des Patienten.

In den ACC/AHA/ESC Guidelines wird besonderer Wert auf die Entscheidung zu einem der folgenden Therapiemanagements gelegt: Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle. Erstere beinhaltet die Kardioversion, also die (dauerhafte) Herstellung eines Sinusrhythmus. Dies kann medikamentös oder elektrisch geschehen. Im Gegensatz dazu steht bei der Frequenzkontrolle nicht die Rückführung in den Sinusrhythmus an erster Stelle, sondern die Stabilisierung der Herzfrequenz im normofrequenten Bereich. Dieses Therapieregime wird v.a. bei Patienten mit refraktärem und persistierendem VHF mit häufigen brady- oder tachyarrhythmischen Entgleisungen vorgezogen.

In der AFFIRM-Studie erwiesen sich die medikamentöse Kardioversion (=Rhythmuskontrolle) und die medikamentöse Frequenzkontrolle hinsichtlich der Prognose (Mortalität, Schlaganfall) als gleichwertig (Olhansky et al., 2004).

Beim VHFlat sollte im Gegensatz zum reinen Vorhofflimmern die Indikation zur Kardioversion großzügiger gestellt werden, denn das Therapieziel beim VHFlat besteht

primär in seiner Beseitigung und der Überführung in einen Sinusrhythmus, damit eine hämodynamisch ungünstige und somit lebensgefährliche 1:1-Überleitung vermieden wird. Beim VHF/Flat kommt dabei die elektrische Kardioversion (100J) zum Einsatz. Alternativ bietet sich die atriale Überstimulation an (s.u.). Bei Misserfolg der Kardioversion oder Überstimulation ist auch eine Überführung in VHF möglich, da sich VHF bzgl. der Frequenz besser medikamentös kontrollieren lässt.

1.3.1 Rhythmuskontrolle bzw. Kardioversion

Die Kardioversion stellt die Rückführung von VHF/VHF/Flat in den Sinusrhythmus dar und kann sowohl elektrisch als auch medikamentös durchgeführt werden. Sie wird oft akut notwendig, falls das VHF/VHF/Flat verantwortlich ist für eine akute Herzinsuffizienz, Hypotension oder Verschlechterung einer Angina Pectoris bei Patienten mit KHK.

Kardioversion, ob medikamentös oder elektrisch, birgt die Gefahr von Thromboembolien, da sich beim Rückführen in den Sinusrhythmus und effektiveren Vorhofkontraktion vorhandene Vorhofthromben lösen und in die Ausstrombahn gelangen können. Deshalb ist eine Antikoagulation vor, während und nach der Kardioversion unabdingbar. Die besten Chancen für eine erfolgreiche Kardioversion sind gegeben, wenn die Rhythmusstörung nicht länger als 48 h besteht.

Auch infolge der ständigen Weiterentwicklung von neuen Pharmaka hat die medikamentöse Kardioversion an Beliebtheit gewonnen, wobei die Nachteile und möglichen Komplikationen der Pharmakotherapie im Induzieren von Torsade-de-pointes-Tachykardien und anderen Arrhythmien liegen.

Die pharmakologische Kardioversion ist weniger effektiv als die elektrische Methode (Linhart und Lewalter, 2006).

Die elektrische Kardioversion setzt jedoch die Sedierung oder Anästhetisierung des Patienten voraus und ist mit höheren Kosten verbunden.

a) Elektrische Kardioversion

Bei der elektrischen Kardioversion kommen biphasische Direkt-Ströme zum Einsatz. Die Schocks werden synchronisiert abgegeben, d.h. sie müssen R-Zacken-getriggert sein und somit mit der intrinsischen Herz-Aktivität übereinstimmen, da eine elektrische Stimulation in der vulnerablen Phase Kammerflimmern hervorrufen kann.

Eine Vorbehandlung mit antiarrhythmischen Pharmaka wie Amiodaron, Flecainid o.a. kann sich positiv auf die Erfolgsquote der elektrischen Kardioversion auswirken und Rezidive vermindern. Eine Kurznaarkose ist notwendig.

b) Pharmakologische Kardioversion

Dabei wird das jeweilige Antiarrhythmikum als Einmalgabe/Bolus (meist i.v.; evtl. mit nachfolgender Infusion) zur Kardioversion eingesetzt. Meist ist die i.v.-Gabe effektiver als die orale Gabe. Häufig werden diese Pharmaka aber auch nach erfolgreicher Kardioversion zur Vorbeugung von Rezidiven der Rhythmusstörung in oraler Form weiter verabreicht.

Als in vielen Fällen effektiv erweisen hat sich Amiodaron, ein Klasse III-Antiarrhythmikum nach der Vaughn-Williams-Klassifikation, ebenso wie Klasse-Ic-Antiarrhythmika (Flecainid, Propafenon). Amiodaron ist im Gegensatz zu den Klasse-I-Antiarrhythmika auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung wie linksventrikulärer Dysfunktion einsetzbar. Konversionsraten sollen 60-80% betragen (Hennersdorf et al., 2001), allerdings ist eine engmaschige Nachbeobachtung nötig, da einerseits Rezidive der Rhythmusstörungen auch unter Prophylaxe häufig sind und andererseits unter längerer Gabe dieser Antiarrhythmika gefährliche Nebenwirkungen wie Bradykardie, Hypotension, Sehstörungen, Leber-, Lungen- und Schilddrüsenfunktionsstörungen auftreten können.

1.3.2 Pharmakologische Frequenzkontrolle

Bei Tachyarrhythmien wird mit negativ dromotropen Substanzen versucht, die Kammerfrequenz zu senken bzw. kontrolliert innerhalb einer Ruhefrequenz von 60-90/min zu halten. Die Behebung der Arrhythmie ist dabei nachrangig. Darüber hinaus können diese Pharmaka auch infolge einer erfolgreichen Kardioversion eingesetzt werden und zur Frequenzkontrolle und dem Erhalt des Sinusrhythmus beitragen.

Zum Einsatz kommen hier Digitalis, welches einerseits durch negativ chronotrope und negativ dromotrope Wirkung zu einer Senkung der Kammerfrequenz führen kann, dessen positiv inotrope Effekte andererseits bei tachyarrhythmischen Entgleisungen eines VHF die Entwicklung bzw. Verschlechterung einer Herzinsuffizienz verzögern können. Digitalis hat allerdings eine geringe therapeutische Breite und wirkt außerhalb dieser u.a. neurotoxisch und kann zu lebensgefährlichen Rhythmusstörungen führen.

Beta-Blocker erwiesen sich in der AFFIRM-Studie (Olhansky et al., 2004) als die effektivsten Substanzen zur Frequenzkontrolle. Sie wirken über eine kompetitive Hemmung endogener oder exogener adrenerger Substanzen an Beta-Rezeptoren. Besonders geeignet scheinen Atenolol, Carvedilol, Nadolol und Metoprolol.

1.3.3 AV-Knoten-Katheterablation, Pulmonalvenenablation

Eine Interventionsmöglichkeit stellt die Hochfrequenz-Katheter-Ablation des AV-Knotens dar. Dadurch werden durch VHF/VHFlat bedingte Kammertachykardien unterbunden, weshalb sich diese Methode v.a. für Patienten mit medikamentös schwer

kontrollierbaren Tachyarrhythmien eignet. Bei dieser selektiven Patientengruppe wurden Erfolgsraten von 99,4% beobachtet (Kay et al., 1998).

Nachteile ergeben sich aus der lebenslangen Schrittmacherindikation und Thromboembolieeigung mit daraus resultierender Indikation zur dauerhaften OAC.

Das Verfahren der Pulmonalvenen-Katheterablation stellt insbesondere bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ohne Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung eine Alternative dar. Mittels Applikation von Hochfrequenzstrom oder Kälte (Kryoablation) werden die die Arrhythmie verursachenden Foci isoliert, welche häufig in der Nähe der Pulmonalvenen gelegen sind. Dieses Verfahren weist nach der ersten Behandlung eine Erfolgsrate von ca. 90% auf. Allerdings sind aufgrund der multiplen Lokalisationen der arrhythmogenen Foci Rezidive häufig und betreffen einen großen Teil der Behandelten (Seow, 2007).

1.4 Komplikationen von Vorhofflimmern und -flattern sowie deren Behandlung

Durch das Flimmern/Flattern auf Vorhofebene und die daraus folgende mangelhafte Vorhofkontraktion wird die diastolische Ventrikelfüllung vermindert, woraus eine Verminderung des Herzzeitvolumens resultiert (Perings et al., 1998). Dies kann auf Dauer zu einer Herzinsuffizienz führen bzw. eine vorbestehende Herzinsuffizienz verschlechtern und in plötzlichen Dekompensationen der kardialen Leistung resultieren, v.a. bei tachyarrhythmischen Entgleisungen, da hierbei zusätzlich der myokardiale Sauerstoffbedarf steigt. Insbesondere bei vorbestehender KHK kann dies Ischämien des Myokards zur Folge haben.

Eine entscheidende und in vielen Fällen akut lebensbedrohliche Komplikation von sowohl VHF als auch von VHFflat besteht in der Bildung von Vorhoffthromben mit der Gefahr arterieller Embolien, insbesondere Hirnembolien. Das jährliche Risiko für >80-jährige Patienten mit VHF, einen thromboembolischen Schlaganfall zu erleiden, liegt zwischen 3 und 8%, je nach zusätzlichem Risikoprofil (Wolf PA et al., 1991). In der Framingham-Studie wurde ein für VHF-Patienten fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko nachgewiesen und in neueren Studien zeigte sich, dass etwa 1,5 Prozent aller zerebralen Insulte auf ein VHF zurückzuführen sind (Geidel et al., 2005).

Aufgrund der Emboliegefahr empfiehlt sich eine Prävention in Form einer Antikoagulation, v.a. falls einer oder mehrere, zusätzliche Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bekannt sind. Dazu zählen Alter >75 Jahre, früherer Hirninfarkt/TIA, systemische Thromboembolie, Herzinsuffizienz und/oder eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, Herzklappenersatz, Mitralstenose (hohes Risiko), Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus. Einige dieser Risikofaktoren finden

ihren Ausdruck im CHADS₂-Score, welcher im Abschnitt „Diskussion“ genauer besprochen werden soll.

In jedem Fall muss das Embolie-Risiko individuell gegen das aus einer antikoagulativen Therapie resultierende Blutungsrisiko abgewogen werden. Im Folgenden soll auf die Thromboembolieprophylaxe eingegangen werden.

1.5 Das Gerinnungssystem: Angriffspunkt der Thromboembolieprophylaxe

Zunächst soll die Systematik der Blutgerinnung erläutert werden, wonach auf die einzelnen, in dieses System eingreifenden, Medikamente eingegangen wird.

Die Blutgerinnung wird grundsätzlich in zwei Phasen eingeteilt:

Bei der primären Blutstillung kommt es zur Vasokonstriktion und zur Bildung eines „weißen Thrombus“, wohingegen bei der sekundären Hämostase die Fibrinvernetzung und Bildung eines „roten Thrombus“ im Vordergrund steht.

Bei einer Verletzung der Gefäßwand mit Kollagenfreilegung kommt es unter Vermittlung des subendothelial deponierten von-Willebrand-Faktors und von Glykoproteinkomplexen zu einer Adhäsion der zirkulierenden Thrombozyten an den Gefäßdefekt. Durch die Adhäsion wird eine Aktivierung der Thrombozyten ausgelöst, die in Folge wiederum thrombozytenaktivierende Substanzen und vasokonstriktorische Substanzen sezernieren, wie z.B. Thromboxan A₂, PDGF, Serotonin etc.. Thromboxan A₂ wird unter Einwirkung der Zyklooxygenase aus Arachidonsäure freigesetzt und führt zur Aktivierung eines Fibrinogen-bindenden Glykoproteinkomplexes auf der Thrombozytenoberfläche, der durch Vernetzung dieses Komplexes mit Fibrin die Thrombozytenaggregation voran treibt.

Die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen wird durch Thrombin katalysiert, welches am Ende der Gerinnungskaskade steht, bei der verschiedene Faktoren eine Rolle spielen, welche teilweise in Abhängigkeit von Vitamin-K gebildet werden (siehe Abbildung 5).

Im Rahmen der sekundären Blutstillung kommt es zur Fixierung des primären Plättchenthrombus mithilfe von FXIII, dem fibrinstabilisierenden Faktor. Daraus resultiert ein irreversibler Thrombus in dessen Netz sich Erythrozyten verfangen, was zur Entstehung des „roten Thrombus“ führt.

pathologischen Thrombozytenaktivierung mit Verschluss der Mikrostrombahn und lebensbedrohlichen Organausfällen kommen kann.

UFH kann beim VHF zur Überbrückung der oralen Antikoagulation (Bridging) und bei Unverträglichkeit von bzw. Kontraindikationen für niedermolekulare Heparine zum Einsatz kommen..

Die Gabe von UFH wird jedoch zusätzlich zu ASS beim akuten Koronarsyndrom (ACS) empfohlen (Hamm et al., 2004). Ebenso wird Heparin häufig im Herzkatheterlabor eingesetzt (s.u.). Bei der Heparinisierung sollte eine aPTT von 50-70 sec angestrebt werden bzw. eine Verlängerung auf das 1,5-2,5fache des Ausgangswertes (Schlitt et al. 2007).

b) Niedermolekulare Heparine

Die niedermolekularen Heparine (NMH/LMWH) sind eine große Gruppe verschiedener Wirkstoffe mit einem Molekulargewicht von 5.000–30.000 Dalton. Der Wirkmechanismus ist ähnlich wie beim UFH, jedoch hemmen ihre kurzen Ketten im Gegensatz zu UFH vorwiegend den Faktor Xa. NMH sind besser steuerbar und der Therapieeffekt ist besser vorhersagbar als beim UFH, weshalb NMH in der Thromboseprophylaxe mit einmal täglicher, subkutaner Injektion den UFH überlegen sind (Grand'Maison et al., 2005).

Eine HIT ist nach Gabe von NMH deutlich seltener als nach Gabe von UFH.

NMH kommen ebenfalls beim ACS zum Einsatz, wobei vor allem der positive Effekt von Enoxaparin erwiesen ist (Cohen et al., 1997; Antman et al., 1999).

Häufig werden NMH bei Patienten mit VHF zur Überbrückung bei Beginn bzw. Umstellung der Marcumarisierung verwendet (Bridging-Therapie).

c) Andere:

Ein weiteres Heparin-ähnliches bzw. synthetisch hergestelltes Antikoagulant ist Fondaparinux, dessen Gabe bei PCI sinnvoll sein kann. Danaparoid wird hauptsächlich bei HIT eingesetzt (Schlitt et al., 2006).

d) Orale Antikoagulantien/Vitamin K-Antagonisten

Die Vitamin K-Antagonisten Phenprocoumon, Warfarin und Acenocumarol (Marcumar[®], Falithrom[®]) bewirken eine kompetitive Hemmung der Vitamin-K-Epoxidreduktase, was zu einer Synthesehemmung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) in der Leber führt.

Das in Deutschland fast ausschließlich verwendete Phenprocoumon verfügt über eine Halbwertszeit von ca. 150 Stunden, was zusätzlich zu der sehr individuellen

Dosisanpassung ein Problem bei der Anwendung darstellt. Bei der Einstellung muss auf eine überlappende Therapie mit (niedermolekularen) Heparinen geachtet werden, da der therapeutische Spiegel verzögert erreicht wird und zudem zu Beginn eine erhöhte Gerinnungsneigung besteht, welche auf der stärkeren Empfindlichkeit des gerinnungshemmenden, ebenfalls Vitamin-K-abhängigen Protein C beruht.

Die Hauptindikationen für die OAC sind absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern (Ziel-INR 2-3), mechanische Herzklappen (Ziel-INR je nach Prothese und Position 2-4), sowie die vor erneuten Thrombosen schützende Therapie tiefer Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien (Ziel-INR meist 2-3). Aufgrund der Spannweite der Indikationen ist die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten im höheren Lebensalter häufig und betrifft in Deutschland etwa 700.000 Menschen.

Gefürchtet unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind Nekrosen von Haut und subkutanem Fettgewebe sowie Blutungen (v.a. ZNS-Blutungen), deren Risiko aber bei guter Compliance der Patienten und gewissenhaften Therapiekontrollen unter Kontrolle gehalten werden kann.

Bei einer Erhöhung des INR deutlich über den therapeutischen Bereich hinaus mit daraus folgender Gefahr für Blutungskomplikationen oder bei deren Auftreten kann Vitamin-K (Konaktion[®], 1-10mg) gegeben werden um die Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten zu neutralisieren. Auch hierbei muss aber der verzögerte Wirkungseintritt berücksichtigt werden.

In der speziellen Situation des STEMI oder NSTEMI muss bei Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung mit oder ohne eine perkutanen Koronarintervention aufgrund des Zeitdruckes in der Regel auf eine Normalisierung der Blutgerinnung bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten verzichtet werden. Natürlich steigen hierbei die Risiken von (lokalen) Blutungen und der Einsatz der GpIIb/IIIa-Inhibitoren gestaltet sich problematisch. Trotzdem sollte auch hier im Falle eines Unterschreitens des therapeutischen INR eine parenterale Antikoagulation (UFH i.v. oder NMH s.c.) erwogen werden. Mit geringem Risiko kann eine Herzkatheteruntersuchung bei einem $INR < 1,5$ durchgeführt werden; im Notfall stellt jedoch auch bei einem höheren INR eine PCI die einzige lebensrettende Maßnahme dar.

Eine andere Situation besteht bei planbaren Eingriffen wie elektiven Operationen oder invasiven Untersuchungen wie Herzkatheteruntersuchungen. Die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten kann hierfür kurzfristig unterbrochen werden, bis eine (annähernde) Normalisierung des INR erreicht ist. Für diese Zeit muss eine alternative Antikoagulation durchgeführt werden. Dafür bietet sich die überlappende, subkutane (NMH) oder intravenöse (UFH) Heparinisierung an.

Nach der PCI kann wieder mit der überlappenden OAC begonnen werden, wobei bei der Einstellung des INR die eventuelle, parallele Gabe anderer gerinnungshemmender Pharmaka (ASS, Clopidogrel) berücksichtigt werden sollte.

Bei niedrigem Risiko für eine Thrombusbildung könnte nach koronarer Implantation eines unbeschichteten Metallstents (BMS) die kurzfristige, alleinige Gabe von ASS und Clopidogrel für 4 Wochen ausreichend sein (Lorenzoni R et al., 2004). Jedoch verdichten sich in den letzten Jahren die Hinweise, dass ein Ersatz einer vorherigen Antikoagulation durch ASS und Clopidogrel nach PCI-S mit einem erhöhten Thromboembolierisiko einhergeht (Karjalainen et al., 2007). Deshalb könnte bei Patienten mit hohem Risiko für Thrombosen die Maximalvariante einer Dreierkombination mit ASS, Clopidogrel und einem Vitamin-K-Antagonisten notwendig werden. Dabei stellt sich jedoch die Frage unter welchen Umständen ein durch diese Tripletherapie tendenziell erhöhtes Blutungsrisiko in Kauf genommen werden kann und soll. Diese Problematik, sowie die aktuelle Studienlage diesbezüglich soll im Kapitel „Diskussion“ ausführlich besprochen werden.

1.6.2 Thrombozytenaggregationshemmer

a) Acetylsalicylsäure (ASS)

Die Wirksamkeit von ASS als peripheres Analgetikum ist schon seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt, wohingegen ihre zusätzliche Wirkung auf die Thrombozyten erst 1954 beschrieben worden war. Diese ist auf eine Hemmung der Bildung des aggregationsfördernden Thromboxans zurückzuführen, welche wiederum auf einer Hemmung der thrombozytären Zyklooxygenase beruht. Die Hemmung dieses Enzyms durch ASS ist irreversibel. Somit entspricht die Wirkdauer mit 7-10 Tagen der thrombozytären Lebensdauer. Der therapeutische Nutzen von ASS beim Akuten Koronarsyndrom (ACS) und nach PCI-S ist gesichert. Die relative Risikoreduktion bei der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse durch ASS beträgt 25% (Yusuf et al., 2002). Hierbei beträgt die tägliche Dosis 100mg. Bei akuten Ereignissen wie dem ACS ist die Gabe einer loading-dose von 250mg ASS i.v. sinnvoll.

Die Gabe von Aspirin (bis zu 325mg/d) ist bei niedrigem thrombembolischem Risiko, z.B. ohne Vorliegen von Risikofaktoren indiziert. (Fuster et al., 2006).

b) Clopidogrel (Plavix[®], Iscover[®])

Der antiaggregative Effekt von Clopidogrel beruht auf einer Hemmung der ADP-abhängigen Thrombozytenaktivierung. Die neueren ADP-Antagonisten wie Clopidogrel haben aufgrund besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit das früher gängige Tiklopidin weitestgehend vom Markt verdrängt. In der PCI-Cure-Studie konnte die Wirksamkeit einer Kombination von ASS und Clopidogrel für die Dauer von 9-12 Monaten nach

PCI/Stentimplantation bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zur Monotherapie mit ASS gezeigt werden (Heeg et al., 2007).

c) Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren

Diese Substanzen binden an den GpIIb/IIIa-Rezeptor und verhindern die Bindung von Fibrinogen und somit die Thrombozytenaggregation. Dies erfolgt unabhängig vom Aktivierungsreiz, wodurch diese Substanzklasse über die stärkste Aggregationshemmung verfügt.

Der älteste Vertreter dieser Substanzklasse ist Abciximab (Reopro[®]), ein gentechnisch hergestellter, monoklonaler Antikörper mit langer Wirkdauer. Die Nachfolger Tirofiban (Aggrastat[®]) und Eptifibatid (Integrilin[®]) sind synthetisch hergestellte Moleküle mit kürzerer Wirkdauer.

Nach Koronarintervention senken GpIIb/IIIa-Inhibitoren zusätzlich zur Standardtherapie mit ASS und Heparin i.v. das Risiko ischämischer Komplikationen, wobei die Gabe besonders bei Hochrisiko-Patienten von Nutzen ist (Mann et al., 2005).

1.7 Atherosklerose, Koronare Herzerkrankung und akutes Koronarsyndrom

Perkutane koronare Interventionen werden zur Behebung der Manifestationen und Komplikationen der KHK durchgeführt. Die KHK stellt also die Grundbedingung für dieses Verfahren dar. Da das postinterventionelle Management von Patienten mit VHF nach PCI-S und somit die Komorbidität von KHK und VHF im Mittelpunkt des Interesses dieser Untersuchung steht, soll in diesem Abschnitt auf die KHK, ihre Entstehung und ihre Folgen eingegangen werden.

Unter KHK versteht man eine Stenosierung der Herzkranzgefäße, aufgrund derer es zu einer mangelhaften Sauerstoffversorgung des Myokards kommt (Riede et al., 1999).

Die KHK ist die Manifestation der Atherosklerose der Herzkranzgefäße.

Atherosklerotische Gefäßkrankheiten, insbesondere die KHK, sind laut WHO-Todesstatistik jährlich weltweit eine der wichtigsten Todesursachen. Ihre Häufigkeit liegt in Deutschland höher als in anderen (europäischen) Ländern und wird nur von wenigen Staaten wie z.B. den USA übertroffen (Gohlke et al., 2005).

Die zu beeinflussenden Risikofaktoren für diese Erkrankungen sind Nikotinabusus, Dyslipoproteinämien, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas. Andere, nicht zu beeinflussende Ursachen sind Alter, männliches Geschlecht, verschiedene Umweltfaktoren und genetische Prädisposition (Fuster et al., 1996).

Pathogenetisch kommt es bei Atherosklerose in Folge des Zusammenspiels von Risikofaktoren zu einer Schädigung der Gefäßintima, mit daraus resultierender Inflammation des Milieus (mit Einwanderung von Leukozyten und Makrophagen) und einer Hyperkoagulabilität. Daraufhin kommt es zur Entstehung oder zum Fortschreiten

einer atherosklerotischen Plaque (Rubanyi, 1993). Im Laufe der Jahre kommt es zu einem Umbau der atherosklerotischen Plaques zu bindegewebigen oder vulnerablen Plaques.

Für die Prognose der atherosklerotischen Läsionen ist deren Aufbau entscheidend: So sind besonders Plaques mit einem großen Lipidkern und einer dünnen Deckplatte vom Einriss gefährdet. Kommt es dazu, so wirkt das in der Plaque befindliche Material stark gerinnungsfördernd und plättchenaktivierend, und ein teilweiser oder kompletter Gefäßverschluss (der Koronar- oder anderer Arterien) durch eine Plaquethrombose ist die Folge. Dies ist die pathophysiologische Grundlage für das Akute Koronarsyndrom (ACS) (Schlitt et al., 2006).

Das ACS wird aktuell nach seinen Manifestationsformen und insbesondere seiner Prognose in die instabile Angina Pectoris (typische thorakale Beschwerden, Ischämiezeichen im 12-Kanal-EKG), den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI, typische thorakale Beschwerden + pathologischer Troponin-Nachweis ± Ischämiezeichen im 12-Kanal-EKG), den akuten ST-Hebungsinfarkt (STEMI, typische thorakale Beschwerden + signifikante ST-Hebungen im 12-Kanal-EKG) und den plötzlichen Herztod unterteilt (Hamm et al., 2004).

1.8 Die perkutane transluminale Koronarangioplastie/ perkutane Koronarintervention

Der Goldstandard in der Behandlung des ACS besteht heutzutage in der perkutanen Koronarintervention (PCI). Ziel dieser Methode ist die schnelle Revaskularisation der stenosierten Gefäße und somit die Erhöhung des Sauerstoffangebots. Dies kann mittels einer Ballondilatation erreicht werden; in den meisten Fällen ist die Implantation eines Stents notwendig um einer Restenose des Gefäßes vorzubeugen.

Als Gefäßzugang bei der PCI dienen Art. femoralis, oder alternativ Art. radialis, seltener Aa. ulnaris oder brachialis. Die Vorderwand des Gefäßes wird dabei durchstoßen und über Führungsdrähte werden Judkins,- oder andere Katheter bis zu dem zu untersuchenden Gefäß (Koronararterie) in Seldingertechnik vorgeschoben.

Bei der Ballondilatation kann ein an der Spitze eines Katheters befindlicher Ballon bis distal der Stenose vorgeschoben werden und dann mit einem Druck von bis zu 24 bar entfaltet werden, wodurch eine Dilatation des durch eine atherosklerotische Plaque verengte Koronararterie gewährleistet wird.

Zur weiteren Therapie und Verhinderung der Restenose wird ein Stent (ein in der Regel ca. 8-15mm langes und 2,5-4mm dickes Metallgeflecht) implantiert, der ebenfalls auf einem Dilatationsballon an die Stenose herangeführt wird und dort unter Entfaltung des Ballons an die Gefäßwand angepasst wird. Im Jahr 2007 wurde in deutschen

Herzkatheterlaboren bei 88% der Koronarinterventionen das Verfahren der koronaren Stentimplantation angewendet (van Buuren und Horstkotte, 2009).

Man unterscheidet unbeschichtete „bare metal stents“ (BMS) von den neueren mit antiproliferativen Substanzen beschichteten „drug eluting stents“ (DES).

Nach Implantation eines Stents ist die In-Stent-Restenose durch Einwanderung von glatten Muskelzellen und Bildung einer sogenannten Neointima eine potentielle Komplikation, welche sich meist innerhalb der ersten sechs Monate ereignet.

In diesem Fall kommt es erneut zu einer ischämie-bedingten Minderversorgung des Herzmuskelgewebes im Bereich des Versorgungsgebietes des stenosierten Gefäßes.

Bei einer schwedischen Multi-Center-Studie wurden Re-Stenoserraten von 7,0% nach Implantation von BMS beobachtet, wohingegen sie bei DES nur in 3,9% der Fälle aufgetreten sind (Jensen et al., 2006). Die geringere Re-Stenose-Rate bei DES lässt sich auf deren Beschichtung mit antiproliferativen Substanzen wie z.B. Sirolimus zurückführen. Diese hemmen auf lokaler Ebene das Zellwachstum und wirken so einer Re-Stenosierung des behandelten Gefäßareals entgegen. Der Anteil der implantierten DES betrug im Jahr 2007 in Deutschland etwas über 30% (vanBuuren und Horstkotte, 2009).

1.8.1 Periinterventioneller Einsatz von Pharmaka

Eine andere Komplikation nach koronarer Stentimplantation ist die Stentthrombose. Bei der Stentoberfläche handelt es sich bis zu seiner vollständigen Endothelialisierung um einen thrombogenen Fremdkörper. Bei BMS ereignet sich die Stentthrombose daher meist innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation.

Bei DES kommt es zu einer verzögerten Endothelialisierung der Stentoberfläche, weshalb bei Implantation von DES ein im Vergleich zu BMS höheres Risiko für eine „späte“ (>30 Tage nach Implantation) Stentthrombose diskutiert wird (Luscher et al., 2007). Des Weiteren wird den in der Beschichtung enthaltenen antiproliferativen Substanzen eine potentiell prothrombotische Wirkung zugeschrieben. Bifurkationsstents, multiple Stents, sowie besonders lange Stents stellen ein zusätzliches Risiko für die Stentthrombose dar (Iakovou et al., 2005)

Zur Prophylaxe der Stentthrombose kommen thrombozytenaggregationshemmende Pharmaka zum Einsatz, die im folgenden Abschnitt erläutert werden sollen, bzw. auf die im Einzelnen schon im Abschnitt 1.6. eingegangen wurde.

Bei Patienten, bei denen ein hohes Risiko ischämischer Komplikationen besteht (z.B. nach STEMI) kann während der PCI ein GpIIb/IIIa-Antagonist (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid) gegeben werden.

Klinische Studien (u.a. Urban et al., 1998) haben gezeigt, dass eine kombinierte thrombozytenaggregationshemmende Therapie, bestehend aus ASS und Clopidogrel die effektivste pharmakologische Prävention einer Stentthrombose ist.

Bei BMS wird diese Kombination für eine Dauer von mindestens vier Wochen nach PCI eingesetzt.

Nach der Implantation eines DES wird diese duale, antiaggregative Therapie für die Dauer von mindestens 6 Monaten empfohlen (Ong et al., 2005). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist die Fortführung der dualen Therapie über eine Dauer von 9 -12 Monaten empfehlenswert (Metha et al., 2001).

1.8.2 Spezielles periinterventionelles Management von Patienten mit Vorhofflimmern und oraler Antikoagulation

Vor, während und nach PCI kommen also verschiedene thrombozytenaggregationshemmende Pharmaka zum Einsatz, wobei sich die Gabe von ASS und Clopidogrel nach Stent-Implantation in Deutschland als festes Therapie-Regime etabliert hat.

Verschiedene Studien (Urban et al., 1998; Leon et al., 1998; Moussa et al., 1999) haben gezeigt, dass die Gabe von ASS in Kombination mit Vitamin-K-Antagonisten anstelle von Clopidogrel das Risiko für Blutungsereignisse sowie subakute Stent-Thrombose erhöht.

Die ACTIVE-W-Studie hat gezeigt, dass OAC hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen wirksamer war als die Kombination von ASS und Clopidogrel (ACTIVE-Writing Group, 2006).

Deshalb besteht bei Patienten mit VHF und hohem arteriellen Embolie-Risiko auch nach PCI-S eine Indikation für die orale Antikoagulation. Ein optimales postinterventionelles Management zur Verhinderung einer subakuten Stentthrombose beinhaltet wiederum die Gabe von ASS und Clopidogrel, gerade auch bei der Implantation von DES für längere Dauer.

Obwohl das Auftreten einer KHK gemeinsam mit VHF keine Seltenheit ist, steht ein allgemein anerkanntes Therapie-Regime für diese spezielle Patientengruppe nach PCI noch aus.

2 Ziel der Untersuchung

Die Datenlage zum postinterventionellen Management von Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation nach perkutaner Koronarintervention ist inkonsistent. Große klinische Studien haben einerseits gezeigt, dass eine Kombination der Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure und Clopidogrel in Bezug auf die Prophylaxe von Stentthrombosen anderen Kombinationen überlegen ist. Andererseits konnte gezeigt werden, dass eine orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern hinsichtlich der Schlaganfallprävention der Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern überlegen ist.

Aus retrospektiven Studien ging hervor, dass Patienten mit Vorhofflimmern, die nach perkutaner Koronarintervention mit einer Tripletherapie aus oraler Antikoagulation und dualer Plättchenaggregationshemmung behandelt worden waren, einerseits ein höheres Blutungsrisiko hatten, andererseits hinsichtlich kardialer Endpunkte und dem Auftreten von Schlaganfällen von einer solchen Tripletherapie profitieren konnten.

Diese inkonsistente Studienlage gab Anlass für die vorliegende retrospektive Studie. Patienten, die sich in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg einer perkutanen Koronarintervention unterzogen hatten, wurden in eine Gruppe mit Vorhofflimmern und eine Kontrollgruppe eingeteilt und auf Anamnesecharakteristika und Aufnahmegründe, medikamentöse Therapie und Ereignisse während des stationären Aufenthaltes sowie im Follow-Up hin untersucht. In Vergleichen zwischen den beiden Gruppen sollten Unterschiede bezüglich des Risikoprofils und des Outcomes der Patienten erhoben werden, wobei kardiale und kardioembolische Ereignisse sowie Blutungsereignisse als Endpunkte fungierten.

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Problematik hinsichtlich des Managements von Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention wurde eine zusätzliche Einteilung der Patienten anhand der gerinnungsaktiven Medikation vorgenommen, denn es war von besonderem Interesse, in dieser Studie zu untersuchen, ob die duale Plättchenaggregationshemmung als hinreichende Prävention für kardioembolische oder andere kardiale Ereignisse angesehen werden kann. Des Weiteren sollte erforscht werden, ob bzw. inwiefern die Kombination von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Antikoagulation ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringt.

3 Methoden

3.1 Allgemeine Methoden

3.1.1 Studiendesign

Bei der dieser Promotion zugrundeliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, ein Follow-Up einschließende Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 420 Patienten. Gegenstand der Untersuchung sind eine Gruppe von Patienten mit Vorhofflimmern à 210 Personen (im Folgenden „Fälle“ genannt), sowie eine Gruppe von 210 in Alter, Geschlecht und BMI vergleichbaren Personen ohne diagnostiziertes VHF (im Folgenden „Kontrollen“ genannt).

Einschlusskriterien für beide Gruppen waren eine im Zeitraum von 2004-2006 in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität durchgeführte perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stentimplantation. Einschlusskriterium für die Fälle war das Vorliegen von VHF/VHFlat während des stationären Aufenthalts im Rahmen der PCI, welches in der Krankenakte ärztlich dokumentiert worden war. Art und Behandlung des VHF waren hierfür nicht relevant (werden aber in den Ergebnissen beschrieben). Gleichzeitig war das Vorliegen von VHF Ausschlusskriterium für die Kontrollen, bei Ihnen durfte also kein VHF/VHFlat dokumentiert sein. Patienten, bei denen aus anderen Gründen eine orale Antikoagulation indiziert war, wurden nicht in die Gruppe VHF/VHFlat aufgenommen. OAC mit anderer Indikation als VHF/VHFlat (z.B.: Schalthrombus, Lungenembolie, stark verminderte LVEF, mechanischer oder biologischer Herzklappenersatz etc.) waren kein Ausschlusskriterium für die Kontrollen.

3.1.2 Rekrutierung der Studienpopulation

Im Zeitraum vom 1.1.2004 bis zum 22.9.2006 waren 1.668 Patienten (516 Frauen, 1.152 Männer) im Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität mit einer PCI mit Stentimplantation behandelt worden.

Bei dieser Patientengruppe war entweder bereits im Vorfeld eine KHK diagnostiziert worden oder die aktuellen Beschwerden (Stabile/ Instabile Angina Pectoris, AMI) stellten die Indikationen für diese Untersuchung.

Die Krankenakten dieser Patienten waren aus dem Archiv einbestellt und zur Erstellung der Datenbank verwendet worden. Von den 1.668 Patienten wurden 210 Personen mit VHF oder VHFlat identifiziert und danach aus dem gleichen Patientenkontingent entsprechende 210 „matches“ für die Kontrollgruppe ermittelt (s.o.).

3.1.3 Angaben zur Erhebung der Baselinevariablen

Anamnese:

Alter und Geschlecht wurden erfasst, sowie der Body Mass Index (BMI) berechnet. Diabetes mellitus wurde bei Patienten diagnostiziert, die deshalb diätetisch behandelt wurden oder orale Antidiabetika bzw. Insulin einnahmen, oder deren Nüchternblutzucker $\geq 7,0$ mmol/l betrug.

Hypertonie wurde festgestellt, wenn eine antihypertensive Behandlung vorgenommen oder eine arterielle Hypertonie diagnostiziert worden war (RR > 140/90 mmHg). Eine Hyperlipoproteinämie wurde bei Patienten diagnostiziert, die sich einer Therapie mit Lipid-senkenden Pharmaka unterzogen oder wenn anamnestisch bzw. aktuell erhöhte LDL- oder Gesamtcholesterinspiegel nachgewiesen worden waren. Als Raucher wurden nur bis zum stationären Aufenthalt oder während des stationären Aufenthaltes aktive Raucher klassifiziert. Eine peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) wurde diagnostiziert, falls anamnestisch bekannt oder Einschränkungen der Gehstrecke aktuell durch den Patienten angegeben oder diagnostiziert worden waren. Ebenso wurde aus den Akten erhoben, ob die Patienten bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, sich im Vorfeld einer aortokoronaren Bypass-OP (ACB) unterziehen mussten und ob bei Aufnahme eine Karotis-Stenose vorlag. Hier wurde unterschieden ob diese diagnostiziert und behandelt oder lediglich diagnostiziert worden war.

Einteilung des Vorhofflimmerns:

Gemäß den AHA/ACC/ESC Guidelines wurde unterschieden zwischen paroxysmalem, persistentem und permanentem VHF/VHFlat (siehe Einleitung).

Des Weiteren wurde festgehalten, ob es sich um VHF oder VHFlat handelte und ob dieses im Aufnahme-EKG vorlag.

Aufnahmegrund:

Es wurden 5 Aufnahmegründe unterschieden:

1. „Stabile Angina Pectoris“, die z.B. bei körperlicher Belastung auftritt und gut auf Nitrate anspricht (gemäß CCS-Klassifikation).
2. „Instabile AP“, bei der die Beschwerden entweder erstmalig aufgetreten sind, oder in Dauer und Schwere zunehmen und schlecht auf Nitrate ansprechen.
3. „Nicht ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI)“, der mit spezifischen Enzymerhöhungen einhergeht, bei dem es aber nicht zur ST-Hebung kommt, da es sich nicht um einen transmuralen Infarkt handelt.
4. „ST-Hebungs-Infarkt (STEMI)“, der mit Enzymerhöhungen und infarkttypischen EKG-Veränderungen (ST-Hebung) einhergeht.

5. „andere Gründe“, wie z.B. Herzinsuffizienz, die aktuell nicht auf ein Infarktereignis zurückzuführen ist (z.B. im Rahmen einer Tachyarrhythmia absoluta).

Weiterhin differenzierten wir den STEMI anhand des zeitlichen Auftretens noch weiter in 3 Gruppen:

- Nicht akuter STEMI (>48 h, aber in Zusammenhang mit der aktuellen stationären Aufnahme).
- Subakuter STEMI (zwischen 48 h und 14 Tagen).
- Akuter STEMI (<48 h).

Katheterbefund und Stentcharakteristik:

Aus dem Befund der PCI (Programm: Cardas[®]) wurden die Anzahl der erkrankten koronaren Gefäße und die Anzahl der implantierten Stents erfasst.

Beim behandelten Gefäß war zwischen Hauptstamm (HS), Ramus interventricularis anterior (RIVA), Ramus intermedius sinister (RIM), Ramus circumflexus (RCX), Rechte Koronararterie (RCA), Art. thoracica (mammaria) interna-Bypass (LIMA) und Aortocoronarem Bypass (ACB) differenziert worden. Die Art der behandelten Stenose wurde für jeden implantierten Stent in „nativ“ und „Restenose“ unterteilt; für alle einzelnen Stents wurden Länge und Durchmesser in mm dokumentiert. Für jeden einzelnen Stent wurde dokumentiert, ob es sich um einen BMS oder DES handelte. Zusätzlich wurde eine eventuelle Lyse vor PCI festgehalten und eventuell verabreichte GpIIb/IIIa-Inhibitoren während der Herzkatheteruntersuchung wurden detailliert erfasst (Gabe von Abciximab, Tirofiban oder Integrillin; Menge des Bolus, Dauer und Rate der Infusion).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde in der Regel mittels Echokardiographie oder seltener während der Herzkatheteruntersuchung mittels Lävokardiographie bestimmt.

Baseline-Medikation:

Die Angaben zur Medikation bei Aufnahme gingen aus dem stationären ärztlichen Aufnahmeblatt hervor; falls dieses unvollständig war, aus Pflegeaufnahme und vorhandenen Briefen der vorbehandelnden Hausärzte.

Erfasst wurde die Einnahme von Betablockern, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Calcium-Antagonisten, Vitamin K-Antagonisten, Digitalis, Antiarrhythmika, Fettsenkern (Statin, Fibrat, andere), Heparine (UFH i.v. oder s.c., NMH), Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel), GpIIb/IIIa-Inhibitoren (Abciximab, Tirofiban, Integrillin).

Besondere Beachtung schenken wir den verschiedenen möglichen Kombinationen der gerinnungshemmenden Medikamente (Heparine, Thrombozytenaggregationshemmer, GpIIb/IIIa-Inhibitoren, OAC).

Bei Aufnahme zählten wir 27 solcher Kombinationen bei den Patienten. Bei Entlassung gab es 14 solcher möglicher Kombinationen von gerinnungshemmenden Medikationen. Hier wurde zusätzlich die Dauer der empfohlenen Einnahme von Clopidogrel erfasst (vorzugsweise im Arztbrief, ansonsten im Katheterbefund).

3.1.4 Erhebung der Laborparameter

Für die Erhebung der Laborwerte wurde vorzugsweise das Aufnahmelabor verwendet (aus Patientenakte oder digitalem Ordis[®]-Programm); bei fehlenden Parametern, die Ergebnisse späterer venöser Blutentnahmen. Folgende Parameter wurden gemäß der Untersuchungsmethoden des Zentrallaboratoriums des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität analysiert und in unserer Datenbank erfasst: INR, aPTT, Fibrinogen, Kreatinin, Harnstoff, Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Leukozytenzahl, Hämoglobin (Hb), Thrombozytenzahl und CRP.

Im Folgenden soll auf einige Parameter näher eingegangen werden, insbesondere auf die Analyseverfahren der Gerinnungsparameter und deren Einordnung.

International Normalized Ratio:

Der INR (International Normalized Ratio) wurde 1983 von der WHO eingeführt um die Funktion des extrinsischen Systems international vergleichbar zu machen. Durch Zugabe von Gewebsthromboplastin und Calcium zu Citratplasma wird das extrinsische Gerinnungssystem aktiviert und die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels gemessen. Die Geschwindigkeit der Fibrinbildung ist dabei vor allem von den Konzentrationen der Faktoren II, VII und X abhängig. Somit erfasst der INR drei der vier Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktor IX spielt eine Rolle im intrinsischen System) und stellt somit auch einen Parameter für die Syntheseleistung der Leber dar. Ebenso können mit Hilfe dieser Methode Mangelzustände der Vitamin-K-abhängigen Faktoren erfasst werden, wie sie u.a. bei unter einer Cumarintherapie oder bei Vitamin-K-Mangel zu finden sind. Der INR gilt deshalb heute als Goldstandard zum Monitoring einer dauerhaften Therapie mit oralen Antikoagulantien (Kemkes-Matthes et al., 2001; Pötzsch et al., 2002), wobei je nach Indikation ein Ziel INR von 2,0-4,0 angestrebt werden kann.

Grundlage der INR -Berechnung ist die Prothrombin-Ratio (PR):

$$PR = \frac{\text{Gerinnungszeit des Patientenplasmas (sec)}}{\text{Gerinnungszeit des Normalplasmapools (sec)}}$$

Bei der Bestimmung des INR wird mit einem von der WHO standardisiertem Referenzthromboplastin gearbeitet, so dass es im Vergleich zum Quick-Test nicht zu starken Schwankungen in Abhängigkeit des verwendeten Thromboplastins und Gerätes kommt. Das Ergebnis ist also international vergleichbar und standardisiert. Der Standardisierung dient ein Referenzthromboplastin, welches an die mit anderen Thromboplastinen gefundene Prothombin-Ratios angeglichen wird. Als Korrekturfaktor wird der „international sensitivity index“ („ISI“) verwendet. Die Formel zur Berechnung der INR lautet:

$$\text{INR} = \text{PR} \times \text{ISI}$$

Für das WHO-Referenzthromboplastin ist der ISI-Wert mit 1 definiert, so dass $\text{INR} = \text{PR}$ ist. Für alle anderen Thromboplastine werden von den Herstellern ISI-Werte mitgeteilt, die sowohl die Eigenschaften des Thromboplastins (schnellere oder langsamere Gerinnungszeiten verglichen zum WHO-Thromboplastin) als auch den verwendeten Analysator berücksichtigen. Am Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wird das Reagenz Thromborel S[®] mit dem entsprechenden Testgerät BCS[®] (Firma Dade Behring, Marburg, Deutschland) verwendet.

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT):

Die aPTT dient der Überprüfung der Funktion des intrinsischen Gerinnungssystems (Faktor XII, Präkallikrein, HMWK, FXI, FIX, FVIII, FX, FV und FII). Phospholipide, oberflächenaktive Substanzen und Calcium-Ionen führen zur Aktivierung der Faktoren XII und XI. Die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels über die intrinsische Enzymkaskade wird koagulometrisch erfasst und in Sekunden angegeben. Der angegebene Referenzbereich kann nur als Richtwert angesehen werden, da, wie beim Quick-Test, unterschiedliche aPTT-Reagenzien unterschiedliche Gerinnungszeiten bei ein und derselben Probe messen. Die aPTT und ihr Referenzbereich unterliegen also keiner Standardisierung und die Werte müssen laborspezifisch interpretiert werden. Im Zentrallabor der Universitätsklinik Halle liegt der Referenzbereich bei 26-36s (abhängig vom verwendeten Reagenz). Im Rahmen unserer Versuche wurde das Reagenz Pathrombin SL[®] mit dem entsprechenden Testgerät BCS[®] (Firma Dade Behring) verwendet.

Verlängerungen der aPTT findet man vor allem bei Heparintherapie und bei Mangelzuständen von Faktoren des intrinsischen Systems, wie sie bei Hämophilie A und B eine Rolle spielen (Kemkes-Matthes et al., 2001; Pötzsch und Madeler, 2002).

Fibrinogenkonzentration:

Es gibt verschiedene Methoden zur Bestimmung der Fibrinogenkonzentration. Die im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg verwendete Methode stellt eine Modifikation der klassischen, koagulatorischen Methode nach Clauss dar. Hierbei wird Citrat-Plasma mit einem großen Thrombin-Überschuss zum Koagulieren gebracht, wobei die Zeit abhängig von der Fibrinogenkonzentration der Probe ist. Bei dem hier verwendeten Reagenz Multifibren U[®] handelt es sich um bovines Thrombin (Firma Dade Behring), wobei die Messung wiederum mit dem entsprechenden Testgerät BCS[®] (Firma Dade Behring) erfolgt und der Referenzbereich der Fibrinogenkonzentration mit 2,1-4,0 g/l angegeben wird.

Da ein erhöhtes Fibrinogen als Risikofaktor für arterielle thromboembolische Komplikationen, u.a. für KHK, gilt (Gensini et al., 1998), kommt seiner Beurteilung bei der hier vorliegenden Patientenpopulation besondere Bedeutung zu. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es im Rahmen von Entzündungsreaktionen zu erhöhten Werten kommen kann, da es sich um ein Akute-Phase-Protein handelt.

C- reaktives Protein:

Beim C- reaktiven Protein (CRP) handelt es sich ebenfalls um ein Akute- Phase Protein, welches im Rahmen von Entzündungsprozessen, aber auch beim ACS, ansteigt und in diesem Falle als negativer Marker für die Prognose angesehen werden kann (Hamer et al., 2010). Es ist unspezifisch; die Konzentration wird mittels partikelverstärkender Immunturbidimetrie bestimmt (Roche[®] Diagnostics, Germany).

Triglyzerid- und Chlosterinkonzentration:

Da diese Faktoren eine Rolle bei der Entstehung und Progression von Atherosklerose spielen (Braunwald, 1997), kommt ihrer Bestimmung bei Patienten mit KHK besondere Bedeutung zu.

Im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg werden diesbezüglich die gängigen Methoden angewandt: Die Triglyceridkonzentration wird anhand der Extinktionszunahme nach enzymatischer Spaltung bestimmt (Roche[®] Diagnostics, Germany) und in mmol/l angegeben, wobei eine Konzentration <1,7mmol/l als physiologisch angesehen wird.

Der Ermittlung der Gesamt-Cholesterin-Konzentration dient ebenfalls eine enzymatische, kolorimetrische Methode (Keil et al., 2000), wobei im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg die Einheit mmol/l verwendet wird und der Referenzbereich <5,2 ist.

Die Ermittlung des LDL (Low Density Lipoprotein)-Cholesterin erfolgte mit Hilfe der Friedewaldformel aus dem Gesamt-Cholesterin, den Triglyzeriden und dem HDL-Cholesterin (HDL-C):

Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin – (0,45 x Triglyzeride)

Dem LDL-Cholesterin werden negative Eigenschaften bzgl. der Begünstigung von Atherosklerose zugeschrieben, weshalb bei Individuen mit manifester KHK/Atherosklerose im Rahmen einer Sekundärprävention Werte <2,6mmol/l angestrebt werden (DGK-Leitlinien zur risikoadjustierten Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen, www.dgk.org; 20.01.2010, 11:45), auch wenn der physiologische Wert für Individuen ohne Risikofaktoren mit <4,1mmol/l angegeben wird.

Beim HDL-Cholesterin wird hingegen ein Mindestwert von >1mmol/l angestrebt, da es als prognostisch günstige Lipoproteinfraktion gilt. Die gängige und somit im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg angewandte Methode zur HDL-Bestimmung ist ebenfalls enzymatisch-kolorimetrischer Art (Roche[®] Diagnostics, Germany).

Weitere Laborparameter:

Die weiteren in der Analyse verwendeten Marker Kreatinin, Harnstoff und die im Rahmen der Blutbildbestimmung erfassten Parameter (Hb, Thrombozyten, Leukozyten) wurden anhand der gängigen Methoden ermittelt.

3.1.5 Events während des stationären Aufenthaltes

Folgende kardiale Ereignisse, die während des stationären Aufenthaltes auftraten und im Entlassungsbrief genannt worden waren, wurden mit Datum des Auftretens erfasst: Re-Infarkt, Schlaganfall, nicht kardialer Tod, kardiovaskulärer Tod, Re-PCI, ACB-OP, akutes Nierenversagen.

Ähnlich war das Vorgehen bei der Erfassung von Blutungsereignissen und Gefäßkomplikationen. Hier wurde unterschieden zwischen „minor bleeding“ (definiert als nicht interventionsbedürftige, nicht transfusionsbedürftige Blutung), Leistenblutung, Leistenhämatom, gastrointestinale Blutung, intrakranielle Blutung, Aneurysma, arteriovenöse Fistel und Thrombose.

3.1.6 Erhebung der Follow-Up-Informationen

Alle Vorgehensweisen im Rahmen dieser Studie, insbesondere die Rekrutierung der Follow-Up-Daten erfolgten in Übereinstimmung mit der Ethik-Kommission der

Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Am 15.12.2007 wurden alle Patienten angeschrieben, die nicht während des zur Erhebung der Baseline-Daten dienenden, stationären Aufenthaltes nach PCI verstorben waren. Vorher fand ein Abgleich aller Patienten mit der internen Liste aller im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bis zu diesem Zeitpunkt verstorbenen Patienten statt (Quelle: Daten-Management des Klinikums). Vier Kontrollen und sechs Fälle waren demzufolge in der Zwischenzeit verstorben.

Es wurden 386 Patienten (191 Fälle, 195 Kontrollen) angeschrieben. Bei dem Schreiben handelte es sich um ein Anschreiben sowie einen standardisierten Fragebogen (siehe Abbildungen 6 und 7), in dem folgende Informationen bzgl. der Zeit nach PCI erfragt wurden: Krankenhausaufenthalt kardialer Ursache, kardiale Ereignisse wie AMI, Re-PCI, ACB, Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall, Blutungen, Thrombosen, aktuelle Medikation.

Bis April 2008 gab es 107 rückläufige Antworten in der Fälle-Gruppe (56%) und 89 (46%) in der Kontroll-Gruppe, sodass versucht wurde über die restlichen Patienten telefonisch Auskunft zu erhalten. Dies erfolgte mit einem standardisierten Telefon-Fragebogen. Falls die Patienten nicht persönlich telefonisch zu erreichen waren, wandten wir uns an die behandelnden Hausärzte, deren Namen ebenfalls aus den Krankenakten entnommen worden waren.

Diese waren entweder bereit, selbst Auskunft zu geben oder gaben eine evtl. neue Adresse weiter. So konnte telefonisch in der Fälle-Gruppe zusätzlich Auskunft über 64 Patienten eingeholt werden, in der Kontroll-Gruppe über 55 Patienten.

In den Fällen, in denen weder persönlich noch über den Hausarzt Informationen erhalten werden konnten, wandten wir uns zur Erfragung evtl. Adressänderungen oder Todesfälle an die jeweiligen Einwohnermelde- und Standesämter (bei 20 Fällen und 51 Kontrollen). Durch dieses Verfahren konnten wir bei einem Großteil der Patienten Informationen zur wichtigen Fragestellung der Mortalität zum Follow-Up-Zeitpunkt erhalten.

In Fällen, in denen Angehörige entweder schriftlich oder telefonisch vom Tod der Patienten berichteten, versuchten wir die Todesursache zu eruieren und teilten die Todesursachen in Folge in solche kardialer und solche nicht kardialer Ursache ein.

Unklare Todesursachen im Follow-Up wurden der Gruppe „kardialer Tod“ zugeordnet.

Universitätsklinikum Halle (Saale) | Postfach | 06007 Halle (Saale)

«Geschlecht»
«Vorname» «Name»
«Adresse»
«PLZ» «Wohnort»

Ihre Zeichen Ihr Schreiben vom Unser Zeichen Datum

«Anrede» «Name»,

Bei Ihnen wurde in unserer Klinik eine Herzkatheteruntersuchung (mit Ballondilatation oder Stentimplantation) auf Grund des Vorliegens einer Koronaren Herzerkrankung durchgeführt. Außerdem wurde während des stationären Aufenthaltes ein Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern festgestellt.

Wir möchten auch in Zukunft den Menschen, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen, die bestmögliche Nachbehandlung bieten. Deshalb führen wir aktuell Nachbeobachtungen bei unseren Patienten mit Koronarer Herzerkrankung und Vorhofflimmern / Vorhofflattern durch und möchten Sie um schriftliche Mitteilung über Ihr Befinden bitten. Bitte füllen Sie den beiliegenden Fragebogen aus und senden ihn an uns zurück. Ein frankierter und adressierter Rückumschlag liegt bei. Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass die Beantwortung der Fragen freiwillig ist, würden uns aber ganz herzlich für Ihre Mitarbeit bedanken. Sollten Sie Fragen haben, rufen Sie bitte unter der Telefonnummer 0345-557-4951 (Studienassistentin Fr. Schlitt) an.

Vor Absenden dieses Briefes war es unser Ziel, alle Patienten, die aktuell erneut stationär in die Universitätsklinik Halle aufgenommen wurden oder bei denen es zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes gekommen ist, nicht durch diese Befragung zu bemühen.

Mit bestem Dank im Voraus und freundlichen Grüßen

PD Dr. med. A. Schlitt
Oberarzt

Anlage -Fragebogen
 -Frankierter und adressierter Rückumschlag



Universitätsklinikum
Halle (Saale)

**Universitätsklinik und Poliklinik für
Innere Medizin III**

Schwerpunkte
- Kardiologie
- Arbeitsbereich Angiologie
(Leiter: Prof. Dr. med. H. Podhalsky)
- Pulmologie
- Internistische Intensiv- und Notfallmedizin
- Herz-Kreislauf- und Intensivmedizin beim älteren Patienten

Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan



Hausanschrift
Eusebius-Str. 46, D-06120 Halle (Saale)

Sekretariat des Direktors
Steffi Lieben
☎ +49 (345) 557 – 2601
Maddi Rohlfemann
☎ +49 (345) 557 – 2621
☎ +49 (345) 557 – 2072
✉ kw.werdan@medizin.uni-halle.de

Fachleitung Pflegedienst
Rick Pieper
☎ +49 (345) 557 – 2662

Stationen
Station 1 (Intensivstation)
☎ +49 (345) 557 – 2701/95
☎ +49 (345) 557 – 2636
Station 2 (Wachstation)
☎ +49 (345) 557 – 2667
☎ +49 (345) 557 – 2731
Station 7-8 (Kardiologie/Angiologie)
☎ +49 (345) 557 – 2624 (St. 7)
☎ +49 (345) 557 – 3379
☎ +49 (345) 557 – 2620 (St. 8)
☎ +49 (345) 557 – 3378
Station 9 (Pulmologie)
☎ +49 (345) 557 – 2664
☎ +49 (345) 557 – 3169

Ambulanzen
Kardiologie
☎ +49 (345) 557 – 2755
☎ +49 (345) 557 – 3359
Angiologie
☎ +49 (345) 557 – 3355
☎ +49 (345) 557 – 3352
Pulmologie
☎ +49 (345) 557 – 2855
☎ +49 (345) 557 – 3359

Herzkatheterlabor
Anmeldung
☎ +49 (345) 557 – 4938
Oberarzt
☎ +49 (345) 557 – 4936
Leitende Schwester
☎ +49 (345) 557 – 4942
☎ +49 (345) 557 – 4943

Funktionsdiagnostik
☎ +49 (345) 557 – 2180
☎ +49 (345) 557 – 2142

Forschungslabor
☎ +49 (345) 557 – 4545
☎ +49 (345) 557 – 4546



Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

Abb. 6: Follow-Up-Anschreiben der Fälle-Gruppe (verkleinerte Darstellung).



Name: «Vorname» «Name» * «geb»
Herzkatheteruntersuchung: «HKTermin»

1. Trat nach der Herzkatheteruntersuchung im Jahre («HKTermin») erstmals oder erneut ein Herzinfarkt auf? NEIN JA, am _____
2. Trat nach «HKTermin» erstmals oder erneut ein Schlaganfall oder eine plötzliche Bewußtlosigkeit auf? NEIN JA, am _____
3. Wurde nach «HKTermin» eine Bypass-Operation bei Ihnen durchgeführt? NEIN JA, am _____
4. Traten nach «HKTermin» erneut Herzbeschwerden mit der Notwendigkeit eines stationären Aufenthaltes auf?
a) Wurde daraufhin ein Herzkatheter durchgeführt? NEIN JA
b) Wurde eine Aufdehnung durchgeführt, bzw. ein Stent eingebaut? NEIN JA
c) War der Grund des Aufenthaltes eine Herzrhythmusstörung (z.B. Vorhofflimmern/Vorhofflattern)? NEIN JA
5. Wurde bei Ihnen nach der Herzkatheteruntersuchung im Jahre («HKTermin») eine Blutungskomplikation (z.B. Magenbluten, Darmbluten, Hirnblutung) festgestellt? NEIN JA, am _____
Art der Blutung: _____
6. Trat bei Ihnen nach der Herzkatheteruntersuchung im Jahre («HKTermin») eine Lungenembolie oder eine andere Embolie auf? NEIN JA, am _____
7. Bitte teilen Sie uns Ihre aktuelle Telefonnummer mit.  _____
 _____

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?

Bemerkungen:

Abb. 7: Follow-Up-Fragebogen (verkleinerte Darstellung).

3.2 Statistische Methoden

Anamnese-Charakteristika sowie biochemische und andere Variablen wurden analysiert und anhand der definierten Einteilung Fälle-Kontrollen bei Aufnahme, Entlassung und im Follow-Up verglichen. Für die Follow-Up-Analysen war zusätzlich eine Einteilung in die beiden Behandlungsgruppen bei Entlassung anhand der gerinnungshemmenden Therapie „Dualtherapie“ und „Triple-Therapie“ vorgenommen worden.

Für die Beschreibung kontinuierlicher, symmetrisch verteilter Variablen (Schiefe -1-+1), wurde der T-Test angewandt und die Ergebnisse in Form von Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Für kontinuierliche, schief verteilte Variablen (Schiefe >1 oder <-1) wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewandt und Median und die 25./75. Perzentile angegeben (alle Laborwerte außer Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Thrombozytenzahl). Der Vergleich von kategorialen Merkmalen erfolgte mithilfe des Chi-Quadrat-Testes oder Fisher-Testes, wobei die Ergebnisse in % dokumentiert wurden.

Zum statistischen Vergleich wurde bei mehr als zwei Vergleichsgruppen bei normal verteilten, kontinuierlichen Variablen der ANOVA-Test, bei schief verteilten, kontinuierlichen Variablen der Kruskal-Wallis-Test, und bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Zur Bestimmung der Überlebensraten in den verschiedenen Gruppen (Fälle-Kontrollen, verschiedene Medikamentenkombinationen bei Entlassung) wurden Kaplan-Meier-Analysen unter Verwendung des Log-Rank-Tests durchgeführt. Ereignisfreies Überleben war hier definiert worden als Überleben bis zum Auftreten von Tod, AMI, Schlaganfall oder Blutung.

Bei multivariaten Überlebensanalysen wurde die Cox-Regressions-Analyse eingesetzt und potentielle Confounder berücksichtigt.

Da keine Adjustierung für das multiple Testen durchgeführt worden war, sind alle genannten p-Werte als deskriptiv zu werten, wobei ein p-Wert $<0,05$ als lokal signifikant bezeichnet wurde.

Für die statistische Auswertung war das Programm SPSS[®] (Statistical Package for the Social Sciences) in der Version 11.5 verwendet worden.

4 Resultate

4.1 Baselinecharakteristika

In Tabelle 1 sind die Charakteristika der 420 untersuchten Patienten bei Aufnahme tabellarisch dargestellt und anhand ihres Status in Kontrollen (Patienten ohne VHF/VHFflat) und Fälle (Patienten mit VHF/VHFflat) aufgeteilt. Bezüglich Geschlecht, BMI und Alter bestehen keine signifikanten Unterschiede, da die Übereinstimmung dieser Parameter bei der Auswahl der Kontrollgruppe vorausgesetzt worden war.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 71 Jahre (Min. 42, Max. 87 Jahre). Der durchschnittliche BMI war mit $28,1 \text{ kg/m}^2$ erhöht und es zeigte sich ein Überwiegen der männlichen Patienten (72%). Ebenso typisch für eine Kohorte mit KHK waren folgende Anamnesecharakteristika: 42% der Gesamtpatienten litten bei Aufnahme an Diabetes mellitus, 76% an art. Hypertonie und 33% an Hyperlipoproteinämie, wobei bei allen Risikofaktoren ein leichtes Überwiegen der Fälle (Patienten mit VHF) zu beobachten war. Signifikante Unterschiede bezüglich der anamnestisch erhobenen Vorerkrankungen/Ereignisse zeigten sich insbesondere bei den Variablen Schlaganfall und beim Myokardinfarkt: 21% der Fälle hatten bereits einen Schlaganfall erlitten im Vergleich zu 12% der Kontrollen ($p=0,018$). Bei 30% der Fälle wurde von einem vorausgegangen AMI berichtet, im Vergleich zu 24% bei den Kontrollen ($p=0,026$).

Bei der stationären Aufnahme stellte das ACS die häufigste Aufnahmeindikation dar. 31% der Kontrollen wurden aufgrund eines STEMI aufgenommen, gefolgt vom NSTEMI mit 28%. Bei den Fällen hingegen war der NSTEMI mit 31% der häufigste Aufnahmegrund, dicht gefolgt von der instabilen AP mit knapp 30%. Bei Patienten, bei denen ein STEMI vorlag, war dieser bei 82% akut, also in einem Zeitraum $<48\text{h}$ aufgetreten. Die stabile AP war nur bei 15% aller 420 Patienten Grund zur stationären Aufnahme.

Bei einem Großteil der Patienten (48%) zeigte sich in der Herzkatheteruntersuchung eine koronare Drei-Gefäß-Erkrankung.

Signifikante Unterschiede ($p=0,007$) ließen sich wiederum bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion beobachten: Bei den Kontrollen betrug sie im Mittel 54% (Min.16, Max.90%), gegenüber 49% (Min.11, Max.81%) bei den Fällen.

Noch deutlicher war der Unterschied bei der Dauer des stationären Aufenthaltes zu sehen ($p=0,001$): Patienten aus der Kontrollgruppe waren im Mittel 9 Tage im Krankenhaus (Min.1, Max.41), während die Krankenhausliegezeit bei den Fällen 13 Tage betrug (Min.0, Max. 87).

Tab. 1: Charakteristika der Patienten bei Aufnahme, aufgeteilt nach Status (Fälle-Kontrollen). Bei kategorialen Variablen Angaben in % (n). Angabe bei normalverteilten kontinuierlichen Variablen als Mittelwert (Standardabweichung, SD). Die Variable linksventikuläre Ejektionsfraktion wurde bei n=335 Patienten bestimmt.

Baseline Charakteristika	Gesamt (n=420)	Kontrollen (n=210)	Fälle (n=210)	P-Wert
Anteil männlicher Patienten, % (n)	72,4 (304)	72,4 (152)	72,4 (152)	1,00
BMI, kg/m ² (SD)	28,1 (4,3)	28,1 (4,2)	28,1 (4,4)	0,993
Alter in Jahren (SD)	71,1 (8,8)	71,0 (8,8)	71,1 (9,0)	0,891
Diabetes, % (n)	42,1 (177)	38,1 (80)	46,2 (97)	0,101
Arterielle Hypertonie, % (n)	76,0 (319)	74,8 (157)	77,5 (162)	0,509
Hyperlipoproteinämie, % (n)	32,6 (99)	21,9 (46)	25,2 (53)	0,421
Raucher, % (n)	16,2 (68)	14,4 (30)	18,1 (38)	0,299
Familienanamnese für KHK, % (n)	20,5 (86)	21,5 (45)	19,5 (41)	0,611
PAVK anamnestisch, % (n)	10,2 (43)	7,1 (15)	13,3 (28)	0,036
AMI anamnestisch, % (n)	26,9 (113)	24,3 (51)	29,5 (62)	0,026
PCI anamnestisch, % (n)	22,9 (96)	21,9 (46)	23,8 (50)	0,642
ACB anamnestisch, % (n)	13,1 (55)	13,4 (28)	12,9 (27)	0,870
Schlaganfall anamnestisch, % (n)	16,9 (71)	12,9 (27)	21,01 (44)	0,018
Carotis-Stenose anamnestisch, % (n)	5,2 (22)	7,1 (15)	3,3 (7)	0,209
Aufnahmegründe, % (n)				0,450
Stabile AP	14,8 (62)	13,3 (28)	16,2 (34)	
Instabile AP	27,1 (114)	24,6 (52)	29,5 (62)	
NSTEMI	29,3 (123)	27,5 (58)	31,0 (65)	
STEMI	26,6 (112)	31,4 (66)	21,9 (46)	
Andere	2,1 (9)	2,8 (6)	1,4 (3)	
Aktualität des STEMI, % (n)				0,957
Subakut (2-14d)	17,7 (20)	17,9 (12)	17,4 (8)	
Akut (<48h)	82,1 (92)	81,8 (54)	82,6 (38)	
Anzahl der betroffenen Gefäße, % (n)				0,820
1	22,1 (93)	23,3 (49)	21,0 (44)	
2	29,5 (124)	29,5 (62)	29,5 (62)	
3	48,3 (203)	47,1 (99)	49,3 (104)	
LVEF, % (n=164/171), (SD)	51,3 (16,1)	53,8 (15,6)	49,0 (16,4)	0,007
Dauer des Aufenthaltes in Tagen (SD)	10,8 (10,1)	9,1 (6,9)	12,5 (12,3)	0,001

Bei der Zuordnung der Fälle-Gruppe wurden auch Patienten mit Vorhofflattern berücksichtigt. Diese Untergruppe machte aber nur 6% der Fälle aus.

Die Haupt-Manifestationsform des Vorhofflimmerns/-flatterns war das paroxysmale mit 51%. Persistente und permanente Formen waren beinahe gleichverteilt (24 bzw. 25%). Bei 61% der Patienten konnte im Aufnahme-EKG ein Vorhofflimmern dokumentiert werden.

Auch in der Verteilung der Fälle auf den CHADS₂-Score zeigt sich ihr hohes Risikoprofil: Nur 15 Patienten (7%) hatten einen Score von 0 und somit keine Indikation zur OAC. 42 (20%) hatten einen Score von 1, womit die fakultative Indikation zur OAC bestand und 153 (73%) hatten einen Score ≥ 2 , also gemäß den Empfehlungen eine obligate Indikation zur OAC aufgrund des hohen thromboembolischen Risikos.

In Tabelle 3 zeigt sich allerdings, dass bei Aufnahme selbst die Patienten mit Scores ≥ 2 , nur zu weniger als einem Drittel oral antikoaguliert waren (z.B. nur 27% der Fälle mit einem Score-Wert von 5).

Tab. 2: Detail-Charakteristika der Fälle-Gruppe (VHF).

Kategoriale Variablen, deskriptive Angaben in % (n).

Charakteristika des Vorhofflimmerns/-Flatterns (n=210)	% (n)
Anteil Vorhofflimmern, % (n)	93,8 (197)
Anteil Vorhofflattern, % (n)	6,2 (13)
Subtyp des Vorhofflimmerns/-Flatterns, % (n)	
paroxysmal	50,5 (106)
persistent	24,3 (51)
permanent	25,3 (53)
Vorhofflimmern/-Flattern im Baseline EKG, % (n)	60,5 (127)
CHADS₂-Score, % (n)	
0	7,1 (15)
1	20,0 (42)
2	32,9 (69)
3	19,5 (41)
4	13,3 (28)
5	6,7 (14)
6	0,5 (1)

Insgesamt waren bei Aufnahme 31% (66 Patienten) der Fälle oral antikoaguliert.

Tab. 3: Anteil der Patienten unter OAC bei Aufnahme in Abhängigkeit des jeweiligen CHADS₂-Score.

Punkte gemäß CHADS₂-Score	0	1	2	3	4	5	6
Anteil der Patienten mit VHF unter OAC bei Aufnahme	26,7% (n=4)	35,7% (n=15)	30,4% (n=21)	29,3% (n=12)	35,7% (n=10)	28,6% (n=4)	0% (n=0)

4.2 Daten zur perkutanen Koronarintervention

Insgesamt wurden während der 420 Koronarinterventionen 680 Stents implantiert. Die mittlere Länge der Stents betrug 16,1 \pm 5,1 mm, der Durchmesser im Mittel 2,96 \pm 0,4 mm. Bei den Kontrollen waren im Mittel 1,53 Stents/Person implantiert worden, im Vergleich zu 1,62 Stents/Person bei den Fällen.

Das häufigste Ziel der Intervention war der RIVA mit einem Anteil von 38%, gefolgt von der RCA mit einem Anteil von 32%. Bezüglich der Lokalisation der Implantation unterschieden sich Fälle und Kontrollen nicht signifikant.

Tab. 4: Anzahl der implantierten Stents pro Person sowie Häufigkeit der intervenierten Gefäße als Anteil an den Gesamtinterventionen und Anteil der Patienten Angeben als Mittelwert (Standardabweichung).

Stent- charakteristika	Gesamt (n=420)			Kontrollen (n=210)			Fälle (n=210)			p- Wert
Anzahl Stents/Person; Mittelwert (SD)	1,58 (0,958)			1,53 (0,924)			1,62 (0,991)			0,334
Intervenierete Gefäße, % (n=680):	% aller Interven- tionen	% aller Patien- ten	(n)	% aller Interven- tionen	% aller Kontrollen	(n)	% aller Interven- tionen	% aller Fälle	(n)	0,657
RIVA	38,1	61,7	(259)	18,9	61,4	(129)	19,1	61,9	(130)	
RCA	31,6	51,2	(215)	14,9	48,1	(101)	16,8	54,3	(114)	
RCX	22,8	36,9	(155)	11,8	38,1	(80)	11,0	35,7	(75)	
ACB	3,5	5,7	(24)	1,9	6,2	(13)	1,6	5,2	(11)	
RIM	3,2	5,2	(22)	1,3	4,3	(9)	1,9	6,2	(13)	
Hauptstamm	0,7	1,2	(5)	0,1	0,5	(1)	0,6	1,9	(4)	

Nur bei insgesamt 4% der Gesamtpatienten wurde ein GpIIb/IIIa-Inhibitor als Medikation bei Aufnahme dokumentiert.

Im Gegensatz dazu wurden GpIIb/IIIa-Inhibitoren bei 45% der Patienten während der PCI gegeben; mit leichtem (jedoch nicht signifikantem) Überwiegen der Kontroll-Patienten.

Tab. 5: Details zur Gabe von GpIIb/IIIa-Inhibitoren. Angaben in % (n).

GpIIb/IIIa-Inhibitor-Gabe während der PCI	Gesamt (n=420)	Kontrollen (n=210)	Fälle (n=210)	p-Wert
GpIIb/IIIa-Inhibitor als Baseline-medikation	4,0 (17)	4,8 (10)	3,3 (7)	0,53
Anteil der Patienten mit GpIIb/IIIa-Inhibitor-Gabe während PCI, % (n)	44,5 (187)	48,6 (102)	40,5 (85)	0,095

4.3 Laborparameter bei Aufnahme

Vermutlich aufgrund des erhöhten Anteils an oral antikoagulierten Patienten in der Fälle-Gruppe, war bei dieser Gruppe der INR bei Aufnahme mit einem Median von 1,11 signifikant erhöht ($p < 0,001$), im Vergleich zu 1,07 bei der Kontrollgruppe. Die aPTT war mit 36 Sekunden bei den Gesamtpatienten minimal erhöht, was vermutlich auf die insgesamt 84 Patienten zurückzuführen ist, die (durch den Notarzt, die zentrale

Notaufnahme oder die vorbehandelnde Klinik) heparinisiert aufgenommen worden waren (s.u.).

Signifikante Unterschiede zeigten sich ebenfalls bei den Nieren-Retentionswerten: Während das Serum-Kreatinin bei den Kontrollen mit einem Median von 93 μ mol/l noch im oberen Normbereich lag, war es bei den Fällen mit 101 μ mol/l leicht erhöht ($p=0,025$). Ebenso lag der Harnstoff bei den Fällen mit 6,7mmol/l um 0,7mmol/l signifikant höher im Vergleich zu den Kontrollen ($p=0,015$).

Der Entzündungsparameter CRP war bei den Gesamtpatienten mit 5,45mg/l leicht erhöht. Ein signifikanter Unterschied ($p=0,011$) zwischen Fällen und Kontrollen war bei den Leukozyten zu beobachten: Diese waren bei den Fällen mit 9,3/nl erhöht im Vergleich zu 8,4/nl bei den Kontrollen.

Von besonderem Interesse bei einer Kohorte von KHK-Patienten sind des Weiteren die Laborparameter des Fettstoffwechsels. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede; jedoch konnten für die Gesamtpatienten bezüglich des Risikos einer Verschlechterung der KHK ungünstige Konstellationen beobachtet werden: Während beide Gruppen insgesamt bzgl. der Triglyzeride und des Gesamt-Cholesterins mit 1.5 bzw. 4,95mmol/l noch knapp im Normbereich lagen, befanden sich die LDL-Cholesterin-Werte mit 3,22mmol/l oberhalb des in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfohlenen Richtwertes von maximal 2,6mmol/l. Die DGK empfiehlt in den Leitlinien zur „risikoadjustierten Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen“ bei Hochrisikopatienten mit KHK oder KHK-Äquivalent im Sinne einer Sekundärprävention diesen Wert als Marge für eine Indikation zur medikamentösen lipidsenkenden Therapie (www.dgk.org; 20.1.2010, 11:45; basierend auf Gohlke und Schuler, 2005).

Das HDL-Cholesterin der Gesamtpatienten lag mit 0,9mmol/l ebenfalls knapp unter der empfohlenen Grenze.

Die restlichen Parameter lagen im Normbereich und es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden.

Die Fibrinogenkonzentration lag, wie bei einer Kohorte mit KHK zu erwarten, im oberen Normbereich, ohne signifikante Unterschieden zwischen den Gruppen.

Tab. 6: Laborwerte bei Aufnahme. Bei schief verteilten Parametern (alle außer Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Thrombozytenzahl). Angabe der 25., 50. (=Median) und 75. Perzentile (Perz.) bei Anwendung des Mann-Whitney-Tests. Bei normal verteilten Parametern (Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Thrombozytenzahl.) Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung bei Anwendung des T-Tests.

Labor bei Aufnahme:	Gesamt (n=420)	Kontrollen (n=210)	Fälle (VHF) (n=210)	p-Wert
INR, (25)50(75Perz.)	(0,98)1,07(1,26)	(0,97)1,03(1,16)	(0,99)1,11(1,57)	0,0001
aPTT (sec.), (25)50(75Perz.)	(29,0)36,0(58,3)	(29,0)36,0(63,5)	(30,0)36,9(52,5)	0,928
Fibrinogen (g/l) (25)50(75Perz.),	(3,0)4,0(5,3)	(3,0)4,2(5,3)	(3,0)3,8(5,2)	0,501
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$), (25)50(75Perz.)	(81,0)98,0(126,0)	(77,8)93,0(117,0)	(82,8)101,0(133,25)	0,025
Harnstoff (mmol/l), (25)50(75Perz.)	(4,9)6,4(9,2)	(4,8)6,0(8,7)	(5,0)6,7(10,2)	0,015
Triglyzeride (mmol/l), (25)50(75Perz.)	(0,9)1,5(2,1)	(0,9)1,5(2,2)	(0,8)1,4(2,0)	0,234
Cholesterin (mmol/l), (SD)	4,95(1,23)	5,05(1,08)	4,84(1,36)	0,150
HDL-Cholesterin (mmol/l), (25)50(75Perz.)	(0,8)0,9(1,1)	(0,8)1,0(1,1)	(0,8)0,9(1,1)	0,621
LDL-Cholesterin (mmol/l), (SD)	3,22(1,08)	3,29(1,06)	3,15(1,11)	0,386
Leukozyten (/nl), (25)50(75Perzentile)	(6,9)8,7(11,5)	(6,7)8,4(10,7)	(7,3)9,3(12,5)	0,011
Hämoglobin (mmol/l), (25)50(75Perz.)	(7,8)8,6(9,2)	(7,8)8,5(9,1)	(7,8)8,7(9,3)	0,129
Thrombozyten (1000/ μl), (SD.)	220(76,50)	224(74,26)	218(78,47)	0,418
CRP (mg/l), (25)50(75Perz.)	(5,0)5,45(15,6)	(5,0)5,7(15,3)	(5,0)5,2(16,4)	0,929

4.4 Medikation bei Aufnahme, Entlassung und im Follow-Up

In den folgenden Tabellen 7, 8 und 9 sind die verabreichten Medikamente zu den drei Zeitpunkten der Datenerfassung dargestellt. Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien sind in Tabelle 7 in Form von den bei den Patienten beobachteten Kombinationsmöglichkeiten wiedergegeben, sowie in Tabelle 8 in der absoluten Form, ohne Gruppenbildung. Tabelle 9 gibt die Verteilung der anderen Medikamente wieder. Bei Aufnahme befanden sich insgesamt 19% unter OAC, im Detail 31% der Fälle und 5,7% der Kontrollen. Heparinisiert (NMH, UFH i.v. oder s.c.) wurden insgesamt 83 Patienten aufgenommen. Eine Monotherapie mit ASS wurde bei 24% der Patienten als Aufnahmemedikation dokumentiert, im Gegensatz zu 5% mit alleiniger Clopidogrelgabe. 13% kamen mit einer Kombination aus ASS und Clopidogrel. Insgesamt 23 Patienten (6%) wurden vor der PCI einer fibrinolytischen Therapie zugeführt, der Großteil dieser Patienten findet sich in der Kontrollgruppe wieder. Von Interesse bezüglich der Abwägung eines eventuellen Blutungsrisikos gegen einen protektiven Effekt nach Stentimplantation sind insbesondere die möglichen

gerinnungshemmenden Kombinationen im Sinne einer „dualen“ bzw. „dreifachen“ (im Folgenden „Tripletherapie“ genannten) Gerinnungshemmung.

Bei Aufnahme waren insgesamt 7,3% der Patienten in der Gruppe „Dualtherapie“ bestehend aus ASS und Clopidogrel zu finden; 5,7% befanden sich schon bei Aufnahme unter einer „Tripletherapie“ mit ASS, Clopidogrel plus OAC oder Heparin (UFH oder NMH).

Nach stattgehabter PCI wurden insgesamt 59% der Patienten mit einer Dualtherapie entlassen; 75% der Kontrollen und 43% der Fälle. Bei den Fällen hingegen kam die Entlassung mit Tripletherapie (ASS+Clopidogrel+Antikoagulation) häufiger vor als bei den Kontrollen; sie lag hier bei 47% im Vergleich zu 15%. 11 Patienten (2,7%) befanden sich bei Entlassung sogar unter einer Therapie mit ASS, Clopidogrel, OAC plus NMH, wobei von einer überlappenden Einstellung der OAC ausgegangen werden sollte. Im Follow-Up zeigte sich, dass die mehrfach gerinnungshemmende Therapie von den Hausärzten nur noch selten weitergeführt wurde: 8% nahmen noch ASS und Clopidogrel, 11% der Fälle und 4% der Kontrollen. Unter Tripletherapie befand sich nur noch ein einziger Patient beim Follow-Up, wobei es sich nicht um die typische orale Antikoagulation handelte, sondern um eine subkutane Antikoagulation mit NMH. Allerdings ist zu erwähnen, dass trotz des geringen „lost-to-Follow-Up“ von 5 Patienten, die exakte Information zur aktuellen Medikation nur bei insgesamt 282 Patienten eingeholt werden konnte. Zu erwähnen sind noch die 5% der Gesamtpatienten, die im Follow-Up eine Kombination aus OAC und ASS einnahmen, der Großteil davon Fälle. Als häufigste gerinnungswirksame Therapie im Follow-Up wurde die alleinige Gabe von ASS bei 50% der Gesamtpatienten dokumentiert; 67% der Kontrollen und 32% der Fälle.

Tab. 7: Kombination der antiaggregativen und antikoagulativen Medikamente bei Aufnahme, Entlassung und im Follow-Up. Angaben in % (n).

Kombination der antiaggregativen und antikoagulativen Medikamente bei Aufnahme, Entlassung und im FU	Baseline			Entlassung			Follow-Up		
	Gesamt N=420	Kontrollen N=210	Fälle N=210	Gesamt N=414	Kontrollen N=205	Fälle N=209	Gesamt N=282	Kontrollen N=140	Fälle N=142
Keine	26,4(111)	31,4 (66)	21,4 (45)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10,3 (29)	13,6 (19)	7,0 (10)
UFH i.v.	4,8 (20)	8,6 (18)	1,0 (2)	1,0 (4)	1,0 (2)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OAC	15,0 (63)	4,8 (10)	25,2 (53)	1,5 (6)	0,5 (1)	2,4 (5)	18,4 (52)	5,7 (8)	31,0 (44)
ASS	24,0(101)	28,6 (60)	19,5 (41)	2,4 (10)	4,4 (9)	0,5 (1)	49,6 (140)	67,1 (94)	32,4 (46)
Clopidogrel	4,5 (19)	5,2 (11)	3,8 (8)	2,9 (12)	0,5 (10)	1,0 (2)	7,4 (21)	6,4 (9)	8,5 (12)
ASS+Clopidogrel	7,3 (31)	6,7 (14)	8,1 (17)	58,7 (243)	74,6 (153)	43,0 (90)	7,8 (22)	4,3 (6)	11,3 (16)
ASS+Clopidogrel+OAC	0,5 (2)	0 (0)	1,0 (2)	7,2 (30)	0,5 (1)	13,9 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ASS+Clopidogrel+NMH	3,3 (14)	3,3 (7)	3,3 (7)	20,0 (83)	13,1 (27)	26,8 (56)	0,4 (1)	0,7 (1)	0 (0)
[ASS+Clopi+Antikoagulation (NMH/OAC)]	5,7 (24)	5,3 (11)	6,2 (13)	30,9 (128)	14,6 (30)	46,9 (98)	0,4 (1)	0,7 (1)	0 (0)]
ASS+Clopidogrel+OAC+NMH	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2,7 (11)	0 (0)	5,3 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OAC+ASS	1,4 (6)	0 (0)	2,9 (6)	0,7 (3)	0 (0)	1,4 (3)	4,6 (13)	1,4 (2)	7,7 (11)
OAC+Clopidogrel	0,2 (1)	0 (0)	0,5 (1)	1,7 (7)	0 (0)	3,3 (7)	1,1(3)	0 (0)	2,1 (3)
ASS+NMH	3,1 (13)	2,4 (5)	3,8 (8)	0,2 (1)	0(0)	0,5 (1)	0,4(1)	0,7 (1)	0 (0)
ASS+Clopidogrel+UFH i.v.	1,0 (4)	1,0 (2)	1,0 (2)	0,7 (3)	0,5 (1)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ASS+Clopidogrel+UFH i.v.+OAC	0,2 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,2 (1)	0,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ASS+UFH i.v.	1,4 (6)	1,9 (4)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nur NMH	2,1 (9)	1,4 (3)	2,9 (6)	1,0 (4)	1,0 (2)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nur UFH s.c.	0,2 (1)	0,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ASS+GpIIb/IIIa-I.	0,7 (3)	0,5 (1)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ASS+Clopidogrel+GpIIb/IIIa-I. +UFH i.v.	0,5 (2)	0,5 (1)	0,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tab. 7: Fortsetzung

Kombination der antiaggregativen und antikoagulativen Medikamente bei Aufnahme, Entlassung und im FU	Baseline			Entlassung			Follow-Up		
	Gesamt N=420	Kontrollen N=210	Fälle N=210	Gesamt N=414	Kontrollen N=205	Fälle N=209	Gesamt N=282	Kontrollen N=140	Fälle N=142
GpIIb/IIIa-I.+UFH i.v.	1,2 (5)	1,4 (3)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OAC+UFH i.v.	0,2 (1)	0,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OAC+NMH	0,7 (3)	0,5 (1)	1,0 (2)	1,7 (7)	0 (0)	3,3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GpIIb/IIIa-I.+NMH+ASS+Clopidogrel	0,2 (1)	0,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GpIIb/IIIa-I.+ASS+NMH	0,2 (1)	0,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GpIIb/IIIa-I.+NMH	0,2 (1)	0,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nur GpIIb/IIIa-I.	0,5 (2)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GpIIb/IIIa-I.+OAC	0,2 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GpIIb/IIIa-I.+ASS+UFH i.v.	0,2 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tab. 8: Gerinnungsaktive Medikamente absolut, ohne Gruppenbildung (Ausnahme ASS + Clopidogrel). Angaben in % (n).

Gerinnungsmedikation Absolut (ohne Gruppenbildung)	Baseline			Entlassung			Follow-Up		
	Gesamt N=420	Kontrollen N=210	Fälle N=210	Gesamt N=414	Kontrollen N=205	Fälle N=209	Gesamt N= 282	Kontrollen N=140	Fälle N=142
UFH i.v.	9,5 (40)	13,8 (29)	5,2 (11)	1,9 (8)	2,0 (4)	1,9 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
UFH s.c.	0,2 (1)	0,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NMH	10,0 (42)	9,0 (19)	11,0 (23)	25,6 (106)	14,1 (29)	36,8 (77)	0,7 (2)	1,4 (2)	0 (0)
OAC	18,6 (78)	5,7 (12)	31,4 (66)	14,0 (58)	1,5 (3)	26,3 (55)	24,1 (68)	7,1 (10)	40,8 (58)
ASS	31,2 (131)	33,8 (71)	28,6 (60)	3,4 (14)	4,4 (9)	2,4 (5)	54,6 (154)	69,3 (97)	40,1 (57)
Clopidogrel	4,8 (20)	5,2 (11)	4,3 (9)	4,6 (19)	0,5 (10)	4,3 (9)	8,5 (24)	6,4 (9)	10,6 (15)
ASS+Clopidogrel	13,1 (55)	12,0 (25)	14,3 (30)	89,8 (372)	89,3 (183)	86,1 (180)	8,2 (23)	5,0 (7)	11,3 (16)
Lyse	5,5 (23)	7,6 (16)	3,3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GpIIb/IIIa-I.	4,0 (17)	4,8 (10)	3,3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Den Vergleich der Gruppen bzgl. der nicht gerinnungsaktiven Medikation beschreibt die Tabelle 9. Beta-Rezeptor-Antagonisten sind bei stabiler AP und Hypertonie bei KHK erste Wahl, da sie den kardialen Sauerstoffverbrauch sowie die Sterblichkeit bei Hypertonie senken. Bei Aufnahme waren insgesamt 57% mit Beta-Blockern mediziert; 51% der Kontrollen und 62% der Fälle. Bei Entlassung nahm mit 86% die überwiegende Mehrheit der Patienten einen Beta-Blocker ein, wiederum mit leichtem Überwiegen der Fälle. Auch im Follow-Up hielt sich dieser hohe Prozentsatz der Patienten unter Therapie mit Beta-Blockern; fast 90% der Fälle nahmen ein Präparat aus dieser Substanzklasse. Ähnlich verhielt es sich mit ACE-Hemmern. Während bei Aufnahme noch weniger als die Hälfte der Patienten einen ACE-Hemmer einnahmen, so waren es bei Entlassung 80% und im Follow-Up 73%.

Um eine LDL-Cholesterin Senkung unter 2,6mmol/l im Sinne einer Sekundärprävention der KHK zu erreichen, wird die Gabe von Statinen empfohlen. Bei Aufnahme, wurde bei insgesamt 34% die Einnahme von Statinen dokumentiert, bei Entlassung waren es nur 70% und im Follow-Up wiederum 73%.

Erwähnenswert ist weiterhin die Gabe von Digitalispräparaten bei insgesamt 18% der Patienten bei Aufnahme, wobei 34% der Fälle und 7% der Kontrollen bei Entlassung digitalisiert waren, im Follow-Up 36% der Fälle, sowie 4% der Kontrollen.

Tab. 9: Vergleich nicht gerinnungsaktiver Medikamente. Angaben in % (n).

Vergleich andere Medikamente	Baseline			Entlassung			Follow-Up		
	Gesamt N=420	Kontrollen N=210	Fälle N=210	Gesamt N=414	Kontrollen N=205	Fälle N=209	Gesamt N=282	Kontrollen N=140	Fälle N=142
β-Rezeptor-Antagonist	56,9 (239)	51,4 (108)	62,4 (131)	85,9 (354)	84,9 (174)	87,0 (180)	87,6 (247)	85,7 (120)	89,4 (127)
ACE-Inhibitor	46,2 (194)	44,8 (94)	47,6 (100)	79,7 (330)	82,9 (170)	76,6 (160)	72,7 (205)	78,6 (110)	66,9 (95)
ATII-Antagonist	10,5 (44)	7,1 (15)	13,8 (29)	12,8 (53)	9,7 (20)	15,8 (33)	15,7 (44)	8,6 (12)	22,5 (32)
Diuretikum	39,8 (167)	34,2 (72)	45,2 (95)	66,2 (274)	62,9 (129)	69,0 (145)	55,7 (157)	39,3 (55)	71,8 (102)
Calcium-Antagonisten	11,2 (48)	10,5 (22)	12,4 (26)	14,3 (59)	14,1 (29)	14,4 (30)	12,1 (34)	13,6 (19)	10,6 (15)
Statine	34,0 (143)	36,0 (75)	32,6 (68)	70,7 (330)	83,4 (171)	76,1 (159)	73,4 (207)	72,1 (101)	74,6 (106)
Digitalis	17,9 (75)	9,0 (19)	26,7 (56)	20,8 (86)	6,8 (14)	34,3 (72)	20,2 (57)	4,3 (6)	35,9 (51)
Amiodaron	4,0 (17)	1,9 (4)	6,2 (13)	5,8 (24)	2,5 (5)	9,2 (19)	6,4 (18)	2,1 (3)	10,6 (15)

4.5 Ereignisse während des stationären Aufenthaltes

In Tabelle 10 sind die vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis zur Entlassung eingetretenen kardialen und nicht-kardialen Ereignisse aufgelistet.

Bei 85% der Kontrollen und 81% der Fälle ist während des stationären Aufenthaltes kein weiteres Ereignis (als das zur Aufnahme führende) dokumentiert worden. 23 (5,5%) der 420 Patienten sind während des Aufenthaltes verstorben; mehr als $\frac{3}{4}$ (78%) davon aus kardialer Ursache.

Re-Infarkt und Schlaganfall während des Aufenthaltes waren selten und traten bei zwei Patienten der Fälle-Gruppe auf. Nur jeweils ein Patient aus der Fälle- und einer aus der Kontroll-Gruppe unterzogen sich noch während des Aufenthaltes einer ACB-OP.

Insgesamt 10 Patienten mussten sich einer wiederholten PCI unterziehen (davon 7 Fälle und 3 Kontrollen).

Signifikante Unterschiede ($p=0,014$) gab es beim Auftreten von akutem Nierenversagen, welches bei keiner der Kontrollpersonen, jedoch bei sechs Patienten der Fallgruppe auftrat (2,9%).

Bezüglich der Blutungsereignisse und der lokalen Leistenkomplikationen, ließen sich wenig Unterschiede zwischen den beiden Gruppen eruieren: Bei insgesamt 2,4% (10) der Patienten wurde eine kleine Blutung (definiert als nicht interventionsbedürftige Blutung) dokumentiert, bei 5 Patienten eine Leistenblutung, bei 3% (13 Patienten) ein Leistenhämatom. Die 6 Patienten, bei denen sich an der Interventionsstelle ein Aneurysma gebildet hatte, waren allesamt Kontrollen ($p=0,014$). Sieben Patienten erlitten während des Aufenthaltes eine Thrombose und drei eine gastrointestinale Blutung.

Tab. 10: Ereignisse während des stationären Aufenthaltes. Angaben in %(n).

Ereignisse bis Entlassung	Gesamt (n=420)	Kontrollen (n=210)	Fälle (n=210)	p-Wert
Keine Ereignisse, % (n)	82,6 (347)	84,8 (178)	80,5 (169)	0,284
kardiale Ereignisse, %:				
Tod	5,5 (23)	5,2 (11)	5,7 (12)	0,830
Tod kardial	4,3 (18)	3,8 (8)	4,8 (10)	0,630
Tod nicht kardial	1,2 (5)	1,4 (3)	1,0 (2)	0,542
Myokardinfarkt	0,5 (2)	0 (0)	1,0 (2)	0,156
Schlaganfall	0,5 (2)	0 (0)	1,0 (2)	0,156
Re-PTCA	2,4 (10)	1,4 (3)	3,3 (7)	0,200
ACB	0,5 (2)	0,5 (1)	0,5 (1)	1,000
Akutes Nierenversagen	1,4 (6)	0 (0)	2,9 (6)	0,014
Blutungsergebnisse, %:				
Kleinere Blutung	2,4 (10)	1,9 (4)	2,9 (6)	0,522
Leistenblutung	1,2 (5)	1,9 (4)	0,5 (1)	0,177
Leistenhämatom	3,1 (13)	3,3 (7)	2,9 (6)	0,778
Gastrointestinale Blutung	0,7 (3)	0,5 (1)	1,0 (2)	0,562
Intrakranielle Blutung	0 (0)	0 (0)	0 (0)	---
Aneurysma	1,4 (6)	2,9 (6)	0 (0)	0,014
AV-Fistel	1,2 (5)	0,5 (1)	1,9 (4)	0,177
Thrombose	1,7 (7)	1,0 (2)	2,4 (5)	0,253

4.6 Ereignisse im Follow-Up

Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 157 Wochen; der minimale Beobachtungszeitraum lag bei einer Woche (bei Versterben innerhalb der ersten Tage nach Entlassung), der maximale bei 238 Wochen.

Von 210 Kontrollen waren 11 während des stationären Aufenthaltes verstorben, von vier war es nicht möglich Follow-Up-Informationen einzuholen.

Von 210 Fällen waren 12 während des stationären Aufenthaltes verstorben, von einem gibt es keine Follow-Up-Information.

4.6.1 Vergleich Fälle - Kontrollen

Tabelle 11 spiegelt somit die Ereignisse im Follow-Up von 195 Kontrollen und 197 Fällen wider.

Nicht alle versendeten Fragebögen wurden von den angeschriebenen Patienten komplett beantwortet, woraus die unterschiedliche Anzahl (n) bei den jeweiligen Variablen resultiert.

123 Personen waren insgesamt während des gesamten Beobachtungszeitraumes verstorben, davon 23 während des stationären Aufenthaltes und 100 im Follow-Up.

Daraus ergibt sich eine Gesamt-Mortalität von 29,6%. Der Anteil der insgesamt kardial Verstorbenen war hoch: Signifikant häufiger wurde ein Tod kardialer Genese bei den Kontrollen dokumentiert (27,2 vs. 21,5%, $p=0,045$).

Die Rehospitalisierungsrate kardialer Genese war hingegen bei den Fällen deutlich höher ($p=0,0001$) als bei den Kontrollen. Sie lag bei 76%, wohingegen nur 31% der Kontrollen aufgrund von Herzerkrankungen wieder stationär aufgenommen werden mussten.

Über 25% der insgesamt 392 lebend entlassenen Patienten waren zum Follow-Up-Zeitpunkt verstorben; der Tod kardialer Genese war auch hier wieder häufiger bei den Kontrollen zu verzeichnen (24,6 vs. 17,8%; $p=0,045$).

Das Auftreten eines Schlaganfalles wurde trotz des erhöhten Risikos der Fälle, bei 14 Kontrollen dokumentiert, wohingegen nur 7 Patienten aus der Fälle-Gruppe im Follow-Up-Zeitraum einen Schlaganfall erlitten hatten.

Ein (erneuter) Myokardinfarkt war bei ca. 8% der Gesamtpatienten aufgetreten, eine Re-PCI musste bei 14% durchgeführt werden und bei 3% war eine ACB-OP durchgeführt worden. Bei diesen Ereignissen fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Ebenso wenig signifikant waren die Ergebnisse bzgl. der Blutungsereignisse: Bei insgesamt 5% war ein Blutungsereignis eingetreten, bei drei Patienten aus der VHF-Gruppe und einem aus der Kontroll-Gruppe eine intrakranielle Blutung; bei 4 Kontrollen und drei Fällen eine gastrointestinale Blutung, und bei insgesamt 7 Patienten eine kleinere Blutung.

Tab. 11: Ereignisse von Entlassung bis zum (individuellen) Zeitpunkt des Follow-Up. Vergleich Fälle-Kontrollen. Angaben in % (n).

Die Anzahl der auswertbaren Ereignisse variiert von Variable zu Variable, da nicht immer alle aufgetretenen Ereignisse eruierbar waren und z.B. von den Hausärzten und Meldeämtern in mehreren Fällen nur die sichere Information über ein Überleben oder Versterben vermittelt werden konnte.

Ereignisse im Follow-UP (FU)	Gesamt	Kontrollen	Fälle	p-Wert
Kardiovaskuläre Ereignisse (%)				
keine	43,4	45,1	41,6	0,484
Tod gesamt (baseline+FU)	29,6	30,6	28,7	0,676
Tod kardialer Genese (baseline+FU)	24,3	27,2	21,5	0,045
Tod im FU	25,5	26,7	24,4	0,588
Tod kardialer Genese im FU	21,2	24,6	17,8	0,045
PCI	14,1	13,8	14,4	0,882
ACB	3,1	4,9	1,4	0,090
Myokardinfarkt	8,4	8,1	8,7	0,848
Schlaganfall	7,1	9,5	4,8	0,113
Kardiale Rehospitalisierung	47,3	31,3	76,3	<0,001
Blutungsereignisse (%)				
Blutungsereignisse gesamt:	5,5	4,9	6,1	0,670
Kleinere Blutung	1,7	1,4	2,0	
Gastrointestinale Blutung	2,4	2,8	2,0	
Intrakranielle Blutung	1,4	0,7	2,0	

4.6.2 Vergleich der Follow-Up-Ereignisse anhand gerinnungsaktiver Medikation bei Entlassung

Neben der Einteilung der Patienten in Fälle und Kontrollen, war eine zweite Einteilung vorgenommen worden, um eventuelle, von der gerinnungsaktiven Medikation abhängige, kardiale Ereignisse und Blutungsereignisse im Follow-Up darstellbar machen zu können.

Dazu wurden alle Patienten anhand der gerinnungsaktiven Medikation bei Entlassung in Gruppen eingeteilt und nur diejenigen berücksichtigt, die entweder mit der Kombination ASS+Clopidogrel (Dualtherapie) oder mit einer Tripletherapie aus ASS+Clopidogrel+Antikoagulation (OAC oder UFH i.v. oder LMWH) entlassen wurden. Mit einer Dualtherapie wurden 243 Patienten entlassen (davon 153 Kontrollen und 90 Fälle).

Mit einer Tripletherapie wurden 128 Patienten entlassen (davon 30 Kontrollen und 98 Fälle).

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich auch hier nur beim Schlaganfall und bei der kardialen Rehospitalisierungsrate:

Bezüglich des Endpunktes Schlaganfall scheint die Tripletherapie hier ein protektiver Faktor zu sein ($p=0,018$), denn nur 2,2% dieser Patienten erlitten im Follow-Up einen Schlaganfall im Vergleich zu 10% der Patienten unter Dualtherapie.

Allerdings zog die Tripletherapie offensichtlich eine höhere Rehospitalisierungsrate nach sich ($p=0,018$); 59% der Patienten unter Tripletherapie mussten rehospitalisiert werden im Vergleich zu 42% unter Dualtherapie.

Die Vermutung, dass unter Tripletherapie signifikant mehr Blutungsereignisse auftreten müssten, hat sich hier nicht bestätigt ($p=0,268$), zahlenmäßig ist aber eine Tendenz zu beobachten: 7,4% der Patienten unter Tripletherapie hatten ein Blutungsereignis erlitten im Vergleich zu 4,5% unter Dualtherapie. Schwerwiegende intrakranielle Blutungen lagen unter Tripletherapie bei 2,1% im Vergleich zu 1,1% bei Dualtherapie. Gastrointestinale Blutungen kamen mit 3,2% unter Tripletherapie und mit 2,3% unter Dualtherapie vor.

Tab. 12: Ereignisse im Follow-Up anhand gerinnungsaktiver Medikation bei Entlassung. Angaben in % .

Die Anzahl der auswertbaren Ereignisse variiert von Variable zu Variable, da nicht immer alle aufgetretenen Ereignisse eruierbar waren und z.B. von den Hausärzten und Meldeämtern in mehreren Fällen nur die sichere Information über ein Überleben oder Versterben vermittelt werden konnte.

Ereignisse im Follow-UP Anhand Gerinnungsmedikation bei Entlassung	Dualtherapie bei Entlassung (ASS+Clopidogrel)	Tripletherapie bei Entlassung (ASS+Clopidogrel+ Antikoagulation)	p- Wert
Ereignisse, %			
Keine	44,4	40,6	0,337
Tod bei FU	22,9	26,8	0,412
PCI	15,2	12,9	0,611
ACB	1,7	5,4	0,090
Myokardinfarkt	7,7	9,5	0,610
Schlaganfall	10,1	2,2	0,018
Kardiale Rehospitalisierung	41,5	59,4	0,018
Blutungsereignisse gesamt, %	4,5	7,4	0,268
Kleinere Blutung	1,1	2,1	
GI-Blutung	2,3	3,2	
Intrakranielle Blutung	1,1	2,1	

Auswertung nur anhand Dual-Triple-Variable, deshalb Gesamt-n=371.

4.7 Überlebensanalysen

In den folgenden Abbildungen sollen die Überlebensanalysen gemäß den oben angewendeten Gruppeneinteilungen dargestellt werden.

4.7.1 Vergleich Fälle - Kontrollen

Die Abbildungen 6-9 zeigen das ereignisfreie Überleben hinsichtlich verschiedener kombinierter Endpunkte. Diesen vier Graphiken zugrunde liegt die ursprüngliche Einteilung in eine Gruppe aus Kontrollen und eine Gruppe aus Fällen (VHF).

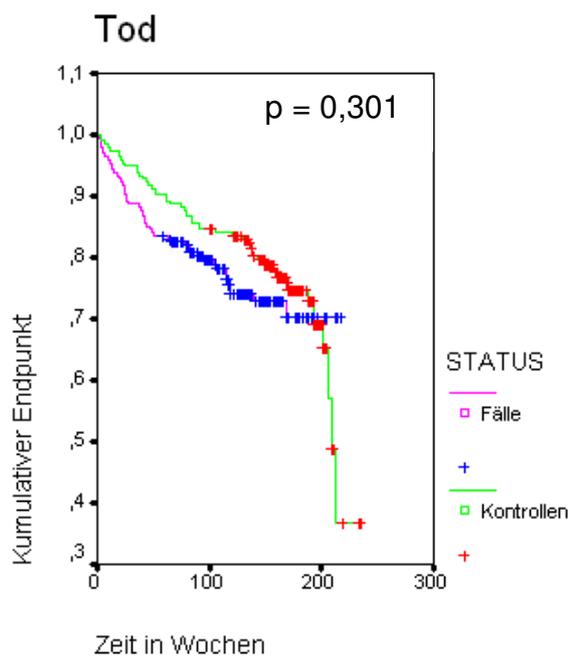


Abb. 6: Kaplan-Meier-Analyse: Ereignisfreies Überleben hinsichtlich Tod in Abhängigkeit vom Status der Patienten. Beobachtungszeitraum von 300 Wochen nach Entlassung. Statistischer Vergleich mittels Log-Rank-Test.

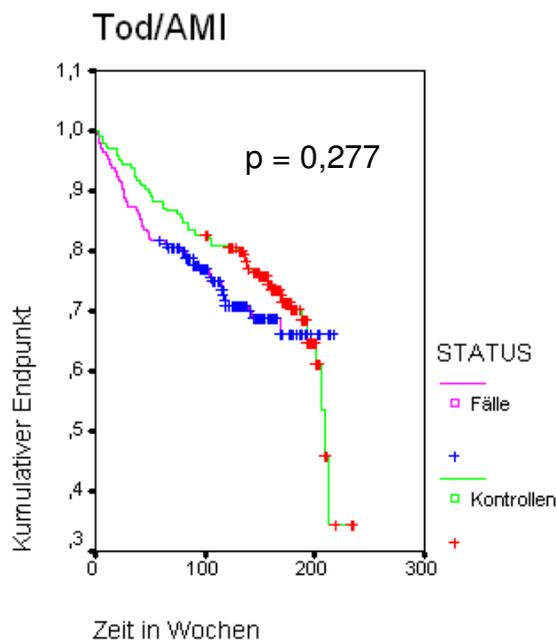


Abb. 7: Kaplan-Meier-Analyse: Ereignisfreies Überleben hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Tod und Myokardinfarkt in Abhängigkeit vom Status der Patienten. Beobachtungszeitraum von 300 Wochen nach Entlassung. Statistischer Vergleich mittels Log-Rank-Test.

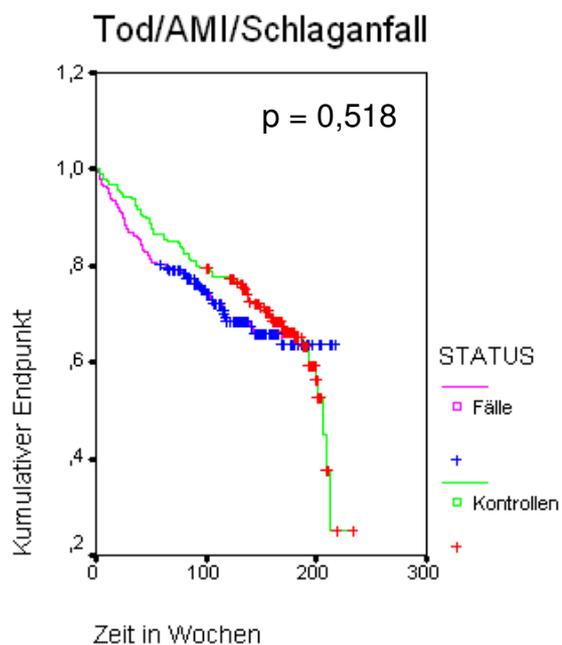


Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse: Ereignisfreies Überleben hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, in Abhängigkeit vom Status der Patienten. Beobachtungszeitraum von 300 Wochen nach Entlassung. Statistischer Vergleich mittels Log-Rank-Test.

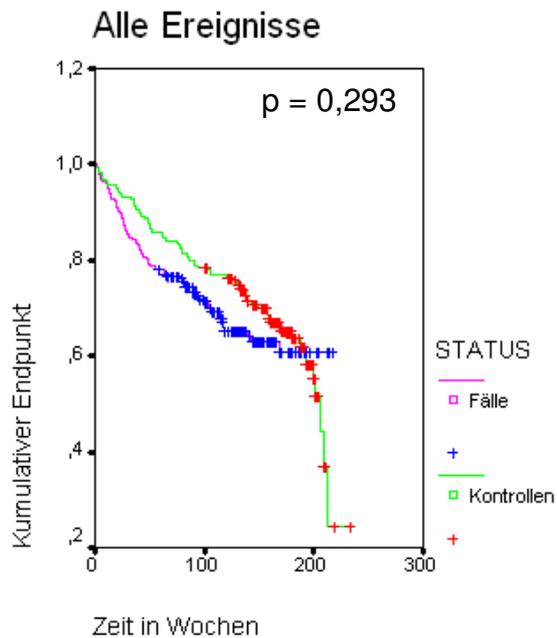


Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse: Ereignisfreies Überleben hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Blutung, in Abhängigkeit vom Status der Patienten. Beobachtungszeitraum von 300 Wochen nach Entlassung. Statistischer Vergleich mittels Log-Rank-Test.

4.7.2 Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der gerinnungsaktiven Medikation bei Entlassung

Die Abbildungen 10-13 zeigen das ereignisfreie Überleben hinsichtlich verschiedener kombinierter Endpunkte. Diesen vier Abbildungen zugrunde liegt die oben bereits angewandte Einteilung in eine Gruppe unter Dualtherapie und eine Gruppe unter Tripletherapie bei Entlassung.

Berücksichtigt wurden ausschließlich Patienten (unabhängig ob Fall oder Kontrolle), die einer der folgenden Gruppen zugeordnet werden konnten:

1. Tripletherapie, entsprechend ASS, Clopidogrel und Antikoagulation (oral, NMH s.c. oder UFH i.v.); n=128.
2. Dualtherapie, entsprechend ASS und Clopidogrel; n=243.

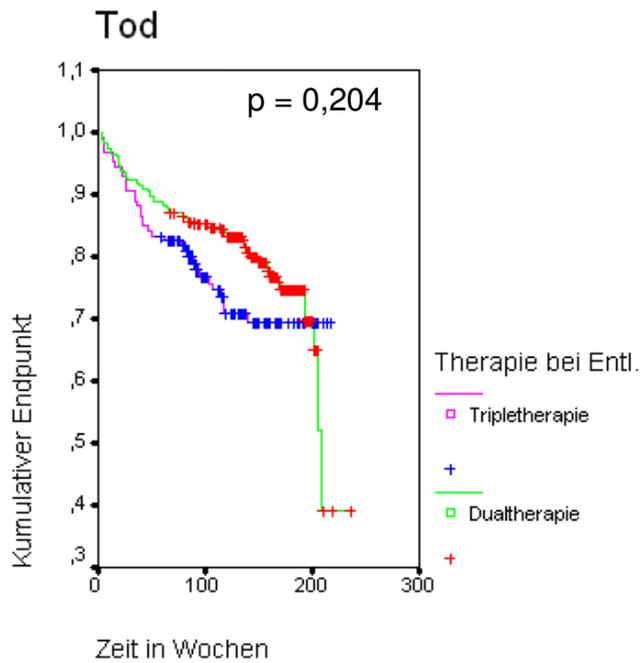


Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse: Ereignisfreies Überleben hinsichtlich Tod, in Abhängigkeit von der gerinnungshemmenden Therapie bei Entlassung. Beobachtungszeitraum von 300 Wochen nach Entlassung. Statistischer Vergleich mittels Log-Rank-Test.

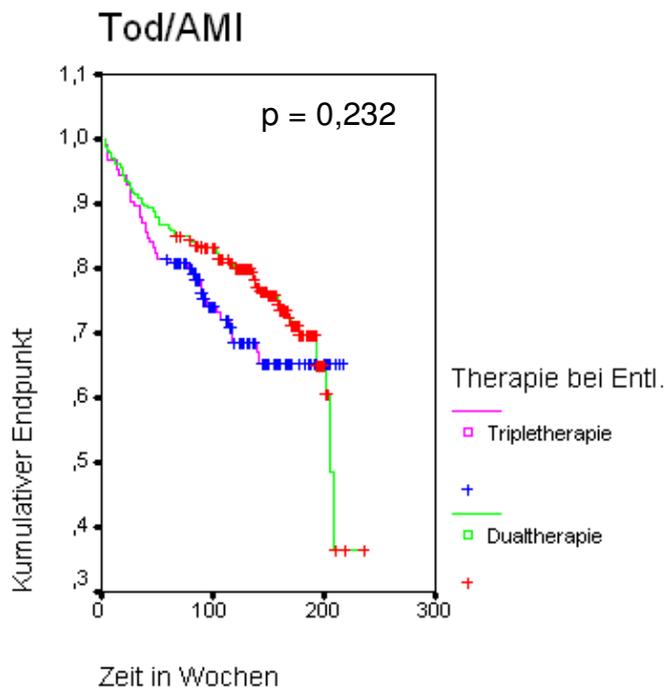


Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse: Ereignisfreies Überleben hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Tod und AMI, in Abhängigkeit von der gerinnungshemmenden Therapie bei Entlassung. Beobachtungszeitraum von 300 Wochen nach Entlassung. Statistischer Vergleich mittels Log-Rank-Test.

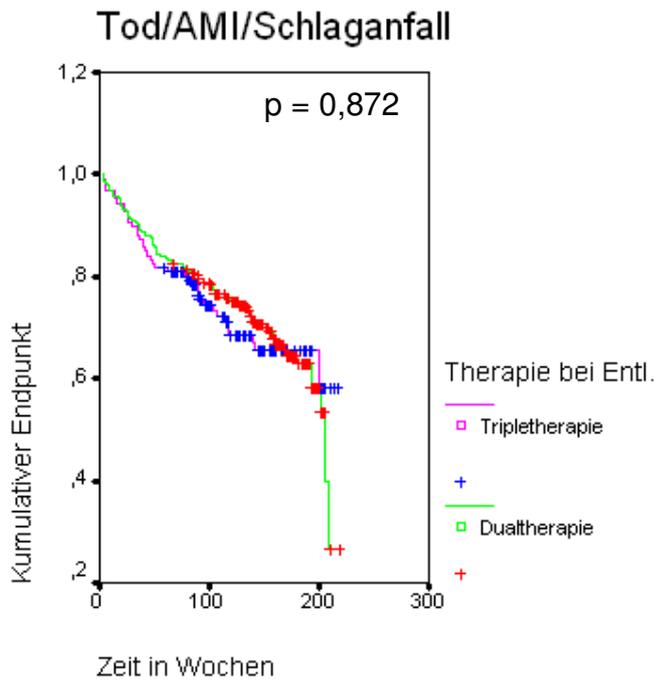


Abb. 12: Kaplan-Meier-Analyse: Ereignisfreies Überleben hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Tod, AMI und Schlaganfall; in Abhängigkeit von der gerinnungshemmenden Therapie bei Entlassung. Beobachtungszeitraum von 300 Wochen nach Entlassung. Statistischer Vergleich mittels Log-Rank-Test.

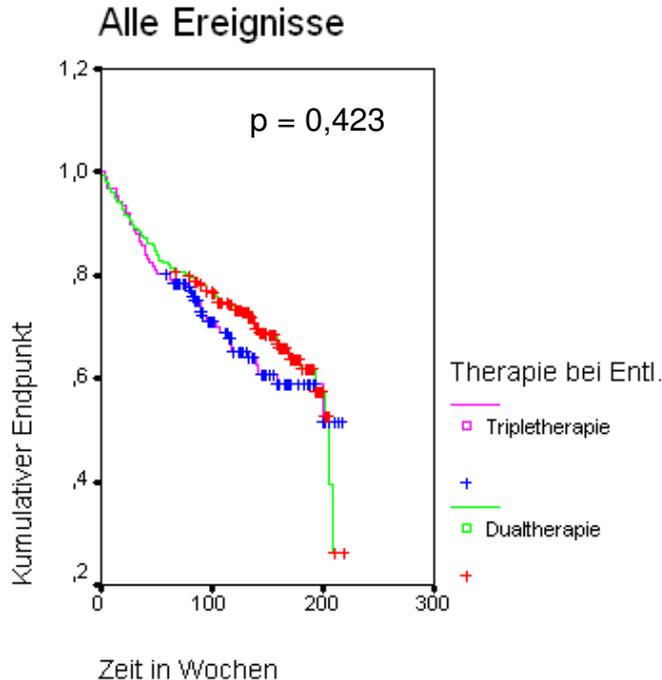


Abb. 13: Kaplan-Meier-Analyse: Ereignisfreies Überleben hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Tod, AMI, Schlaganfall und Blutung; in Abhängigkeit von der gerinnungshemmenden Therapie bei Entlassung. Beobachtungszeitraum von 300 Wochen nach Entlassung. Statistischer Vergleich mittels Log-Rank-Test.

5. Diskussion

Aufgrund des steigenden Alters und der dadurch mit bedingten Multimorbidität in den westlichen Industrienationen ist eine stetige Zunahme sowohl der Patienten mit Vorhofflimmern als auch der Patienten mit koronarer Herzerkrankung und konsekutiver Koronarangiographie mit Stentimplantation zu verzeichnen. Im Jahr 2007 wurden deutschlandweit 298.726 Koronarinterventionen gemeldet, was einer Steigerung zum Vorjahr von 2,7% entspricht (van Buuren und Horstkotte, 2009). In den ACC/AHA/ESC-Leitlinien für das Management von Patienten mit VHF von 2006 wird die Prävalenz bei über 80-jährigen mit 8% angegeben. Diese habe sich seit den 70er Jahren verdoppelt (Fuster et al., 2006).

Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation aufgrund Vorhofflimmerns oder anderer Ursachen und gleichzeitiger Indikation zur PCI sind deshalb heutzutage keine Seltenheit bzw. es ist von einer Zunahme dieser Patientengruppe in Zukunft auszugehen. Aktuell beträgt dieser Anteil der Patienten nach PCI ca. 5% (Lip et al., 2010). In den ACC/AHA/ESC-Leitlinien zur PCI wird zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen, insbesondere einer Stentthrombose eine postinterventionelle Medikation von Clopidogrel zusätzlich zu ASS empfohlen, deren Dauer abhängig von der klinischen Manifestation der KHK und des implantierten Stents ist und sich nach der anzunehmenden Dauer bis zur Endothelialisierung der Stent-Oberfläche richtet. Sie beträgt bei Patienten mit stabiler Koronarer Herzerkrankung vier Wochen nach Implantation von BMS, sechs bis zwölf Monate nach Implantation von DES und 9-12 Monate bei ACS (Silber et al., 2005). Nach angenommener Stent-Endothelialisierung ist eine Monotherapie mit ASS oder alternativ Clopidogrel ausreichend (Silber et al., 2005). Der Anteil der implantierten DES, also der Patienten mit Indikation zur Langzeit-Dual-Therapie betrug 2007 in Deutschland über 30% (van Buuren und Horstkotte, 2009).

Die CURE und PCI-CURE Studien haben gezeigt, dass Patienten mit NSTEMI unabhängig von der Art der Koronarintervention von einer postinterventionellen dualen Thrombozytenaggregationshemmung profitieren, da sich eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und der Sterblichkeit unter der Langzeittherapie mit ASS und Clopidogrel fand (Metha et al., 2001).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern hat sich zur Einschätzung des thromboembolischen Risikos und der daraus resultierenden Indikation zur OAC der CHADS₂-Score bewährt. Dieser Score nimmt eine Bewertung folgender Risikofaktoren vor: Herzinsuffizienz (**C**: Congestive Heart failure), arterielle Hypertonie (**H**: Hypertension), Alter (**A**: Age > 75 years), Diabetes mellitus (**D**: Diabetes mellitus) zählen jeweils einen Punkt, eine positive Anamnese für einen Schlaganfall (**S**₂: Stroke) zählt zwei Punkte. Bei Patienten

mit Vorhofflimmern und keinem Punkt entsprechend des CHADS₂-Scores kann eine Therapie mit ASS zur Prävention thromboembolische Ereignisse u.U. ausreichend sein (s.u.). Bei zwei bis sechs Punkten ist eine Therapie mit OAC zur Prävention thromboembolischer Ereignisse, v.a. von Schlaganfällen, sinnvoll. Die Tabelle 13 gibt das jährliche Schlaganfallrisiko nach van Walraven et al. wieder.

Tab. 13: Jährliches Schlaganfallrisiko an Hand des CHADS₂-Scores (van Walraven et al., 2003).

Punkte	Jährliches Schlaganfallrisiko
0	1,9 %
1	2,8%
2	4,0 %
3	5,9 %
4	8,5 %
5	12,5 %
6	18,2 %

Hart und Halperin wiesen nach, dass Patienten mit einem Punkt sowohl von einer Therapie mit ASS als auch von einer OAC profitieren können, da das jährliche Schlaganfallrisiko das eines schwerwiegenden Blutungsrisikos (ca. 1,2%/Jahr) unter einer OAC ausgleicht (Hart and Halperin, 2001), sodass in diesen Fällen individuell abgewogen werden muss.

Im Jahr 2008 zeigten Healey et al., dass auch bei Patienten mit einem Score=1 und somit einem niedrigen Schlaganfallrisiko durch OAC eine moderate (<1%/Jahr) aber signifikante absolute Risikoreduktion erreicht werden kann, bei niedrigen Blutungsraten (Healey et al., 2008).

Die ACTIVE-WRITING-Group konnte 2006 eine deutliche Überlegenheit der OAC gegenüber kombinierter Thrombozytenaggregation bezüglich der Prävention thromboembolischer Ereignisse bei VHF nachweisen, was zur vorzeitigen Beendigung dieser randomisierte Studie führte. (ACTIVE-WRITING-Group, Connolly et al.; 2006).

Jedoch haben ältere, z.T. auch randomisierte Studien sowie Metaanalysen zur Prophylaxe der akuten und subakuten Stentthrombose nach PCI mit koronarer Stentimplantation gezeigt, dass die kombinierte Gabe von ASS und einem ADP-Antagonist (Tiklopidin oder Clopidogrel) dem der kombinierten Gabe von ASS und OAC überlegen ist (Schühlen et al., 1997; Urban et al., 1998; Bertrand et al., 1998; Leon et al., 1998 und Rubboli et al., 2005), sodass auf Clopidogrel in der speziellen postinterventionellen Situation nach PCI auch bei Patienten mit VHF/VHFlat nicht verzichtet werden sollte, um einer Stentthrombose vorzubeugen. Zur optimalen Prophylaxe VHF-bedingter thromboembolischer Komplikationen wie dem Schlaganfall

ist aber weiterhin die OAC überlegen, wie der bereits erwähnte ACTIVE-W-Trial gezeigt hat (ACTIVE-WRITING-Group, 2006). Weiterhin betonen einige Autoren, dass von einer Implantation von DES bei antikoagulierten Patienten abgesehen werden sollte um so eine prolongierte Gabe der notwendigen zusätzlichen dualen antiaggregativen Therapie zu vermeiden (z.B. Iakovou et al., 2005).

Es stellt sich hier also die Frage einer möglichen Kombination von ASS und/oder Clopidogrel und der OAC in der postinterventionellen Phase bei Patienten mit VHF und einem CHADS₂-Score ≥ 2 , da nach aktueller Studienlage weder die nach PCI empfohlene kombinierte Plättchenaggregation speziellen VHF-bedingten thromboembolischen Komplikationen vorbeugt, noch eine alleinige OAC nach PCI einer Stentthrombose ausreichend entgegen wirkt. Besonders interessant ist im Speziellen die Frage nach dem Blutungsrisiko bei einer solchen Kombination potenter gerinnungsaktiver Substanzen bzw. inwiefern ein solches Blutungsrisiko durch einen eventuellen Nutzen im Hinblick auf die Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse überwogen werden kann.

Es gibt einige Studien, die diese Fragestellung in Teilaspekten behandeln:

Rothberg et al. führten 2005 eine Metaanalyse von 10 Studien mit knapp 6000 Patienten zur Risiko-Nutzen-Abschätzung bei Verwendung von OAC plus Aspirin nach ACS durch. Hier stellte sich heraus, dass für Patienten mit geringem und mittlerem Blutungsrisiko die kardiovaskulären Vorteile der OAC im Vergleich zum Blutungsrisiko überwiegen (Rothberg et al., 2005).

In einer weiteren Metaanalyse konnte 2007 gezeigt werden, dass nur Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz von einer Kombination aus ASS und OAC profitieren könnten, da in jeder anderen Situation (Thrombophilie, linksventrikuläre Thromben, VHF, etc.) die Gefahr schwerwiegender Blutungen die der zusätzlichen Verhinderung thromboembolischer Ereignisse überwiegt. Dies gilt insbesondere für Patienten mit VHF (Dentali et al., 2007).

5.1 Aktuelle Leitlinien

Trotz Erscheinen dieser oben erwähnten und zahlreicher anderer Studien haben die Ergebnisse bisher nicht zur Etablierung eines international anerkannten Therapieregimens bei Patienten mit VHF und Indikation zur OAC nach PCI geführt. Vielmehr herrscht weiterhin Unklarheit bezüglich des Managements dieser speziellen, aber nicht kleinen Patientengruppe.

Auch in den aktuellen ACC/AHA/ESC-Leitlinien für VHF aus dem Jahr 2006 wird das Fehlen adäquater Studien für diese spezielle Fragestellung bedauert. Hier wird jedoch die Kombination von Clopidogrel und OAC (Ziel-INR 2,0-3,0) für 9-12 Monate

favorisiert, mit darauf folgender OAC-Monotherapie falls keine weiteren kardiovaskulären Ereignisse auftraten (Fuster et al., 2006). Die Autoren dieser Leitlinie sehen in Clopidogrel das zentrale Agens zur Prophylaxe der Stentthrombose, was allerdings bisher nicht durch experimentelle Studien ausreichend belegt ist.

Stattdessen konnte bisher nur die protektive Wirkung von Clopidogrel in Kombination mit ASS auf eine Stentthrombose bewiesen werden (Schühlen et al., 1997; Urban et al., 1998).

Das Fehlen einer expliziten, international anerkannten und wissenschaftlich fundierten Empfehlung, wie sie z.B. durch die Leitlinien vermittelt werden könnte, führt zu einer großen Heterogenität der verwendeten antithrombotischen Therapie in der betroffenen Patienten-Gruppe, was auch aus den hier besprochenen und der vorliegenden Studie hervorgeht.

Ebenso vermisst man in den Leitlinien Hilfestellungen zur individuellen Entscheidungsfindung, wie sie z.B. durch Einbindung von Risikoscores bzgl. des Sturzrisikos und der mentalen Leistungsfähigkeit der Patienten gegeben sein könnten.

5.2 Aktuelle Studien zur Therapie von Patienten mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation nach perkutaner Koronarintervention

Seit Erscheinen der ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2006 gab es mehrere Studien zur oben genannten Fragestellung.

Zwei kleinere, monozentrische Studien hatten Blutungsereignisse als primären Endpunkt gesetzt, wobei beide eine Assoziation von Tripletherapie und erhöhtem Blutungsrisiko aufzeigten.

Khurram et al. (Khurram et al., 2006) führten eine retrospektive Analyse bei 107 Patienten durch, die nach PCI-S (50% davon DES) für 12 Monate mit einer Tripletherapie behandelt worden waren. Als Vergleichsgruppe diente eine Gruppe von 107 Patienten nach PCI-S ohne Indikation zur OAC, die postinterventionell eine duale antiaggregative Therapie mit ASS und Clopidogrel erhielten. In der Tripletherapie-Gruppe wurden keine Stentthrombosen oder andere thrombembolischen Ereignisse dokumentiert. Allerdings waren sowohl nicht schwerwiegende (14,9% vs. 3,8%, $p=0,01$) als auch schwerwiegende (6,6% vs. 0%, $p=0,03$) Blutungsereignisse nach 12 Monaten unter Tripletherapie signifikant höher als unter Dualer Therapie. In einer multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der Tripletherapie mit einem mehr als 5-fach erhöhten Risiko für Blutungen assoziiert war (HR 5,4; 95%CI 2,0-14,0, $p=0,001$). Keines der schwerwiegenden Blutungsereignisse war innerhalb der ersten 30 Tage zu beobachten, der Zeitraum, in dem nach BMS-Implantation die duale Plättchenaggregation empfohlen wird.

Die zweite monozentrische Studie mit ähnlichem Design, auf die hier eingegangen werden soll, untersuchte retrospektiv Blutungsereignisse und kardiovaskuläre Ereignisse bei 104 Patienten mit VHF und Indikation zur OAC nach PCI-S (Manzano-Fernández et al., 2008).

51 Patienten (49%), wurden unter Tripletherapie entlassen und mit den Patienten verglichen, die nicht Tripletherapie erhielten, wobei unter diesen Patienten die Kombination von ASS und Clopidogrel (37,5% aller Patienten) vorherrschte. 11,5% erhielten Clopidogrel plus OAC und 2% ASS plus OAC. Es wurde kein Patient mit Monotherapie entlassen, wobei sich das Verhältnis im Verlauf des Follow-Up's nach 6 bzw. 12 Monaten zugunsten der Monotherapie verschob. Immerhin befanden sich nach 12 Monaten noch 39% unter Tripletherapie. Der primäre Endpunkt einer schwerwiegenden Blutung wurde in frühe und späte schwerwiegende Blutung (≤ 48 h bzw. >48 h) unterteilt. Tripletherapie war hier mit einer erhöhten Inzidenz von später schwerwiegender Blutung assoziiert (21,6% vs. 3,8%; $p=0,006$), aber nicht von früher Blutung (5,8% vs. 11,3%; $p=0,33$). In multivariaten Analysen schienen hingegen die Verwendung eines GpIIb/IIIa-Inhibitors (HR 13,5; 95%CI, 1,7-108,3; $p=0,014$) während PCI-S und andere Faktoren mit einem erhöhten Risiko für frühe Blutung einherzugehen. Bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse (definiert als kardiovaskulärer Tod, AMI, Re-PCI, Stentthrombose, Thromboembolie) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Tripletherapie und den mit Nicht-Tripletherapie behandelten Patienten festgestellt (25,5% vs. 21,0%; $p=0,53$).

Eine weitere, eine Gruppe von 426 Patienten analysierende Studie wurde 2008 von Ruiz-Nodar und Mitarbeitern veröffentlicht (Ruiz-Nodar et al., 2008). Die 426 Patienten mit VHF hatten sich in den Jahren 2001-2006 einer PCI-S an einem von zwei spanischen Zentren unterzogen und wurden bzgl. Baseline-Charakteristika, Schlaganfall-Risikofaktoren und antithrombotischer Therapie vor und nach PCI untersucht. In einem Follow-Up wurden Blutungsereignisse und kardiovaskuläre Ereignisse erhoben. Wie in den anderen Studien zeigte sich ein typisches Risikoprofil der Studienpopulation: 71% waren männlich, das mittlere Alter betrug 71,5 Jahre, 40% hatten Diabetes mellitus, 74,5% eine arterielle Hypertonie und 69% einen CHADS₂-Score ≥ 2 . DES wurden bei 40% der Patienten implantiert.

Die Hälfte der Patienten wurde mit Tripletherapie entlassen (50%), 40,8% mit dualer Plättchenaggregationshemmung, 5,6% mit OAC und einem antiaggregativen Agens und nur 3,6% mit antiaggregativer oder antikoagulativer Monotherapie. Im Follow-Up zeigte sich eine hohe Inzidenz von kardiovaskulären (32,3%), thromboembolischen (4,2%) und schwerwiegenden Blutungsereignissen (12,3%), unabhängig von der Entlassungsmedikation. Allerdings schien der Verzicht auf OAC signifikant die

Mortalität zu erhöhen (17,8% vs. 27,8%, HR 3,49; 95%CI 1,61-7,54; p=0,001). Zwar zeigte sich bei den Patienten unter OAC bei Entlassung eine nicht-signifikante Erhöhung der schwerwiegenden Blutungsereignisse (14,9% vs. 9,0%; p=0,19); jedoch profitierten diese Patienten von einer signifikant besseren Prognose bzgl. kardiovaskulärer Ereignisfreiheit und Gesamt-Mortalität (log-rank-test jeweils p=0,02).

Karjalainen et al. (Karjalainen et al., 2007) führten eine multizentrische, retrospektive Analyse bei 239 Patienten mit Indikation zur OAC (mittleres Alter 70 Jahre, 74% männlich, 70% Patienten mit Vorhofflimmern) durch, bei denen in den Jahren 2003-2004 eine PCI-S in sechs Krankenhäusern in Finnland durchgeführt worden war. Als Kontrolle diente eine bezüglich Alter und Geschlecht vergleichbare Patientengruppe ohne Indikation zur OAC. Wie in den vorherigen Studien war die gerinnungshemmende Medikation bei Entlassung der Patienten in der OAC-Gruppe sehr heterogen; auch hier herrschte die Tripletherapie mit 48% vor, 21% wurden mit Clopidogrel und ASS entlassen, 15% mit ASS und OAC, 15,5% mit ASS und Clopidogrel. OAC als Monotherapie wurde bei nur 0,5% der Patienten angewendet.

Bzgl. schwerwiegender Blutungsereignisse konnten signifikante Unterschiede zwischen der OAC-Gruppe und der Kontrollgruppe (ohne OAC) festgestellt werden (8,2% vs. 2,6%; p=0,014); allerdings waren die Unterschiede innerhalb der OAC-Subgruppen nicht mehr signifikant. Unter Tripletherapie erlitten z.B. 6,6% ein solches Ereignis.

Nach 12 Monaten traten Stentthrombosen signifikant häufiger in der Gruppe der mit ASS und OAC behandelten Patienten im Vergleich zur Tripletherapie-Gruppe auf (15,2% vs. 1,9%; p=0,004). Schlaganfälle waren häufiger im Vergleich zu den anderen Gruppen bei Patienten unter dualer Plättchenaggregationshemmung zu beobachten (8,8%), der Unterschied war allerdings im Vergleich zu anderen Gruppen nicht signifikant.

Bzgl. der kardiovaskulären Endpunkte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Fällen und Kontrollen (Patienten mit bzw. ohne Indikation zur OAC): In der OAC-Gruppe war eine erhöhte Mortalität zu verzeichnen (8,7% vs. 1,8%; p=0,003) sowie eine erhöhte Myokardinfarktrate (10% vs. 4,8%; p=0,041), wofür die Autoren der Studie ein insgesamt erhöhtes Risikoprofil der OAC-Gruppe verantwortlich machen.

Nguyen et al. veröffentlichten im Jahr 2007 die bisher zahlenmäßig größte Studie zur Fragestellung der gerinnungshemmenden Therapie bei Patienten mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation bei VHF nach PCI-S (Nguyen et al., 2007). Diese retrospektive Analyse schloss 800 Patienten der GRACE-Studie unter OAC nach PCI-

S ein. Die GRACE-Studie (Global Registry of Acute Coronary Events) ist eine internationale, aktuell weiter rekrutierende Registerstudie mit Patienten nach ACS. In der Arbeit von Nguyen et al. wurden 220 Patienten (28%) unter OAC und einem Thrombozytenaggregationshemmer, und 580 Patienten (73%) unter Tripletherapie bei Entlassung aus der stationären Versorgung erfasst und weiterverfolgt. Allerdings war die Indikation zur OAC variabel und nur 37% wurden aufgrund von VHF antikoaguliert. Unter den teilnehmenden Zentren in den USA zeigte sich eine größere Bereitschaft zur Verwendung der Tripletherapie als in Europa (34% vs. 17%, $p=0,001$).

Während des stationären Aufenthaltes wurde bzgl. der Ereignisse lediglich eine (grenzwertige) Signifikanz beim Auftreten von Schlaganfällen sichtbar, welche häufiger bei Patienten unter OAC und einem antiaggregativen Agens im Vergleich zur Tripletherapie auftraten (3,2% vs. 1,0%; $p=0,05$). Leider wurden die Blutungsereignisse nur für den Zeitraum des stationären Aufenthaltes dokumentiert, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Die Mortalität und das Auftreten von AMI betreffend war im Follow-Up nach 6 Monaten kein Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten, jedoch traten Schlaganfälle signifikant seltener in der Tripletherapie-Gruppe auf (0,7% vs. 3,4%, $p=0,02$). In der Untergruppe der Patienten-Kohorte mit VHF war dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant.

Bei Patienten, die mit OAC und einem einzelnen Plättchenaggregationshemmer behandelt wurden, zeigten sich bis auf eine erhöhte Anzahl von Re-PCI unter OAC-ASS-Kombination im Vergleich zur OAC-Clopidogrel-Kombination (17,2% vs. 7,9%; $p=0,06$) keine signifikanten Unterschiede bezgl. der kardiovaskulären Ereignisse.

In der Studie von Nguyen et al. zeichnet sich also lediglich ein (fraglicher) Vorteil der Tripletherapie gegenüber Nicht-Tripletherapie in Bezug auf das Auftreten von Schlaganfällen ab; die fehlende Langzeit-Dokumentation von Blutungsereignissen schmälert allerdings die Aussagekraft dieser groß angelegten Studie.

Lopes et al. führten eine weitere, große, retrospektive, multizentrische Analyse an weltweit 296 Zentren durch, in der die Inzidenz und der Zeitpunkt des Auftretens von VHF während des stationären Aufenthaltes untersucht wurden. Leider gehörten Blutungsereignisse auch hier nicht zu den untersuchten Endpunkten, allerdings liefert die Studie interessante Ergebnisse zur antithrombotischen Therapie und der 90-Tages-Mortalität der Patienten (Lopes et al., 2009).

Die Analyse war Teil des APEX-AMI-Trials, einer randomisierten, doppel-blinden, placebokontrollierten Studie, die den Effekt des Komplement-Inhibitors Pexelizumab bei 5745 Patienten untersuchte, die sich wegen eines STEMI in den Jahren 2004 bis

2006 einer PCI unterzogen hatten. Bei 11% (634 Patienten) wurde zu irgendeinem Zeitpunkt des stationären Aufenthalts VHF dokumentiert, was sie somit zum Untersuchungsgegenstand dieser Analyse machte. Von den Patienten, die bei Entlassung noch VHF präsentierten, erhielten 43% (59 von 136) nur OAC und 27% (37 von 136) Tripletherapie. Die Verordnung der Tripletherapie war hier abhängig vom jeweils implantierten Stent, sodass bei Patienten mit VHF und implantiertem DES der Anteil unter Tripletherapie bei Entlassung 49% betrug, hingegen bei VHF-Patienten mit implantiertem BMS nur 20%.

Desweiteren wurde die antithrombotische Therapie in Abhängigkeit vom CHADS₂-Score betrachtet, was scheinbar paradoxe Ergebnisse lieferte: Mit zunehmendem Score bzw. Schlaganfallrisiko sank die Verwendung der Tripletherapie. So wurde ein Großteil der Patienten (47%) mit einem Score ≥ 2 mit einer Kombination aus Aspirin und Clopidogrel entlassen und nur 23% mit einer Tripletherapie. Hingegen hatte von den VHF-Patienten, die mit Tripletherapie entlassen wurden, 53% einen Score von 0 und 29% einen Score von 1, also laut aktuellen Leitlinien gar keine Indikation zur OAC gemäß CHADS₂-Score.

Bezüglich des ereignisfreien Überlebens (über 90 Tage) in Abhängigkeit der antithrombotischen Therapie zeigte sich hier ein Vorteil der Tripletherapie im Vergleich zu allen anderen Kombinationen: 0% (95%CI 0,0-9,5) der Patienten unter Tripletherapie im Vergleich zu 5,1% (95%CI 1,7-11,4) unter anderen Kombinationen starben; 2,7% (95%CI 0,1-14,1) unter Tripletherapie erlitten einen Schlaganfall im Vergleich zu 5,1% (95%CI 1,7-11,4) in den anderen Gruppen. Leider waren Langzeit-Blutungsereignisse nicht Ziel dieser Untersuchung.

Zusammenfassend kann man folgende Schlüsse aus den publizierten Studien ziehen: Den bestehenden Daten zufolge kann keine Empfehlung für die Kombination aus OAC und ASS bei Patienten mit Vorhofflimmern nach koronarer Stentimplantation ausgesprochen werden, denn alle Publikationen deuten auf einen Anstieg von Komplikationen, v.a. von Stentthrombosen hin. Das Weglassen einer vorher durchgeführten OAC nach PCI-S zugunsten der Dualen Therapie scheint mit einer erhöhten Mortalität dieser Patienten einherzugehen (Ruiz-Nodar et al.) und gerade die Tripletherapie wirkte sich in neueren größeren Studien (Karjaleinen, Ruiz-Nodar und Lopes) offenbar positiv auf das Überleben aus.

Andererseits gibt es Hinweise auf einen erheblichen Anstieg der Blutungskomplikationen (7-22% nach 12 Monaten) bei dauerhafter Anwendung der Tripletherapie im Vergleich zur dualen Therapie, allerdings weisen gerade die

größeren, neueren Studien (Nguyen, Lopes) bzgl. dieses Endpunktes Mängel auf; aussagekräftige, prospektive Ergebnisse fehlen weiterhin.

Die sich in den Arbeiten von Karjalainen, Ruiz-Nodar und Lopes abzeichnende Überlegenheit der Tripletherapie gilt es ebenfalls in prospektiven Studien nachzuweisen. Falls sich darin ein erhöhter, die Blutungsereignisse überwiegender, positiver Effekt der Tripletherapie auf thromboembolisch-ischämische Ereignisse abzeichnen würde, gälte es die aktuelle Leitlinien-Empfehlung der Kombination aus Clopidogrel und OAC (Fuster et al., 2006) neu zu überdenken.

Definitiv zählen Patienten mit Vorhofflimmern (oder anderer Indikation zur OAC) aufgrund ihres erhöhten anamnestischen und postinterventionellem Risiko zu den Hochrisikopatienten nach koronarer Stentimplantation.

Vor dem Hintergrund der ungeklärten Fragestellung der gerinnungshemmenden Therapie von Patienten mit VHF/VHFlat (oder anderer Indikation zur oralen Antikoagulation) nach PCI-S wurden in der vorliegenden Arbeit retrospektiv, vergleichend die Daten von 210 Patienten mit VHF/VHFlat und 210 Kontrollen analysiert, die sich in den Jahren 2004-2006 an der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg einer PCI-S unterzogen hatten.

5.3 Diskussion der vorliegenden Ergebnisse und Vergleich mit der aktuellen Studienlage

5.3.1 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Ähnlich der oben besprochenen Studien handelt es sich auch in der vorliegenden Arbeit um eine Studienpopulation mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil. So betrug das mittlere Alter der Patienten 71 Jahre, die männlichen Patienten überwogen, der BMI war überhöht, Vorerkrankungen wie Diabetes, arterielle Hypertonie und Hyperlipoproteinämie häufig (siehe Tabelle 1, Resultate), wobei bei allen Risikofaktoren ein leichtes Überwiegen der Fälle zu beobachten war.

In der Anamnese der Fälle war häufiger ein Schlaganfall oder AMI eruierbar als bei den Kontrollen.

Ebenfalls für KHK typische Konstellationen zeigten sich in den Laborwerten (siehe Tabelle 6, Resultate): Erhöhte Nierenretentionsparameter waren bei den Fällen zu beobachten, was in Zusammenhang mit der ebenfalls beobachteten erhöhten Inzidenz von akutem Nierenversagen bei diesen Patienten stehen könnte (s.u.).

Der Entzündungsparameter CRP war bei den Gesamtpatienten mit 5,45mg/l leicht erhöht. Der von der DGK empfohlene LDL-Schwellenwert von 2,6mmol/l für Patienten mit KHK wurde im Aufnahmelabor durchschnittlich um 0,64mmol/l überschritten, obwohl 34% der Patienten bei Aufnahme angaben eine „fettsenkende“ Therapie einzunehmen. Ein adäquater Anteil der Patienten war gemäß der Empfehlungen bei KHK vorbehandelt: Betablocker wurden von 57% eingenommen, ACE-Hemmer von 46% und Diuretika von 40%.

Die im Vergleich zu den Kontrollen deutlich höhere Krankenhausverweildauer der Fälle (12,5 vs. 9,1 Tage) ließe sich einerseits durch das durch die Vorerkrankung VHF erhöhte Risikoprofil dieser Patienten erklären, welches auch durch die tendenziell (nur teilweise signifikant) erhöhten Komplikationen dieser Patienten während des stationären Aufenthaltes unterstrichen wird (s.u.). Andererseits wäre ein eher zuwartendes Verhalten seitens der behandelnden Ärzte aufgrund evtl. neu eingestellter (gerinnungshemmender) Medikation denkbar. Gravierendere Aufnahmegründe, die zu einer längeren Verweildauer hätten führen können, waren bei den Fällen nicht zu beobachten. Im Gegenteil: Der STEMI war bei den Kontrollen ein weitaus häufigerer Aufnahmegrund als bei den Fällen (31,4% vs. 21,9%, siehe Tabelle 1, Resultate).

5.3.2 Gerinnungshemmende Medikation bei Aufnahme

Bei den meisten, der oben genannten Studien wurden bzgl. der gerinnungshemmenden Therapie bei Aufnahme keine Angaben gemacht (Kurrham et al., 2006; Karjalainen et al., 2007; Nguyen et al., 2007). Lediglich Ruiz-Nodar und Mitarbeiter (Ruiz-Nodar et al., 2008) machen eine solche Auflistung, wobei jedoch auf eine Gruppeneinteilung verzichtet wurde.

Die Beobachtungen der vorliegenden Studie diesbezüglich sind nur bedingt mit den Ergebnissen von Ruiz-Nodar vergleichbar: Die Verwendung von Clopidogrel bei Aufnahme ist in beiden Studien gering, ASS wurde von 31% eingenommen (36% bei Ruiz-Nodar). Bei Ruiz-Nodar waren bei Aufnahme wesentlich mehr Patienten antikoaguliert (50%) im Vergleich zu 17% in unserer Studie (was zugegebenermaßen eine Schwäche darstellt).

Generell ist ein heterogenes Bild hinsichtlich dieser Medikation bei Aufnahme zu konstatieren; insgesamt finden sich 29 verschiedene Kombinationen von gerinnungshemmenden Medikamenten (siehe Tabelle 7, Resultate). Patienten mit VHF waren zu einem höheren Anteil antikoaguliert als Kontrollen, weshalb Kombinationen mit OAC hier häufiger vorkommen. Ursachen für andere Häufungen bestimmter Kombinationen sind allerdings nicht mehr nachvollziehbar, wie z.B. UFH i.v., was bei 13% der Kontrollen Bestandteil der Aufnahmemedikation war. Man könnte annehmen,

dass es sich hierbei um Patienten mit STEMI handelt, die vom Notarzt oder einer anderen Klinik mit UFH i.v. eingewiesen wurden und dass bei vorher oral antikoagulierten Patienten mit VHF zurückhaltender mit UFH umgegangen wird.

5.3.3 CHADS₂-Score und Schlaganfälle

Für die Fälle-Gruppe wurde der CHADS₂-Score bestimmt. Hier zeigt sich wiederum das hohe Risikoprofil dieser Patienten; nur 27% der 210 Patienten hatten einen Score von 0 oder 1, die verbleibenden 73% der Gruppe hatte einen Score ≥ 2 und somit eine Indikation zur OAC. Allerdings war bei Aufnahme zu beobachten, dass die Patienten trotz eines hohen Scores nur zu ca. einem Drittel antikoaguliert waren, z.B. in der Gruppe mit einem Score=2 zu 30% (Tabellen 2 und 3, Resultate). Dies veranschaulicht die Problematik der Heterogenität bzgl. der verwendeten gerinnungshemmenden Therapien bei Patienten mit VHF schon im Vorfeld einer PCI. Obwohl es sich beim CHADS₂-Score um einen international anerkannten und wissenschaftlich belegten Score zur Risikoeinschätzung thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit VHF handelt, spielte dieser bei der individuellen Entscheidung der vorbehandelnden Ärzte offenbar eine untergeordnete Rolle.

Diese Beobachtungen sind in Relation zur Arbeit von Lopes und Mitarbeitern zu sehen (Lopes et al., 2008), die sogar eine Abnahme der Verwendung von OAC bei steigenden Score-Werten beobachteten.

Allerdings ist anzumerken, dass ein Großteil der Patienten vor der Publikation der ACTIVE-W-Studie (ACTIVE Writing Group, 2006) stationär behandelt wurde.

Damals war von einer der OAC gleichwertigen Effektivität und Sicherheit einer Kombination aus ASS und Clopidogrel hinsichtlich thromboembolischer und Blutungs-Komplikationen ausgegangen worden, was durch die ACTIVE-W-Studie widerlegt werden konnte, da hier eine Überlegenheit der OAC bzgl. Schlaganfallprävention erwiesen wurde.

In der vorliegenden Studie ist die Zahl der anamnestisch erhobenen Schlaganfälle mit 17% im Vergleich zur Normalbevölkerung stark erhöht, wobei prozentual die Fälle überwiegen (21 vs. 13%; $p=0,018$), was angesichts des durch VHF erhöhten Schlaganfallrisikos nicht überrascht. Außerdem ist bereits bzgl. des CHADS₂-Score ein erhöhtes Risiko der Fälle-Gruppe diesbezüglich aufgezeigt worden. Diese Werte sind vergleichbar mit den von Ruiz-Nodar erhobenen, bei denen 16% der Patienten bereits einen Schlaganfall erlitten hatten.

Die Schlaganfallrate während des stationären Aufenthaltes war mit insgesamt 0,5% gering, wobei beide Patienten der Fälle-Gruppe angehörten ($p=0,156$). Im Follow-Up hatten insgesamt 7,1% einen Schlaganfall erlitten, wobei hier die Kontrollen

zahlenmäßig überwiegen (9,5 vs. 4,8%, $p = 0,113$; Tabelle 12 Resultate), was aufgrund des angenommenen höheren Schlaganfallrisikos von Patienten mit VHF/VHFLat im Vergleich zu Kontrollen paradox erscheinen mag. Wenn man aber nun die Schlaganfallrate in Bezug auf die gerinnungsaktive Medikation (unabhängig von der ursprünglichen Gruppenzugehörigkeit Fälle-Kontrollen) bei Entlassung betrachtet (Tabelle 13, Resultate) wird folgendes deutlich: Schlaganfälle traten signifikant häufiger bei Patienten auf, die mit Dualtherapie entlassen wurden als bei Patienten unter Tripletherapie (10,1% vs. 2,2%; $p=0,018$). Der Versuch einer Erklärung für die zahlenmäßig höhere Schlaganfallrate könnte folgender sein: Es könnte sich um Kontrollpatienten handeln, die unter Dualer Therapie entlassen worden sind und in Folge ein VHF oder andere Risikofaktoren zur Entstehung eines Schlaganfalles entwickelten, deren Therapie aber nicht mehr verändert wurde. Dies ist aber eine rein hypothetische Annahme und anhand der erhobenen Daten nicht belegbar. In jedem Fall zeigt sich der signifikant protektive Effekt der Tripletherapie hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen.

Die Analysen von Karjalainen et al. kamen in dieser Hinsicht zu einem ähnlichen Ergebnis: Im 12-Monats-Follow-Up war die Schlaganfall-Inzidenz bei den ursprünglich antikoagulierten Patienten, die infolge der PCI mit einer Dualtherapie entlassen wurden, mit 8,8% am höchsten; allerdings waren die Werte im Vergleich zu den anderen Subgruppen nicht signifikant. Es erhärtet sich aber durch die vorliegende Arbeit der bei Karjalainen formulierte Verdacht, dass das Schlaganfallrisiko nach PCI insbesondere dann erhöht ist, wenn eine vorherige Antikoagulation durch eine Dualtherapie ersetzt wird (Karjalainen et al., 2007). Es ist jedoch in der vorliegenden Studie nicht mehr nachvollziehbar welche der einzelnen Patienten, die (vor allem unter Dualtherapie) im Follow-Up einen Schlaganfall erlitten haben, vorher antikoaguliert waren, weshalb hier keine definitiven Schlüsse gezogen werden können.

Lopes et al. hatten im Follow-Up einen ähnlichen Trend beobachtet und Vorteile der Tripletherapie bzgl. der Schlaganfallprävention beobachtet: 2,7% (95%CI 0,1-14,1) der Patienten unter Tripletherapie erlitten einen Schlaganfall im Vergleich zu 5,1% (95%CI 1,7-11,4) der Patienten mit anderen Therapieregimen (Lopes et al., 2008).

Generell lässt sich sagen, dass im Vergleich zu anderen Studien die hier vorliegenden Schlaganfallraten im Follow-Up mit insgesamt 7,1% recht hoch sind. Bei Karjalainen betrug die Rate in der Gesamtkohorte 2,7%, bei Ruiz-Nodar wurden 4,2% embolische Ereignisse beobachtet, worunter die Schlaganfälle gezählt wurden, bei Nguyen betrug die Schlaganfallrate nach 6 Monaten nur 1,5% (Nguyen et al., 2007).

5.3.4 Unerwünschte Ereignisse während des stationären Aufenthaltes

Die Mortalität der Patienten während des stationären Aufenthaltes liegt mit 5,5% relativ hoch (ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen), wobei die meisten Todesfälle kardialer Natur waren (Tabelle 10, Resultate). Bei Karjalainen lag sie z.B. nur bei 0,9% der Gesamtpopulation. Annahmen zu Ursachen hierfür, wie z.B. ein eventuell erhöhtes Risikoprofil (siehe CHADS₂-Score) der Studienpopulation können nur hypothetischer Natur sein. Myokardinfarkte und ACB-Operationen waren mit 0,5% gering und vergleichbar mit anderen Studien. Eine Re-PCI musste bei insgesamt 2,4% der Patienten durchgeführt werden, wobei wir nicht erhoben haben, ob dies aufgrund eines Re-Infarktes, einer Stentthrombose oder eines erfolglosen vorherigen Rekanalisierungsversuches geschah. Fälle hatten eine vergleichsweise höhere Re-PCI-Rate (3,3% vs. 1,4%; p=0,2), ähnlich der bei Karjalainen erhobenen Daten, wo OAC-Patienten zu 1,8% während des stationären Aufenthaltes eine Stent-Thrombose erlitten im Vergleich zu 0,4% der Kontrollen.

Eine interessante Beobachtung konnte in Bezug auf das Auftreten von akutem Nierenversagen gemacht werden: Alle sechs Patienten die während des stationären Aufenthaltes daran erkrankten, waren aus der Fälle-Gruppe (2,9% vs. 0%;p=0,014). Hinweise auf das erhöhte renale Risikoprofil der Fälle zeigten sich bereits im Aufnahmelabor, wo sowohl Kreatinin als auch Harnstoff im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht waren (siehe Abschnitt 5.3. und Tabelle 6, Resultate). Weitere statistische Auswertungen der Retentionsparameter im Hinblick auf das Auftreten von akutem Nierenversagen haben wir jedoch nicht vorgenommen. Leider hat keine der aktuellen Studien Nierenversagen als Endpunkt untersucht. Ob Patienten mit VHF nach PCI wirklich ein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen haben, oder ob dem andere Ursachen zugrunde liegen, lässt sich aufgrund der geringen Fallzahlen aus dieser Studie schlecht herleiten; es wäre aber eine interessante Fragestellung für zukünftige Untersuchungen. Aufschlussreich wäre in jedem Fall ein ausführlicheres Screening dieser Patienten auf das renale Risiko bei Aufnahme, z.B. mittels Cystatin-C-Clearance.

Blutungsereignisse und lokale Leistenkomplikationen während des stationären Aufenthaltes sind insgesamt selten dokumentiert worden (siehe Tabelle 10, Resultate) und ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings ist anzumerken, dass diese Blutungsereignisse nicht in Bezug zur gerinnungshemmenden Medikation gesetzt wurden, und deshalb eine eingeschränkte Aussagekraft haben. An schwerwiegenden Blutungsereignissen trat lediglich bei drei Patienten (zwei davon Fälle) eine gastrointestinale Blutung auf.

Einzig signifikant war die Komplikation eines lokalen Aneurysmas, welches bei 6 Kontroll-Patienten (2,9%) auftrat und bei keinem Fall ($p=0,014$). Ursachen hierfür lassen sich rückwirkend aus den vorliegenden Daten nicht mehr eruieren.

Manzano-Fernández et al. (2008) hatten keinen signifikanten Unterschied bzgl. einer frühen schwerwiegenden Blutung nach PCI zwischen der Tripletherapie-Gruppe und der Nicht-Tripletherapie-Gruppe feststellen können; sie fanden jedoch die periinterventionelle Gabe von GpIIb/IIIa-Inhibitoren mit dem Auftreten solcher Ereignisse assoziiert (HR 13,1; 95%CI 1,6-105,0; $p=0,015$). In der vorliegenden Studie waren während der PCI insgesamt 44,5% mit einem GpIIb/IIIa-Inhibitor behandelt worden (Tabelle 5, Resultate), mit leichtem Überwiegen der Kontrollen; diese Angaben sind aber leider nicht in Beziehung zu Blutungsereignissen während des stationären Aufenthaltes zu setzen.

5.3.5 Gerinnungshemmende Therapie bei Entlassung und im Follow-Up

Insgesamt 59% der Patienten waren nach PCI mit einer Dualtherapie entlassen worden, 75% der Kontrollen und 43% der Fälle. Bei den Fällen hingegen kam die Entlassung mit Tripletherapie (ASS+Clopidogrel+Antikoagulation) häufiger vor als bei den Kontrollen; sie lag hier bei 47% im Vergleich zu 15% (98 vs. 30 Patienten). Im Follow-Up zeigte sich, dass die mehrfach gerinnungshemmende Therapie von den Hausärzten nur noch selten weitergeführt wurde: 8% nahmen noch ASS und Clopidogrel, 11% der Fälle und 4% der Kontrollen. Ein Großteil, nämlich die Hälfte der Patienten nahm zum Follow-Up-Zeitpunkt lediglich ASS ein. Unter Tripletherapie befand sich nur noch ein einziger Patient beim Follow-Up (siehe Tabelle 7, Resultate). Aufgrund des Studiendesigns gab es keinen festen Follow-Up-Zeitpunkt, sondern der mediane Beobachtungszeitraum betrug 157 Wochen, sodass davon ausgegangen werden muss, dass selbst bei den Patienten, die mit Tripletherapie entlassen worden waren und z.B. aufgrund einer DES-Implantation eine mehrmonatige Empfehlung zur Einnahme von Clopidogrel hatten, der Zeitraum einer evtl. Indikation für eine Tripletherapie zum Follow-Up-Zeitpunkt bereits abgelaufen war. Wie lange eine evtl. verordnete Tripletherapie eingenommen worden war, ist in unserer Follow-Up-Untersuchung nicht erhoben worden.

5.3.6 Ereignisse im Follow-Up

Die wichtigste Fragestellung für diese retrospektive Analyse war, ob in einer der verschiedenen Untergruppen ein Vorteil bzgl. unerwünschter Ereignisse zu beobachten war. Es soll zunächst ein Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen erfolgen, woraufhin

die Ereignisse in Bezug auf die gerinnungshemmende Therapie bei Entlassung diskutiert werden sollen.

Ereignisse im Follow-Up, Vergleich Fälle vs. Kontrollen:

25,5% der Gesamtpopulation waren zum Follow-Up-Zeitpunkt verstorben, meist infolge kardialer Erkrankungen (21,2%), wobei sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Mortalität zwischen den Gruppen zeigten (Tabelle 11, Resultate). Bei Karjalainen et al. (2007) war die Gesamt-Mortalität mit 5,2% deutlich niedriger, allerdings betrug hier der Follow-Up-Zeitraum 12 Monate, wohingegen in der vorliegenden Arbeit der mittlere Follow-Up-Zeitraum wie bereits erwähnt mit ca. drei Jahren deutlich länger war. Die Daten sind somit eher mit der Studie von Ruiz-Nodar et al. (2008) vergleichbar, in der eine Gesamt-Mortalität von 22,6% beschrieben wird und der Median des Beobachtungszeitraumes 595 Tage betrug, also gut eineinhalb Jahre.

8,4% der untersuchten Patienten hatten nach Entlassung einen (weiteren) AMI erlitten und 14,1% hatten sich einer weiteren PCI unterziehen müssen. Bei den Schlaganfällen überwogen, wie bereits im Abschnitt 5.5. besprochen, zahlenmäßig die Kontrollen.

Als einzig signifikanter Unterschied bzgl. der primären, kardiovaskulären Endpunkte stach die Rate der Rehospitalisierungen (kardialer Genese) hervor: Bei insgesamt 47% war ein weiterer Aufenthalt dokumentiert worden, mit starkem Überwiegen der Fälle (76 vs. 31%; $p=0,0001$). Da sie sich, wie oben besprochen, bzgl. der Ereignisse nicht von den Kontrollen unterschieden, ist von einer erhöhten Rehospitalisierungsrate infolge der Grundkrankheit VHF auszugehen. Andere Gründe, wie z.B. ein vorsichtigeres Verhalten von Seiten der Hausärzte, welches zu großzügigeren Einweisungen, evtl. auch im Sinne einer Überprüfung der gerinnungsaktiven Medikation, geführt haben könnte, sind allerdings nicht auszuschließen.

Blutungsereignisse im Follow-Up waren relativ selten: insgesamt bei 16 Patienten (5,5%) wurde eins solches Ereignis dokumentiert, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bei 5 Patienten handelte es sich um kleinere Blutungen. Schwerwiegende Ereignisse wie gastrointestinale Blutungen wurden bei 7 Patienten dokumentiert und bei 4 Patienten trat eine intrakranielle Blutung auf (3 davon bei Fällen).

Ereignisse im Follow-Up in Bezug auf die gerinnungshemmende Medikation bei Entlassung:

Was Mortalität und das Auftreten von AMI im Follow-Up in Abhängigkeit der gerinnungshemmenden Medikation betrifft, können Parallelen zu der oben besprochenen Studie von Nguyen et al. (2008) gezogen werden: Dort konnte ebenfalls

kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich eines Großteils kardiovaskulärer Endpunkte, u.a. Mortalität und AMI gefunden werden. Lopes et al. (2009) hatten dagegen einen klaren Vorteil der Tripletherapie bzgl. Mortalität im Vergleich zu anderen Kombinationen beobachten können, denn dort war im Follow-Up kein Patient unter Tripletherapie verstorben.

Ähnlich der vorherigen Auswertung anhand Fälle- und Kontroll-Gruppe zeigten sich auch hier signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Dualtherapie vs. Tripletherapie nur beim Schlaganfall und bei der kardialen Rehospitalisierungsrate:

Wie bereits besprochen scheint die Tripletherapie bzgl. Schlaganfall ein protektiver Faktor zu sein ($p=0,018$, siehe Abschnitt 5.5 und Tabelle 12, Resultate).

Klare Aussagen über die Rate der Stentthrombosen lassen sich wie bereits erwähnt aufgrund des Studiendesigns nicht machen, allerdings mussten sich 15,2% der unter Dualtherapie entlassenen Patienten einer erneuten PCI unterziehen, im Vergleich zu 12,9% der Tripletherapie-Patienten ($p=0,611$). Diese zu erahnende Tendenz hatte sich bei Karjalainen et al. (2007) als signifikanter Trend präsentiert: Dort waren nach 12 Monaten Stentthrombosen signifikant häufiger in der Gruppe der mit ASS und OAC behandelten Patienten im Vergleich zur Tripletherapie-Gruppe aufgetreten (15,2% vs. 1,9%; $p=0,004$). Diese Daten sind jedoch nur bedingt vergleichbar, da in der vorliegenden Arbeit eine Analyse der Ereignisse anhand aller verordneten gerinnungsaktiven Kombinationsmöglichkeiten aufgrund der geringen Fallzahlen nicht sinnvoll erschienen war und daher nur eine Auswertung der beiden größten Gruppen, Dual- und Tripletherapie gegeneinander durchgeführt wurde.

Die Auswertung des Einflusses der beiden Therapieregimen auf eventuelle Blutungsereignisse lieferte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p=0,268$), wobei unter Tripletherapie wie zu erwarten tendenziell insgesamt mehr Ereignisse zu verzeichnen waren (7,4% vs. 4,5%). 3,2% der Tripletherapie-Patienten hatten eine gastrointestinale Blutung erlitten, 2,1% eine intrakranielle Blutung, im Vergleich zu 2,3 bzw. 1,1% unter dualer Therapie.

Die Ergebnisse anderer Studien, in deren Folge von einem erhöhten Blutungsrisiko unter Tripletherapie ausgegangen werden musste, wie z.B. in den Arbeiten von Kurrham et al. (2006) und Manzano-Fernández und Mitarbeitern (2008), konnten also in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Kurrham et al. hatten ein 5-fach erhöhtes Blutungsrisiko unter Tripletherapie (HR 5,4; 95% CI 2,0-14,0, $p=0,001$) beobachtet; Manzano-Fernández et al. hatten eine erhöhte Inzidenz von später, schwerwiegender Blutung bei Tripletherapie im Vergleich zu Nicht-Tripletherapie (21,6% vs. 3,8%; $p=0,006$) beschrieben.

Vielmehr sind die hier vorliegenden Ergebnisse in Relation zu den von Karjalainen et al. (2007) erhobenen Daten zu sehen, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen hatten ausmachen können: Von den insgesamt 106 unter Tripletherapie entlassenen Patienten hatten in dieser Studie 6,6% im Follow-Up eine schwerwiegende Blutung erlitten.

Die geringe Ereignisrate aufgrund der begrenzten Patientenzahl in der vorliegenden Arbeit und die oft nahezu symmetrische Verteilung in den Behandlungsgruppen bedingt, dass in den durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen weder in der Aufteilung nach Fällen und Kontrollen (siehe Abbildungen 6-9, Resultate) noch in der Auswertung anhand der gerinnungshemmenden Medikation bei Entlassung (siehe Abbildungen 10-13, Resultate) signifikante Unterschiede bzgl. der vordefinierten (kombinierten) Endpunkte und des ereignisfreien Überlebens deutlich werden. Diese Endpunkte waren definiert als Tod; Tod und AMI; Tod, AMI und Schlaganfall, sowie alle Ereignisse inkl. Blutungen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden 210 Patienten mit Vorhofflimmern und 210 Kontrollen, die sich in unserer Klinik einer perkutanen Koronarintervention unterzogen hatten, miteinander verglichen und in einem Follow-Up von ca. 3 Jahren nachverfolgt. Untersucht wurden Charakteristika und Risikofaktoren der Gruppen bei Aufnahme, Medikationen bei Aufnahme, Entlassung und im Follow-Up, sowie Ereignisse während des stationären Aufenthaltes und im Follow-Up. Besonderes Interesse galt der Frage nach kardiovaskulären, thromboembolischen und Blutungsereignissen in Abhängigkeit der gerinnungshemmenden Medikation bei Entlassung, weshalb eine zusätzliche Einteilung der Patienten in eine Gruppe unter Dualtherapie und eine Gruppe unter Tripletherapie vorgenommen worden war.

Die in dieser Arbeit gesammelten Daten haben das bereits von anderen Autoren beobachtete erhöhte Risikoprofil von Patienten mit Vorhofflimmern (oder anderer Indikation zur oralen Antikoagulation) nach perkutaner Koronarintervention aufgezeigt, auch wenn an anderer Stelle erhobene Beobachtungen zum Blutungsrisiko und zu Stentthrombosierungsraten nur partiell bestätigt werden konnten.

Die optimale gerinnungshemmende Medikation bei diesen Patienten ist nach wie vor ungeklärt. Die vorliegende Arbeit konnte bzgl. dieser wichtigen Fragestellung nur Hinweise hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen geben, welche sich teilweise mit Ergebnissen anderer Autoren decken. So scheint eine orale Antikoagulation im Langzeitverlauf zur Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern auch nach perkutaner Koronarintervention von essentieller Bedeutung.

Ergebnisse der genannten retrospektiven Studien, sowie in Zukunft durchzuführender prospektiver Untersuchungen zur Fragestellung der optimalen gerinnungshemmenden Medikation bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention, könnten zu einer Aktualisierung der Leitlinien-Empfehlungen führen. Derzeit herrscht aufgrund der unklaren Studienlage unter den behandelnden Ärzten ein Hang zur individuellen Entscheidung, anhand der eigenen Erfahrungen und des speziellen Risikoprofils des einzelnen Patienten. Die Individualisierung der Therapieentscheidungen ist sinnvoll und unersetzlich, jedoch könnten neue Leitlinien Hilfestellung diesbezüglich bieten, indem sie z.B. Risikoscores bzgl. des Sturzrisikos, der mentalen Leistungsfähigkeit, des Blutungsrisikos und der zu erwartenden Compliance der Patienten miteinbeziehen.

7 Literaturangaben

- Antman EM, McCabe C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, Salein D, Bayes de Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmereur J, Braunwald J, for the TIMI 11B Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593–1601.
- Betrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP: Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Follow-Up of Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-1603.
- Braunwald E. Shattuck lecture: Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns and opportunities. *New Engl J Med* 1997; 337: 1360-1369.
- Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1039-1045.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmereur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular weight UFH with unfractionated UFH for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447–452.
- Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S (The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators). Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912
- Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 117-124.
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.
- Fuster V, Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Fuster V, Topol EJ, Ross R. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: pp. 441- 460.

- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J-Y, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo J, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation- executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906.
- Gensini GF, Corneglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A 53-63.
- Gertsch M. *Das EKG*. 2. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007; 397-408.
- Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Card* 2000; 36: 2242-2246.
- Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 291-305.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 2001; 285: 2370-2375.
- Gohlke H, Schuler G. Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol*. 2005; 94(Suppl3): 1-5.
- Hamer M, Chida Y, Stamatakis E. Association of very highly elevated C-reactive protein concentration with cardiovascular events and all-cause mortality. *Clin Chem* 2010; 56: 132-135.
- Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93: 72–90.
- Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: ACS mit persistierender ST-Hebung. *Z Kardiol*. 2004; 93: 324-391.
- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: conception and controversies. *Stroke* 2001; 32: 803-808.
- Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R, Flaker G, Yusuf S, Connolly SJ. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with

- clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke*. 2008 May; 39(5): 1482-1486.
- Heeg BM, Peters RJ, Botteman M, van Hout BA. Long-term clopidogrel therapy in patients receiving percutaneous coronary intervention. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25(9): 769-782.
- Hennersdorf MG, Perings C, Kelm M, Strauer BE. Vorhofflimmern. *Internist* 2001; 42: 1631-1640.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 239: 2126-2130
- Jensen J, Lagerqvist B, Aasa M, Sätrev T, Nilsson T, Tornvall P. Clinical and angiographic follow-up after coronary drug-eluting and bare metal stent implantation. Do drug-eluting stents hold the promise? *Journal of Internal Medicine* 2006; 260 (2): 118–124.
- Kahn IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 87: 121-128.
- Kahn IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 89: 239-248.
- Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen M, Airaksinen TJ, Niemela M, Vahlberg T, Airaksinen KEJ. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007;28: 726-732.
- Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, Wilkoff B. The ablate and pace trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 137-138.
- Kemkes-Matthes B. Orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten. *Hämostaseologie* 2008; 28: 421-427.
- Khurram Z, Chou E, Minutello R, Bergmann G, Parikh M, Naidu S, Wong SC, Hong MK. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 162-164.

- Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, Kaleboubas M, Chlouverakis G, Vardas PE. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *A J Cardiol* 1999; 83: 58-61.
- Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89: 1665-1680.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 1995; 98: 476-484.
- Laßnig E, Auer J, Berent R, Eber B. Chronisches Vorhofflimmern – Antikoagulation versus Kardioversion. *J Kardiologie* 2000; 7: 465-468.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1665-1671.
- Lewalter T, Tebbenjohanns J, Wichter T, Antz M, Geller C, Seidl K-H, Gulba D, Röhrig FR, Willems S. Kommentar zu den „AHA/ACC/ESC-guidelines 2006 for the management of patients with atrial fibrillation- executive summary“. *Kardiologie* 2008; 2: 181-205.
- Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-2614.
- Linhart M, Lewalter T. Elektrische und pharmakologische Frühkardioversion von Vorhofflimmern. *Herzschr Elektrophys* 2006; 17: 81-88.
- Lip GY. Hypercoagulability and hemodynamic abnormalities in atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77: 395-396.
- Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marín F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary - a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI). *Eur Heart J* 2010 May 6 [Epub ahead of print].
- Lorenzoni R, Lazzerini G, Cocci F, De Caterina R. Short-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation with aspirin plus

- clopidogrel: the Clopidogrel-Aspirin Atrial Fibrillation (CLAAF) pilot study. *Am Heart J.* 2004; 148: 180-188.
- Mann H, London AJ, Mann J. Equipoise in the enhanced suppression of the platelet IIb/IIIa receptor with integrilin trial (ESPRIT): a critical appraisal. *Clin Trials.* 2005; 2: 233-241.
- Manzano-Fernández S, Pastor FJ, Marín F, Cambroneró F, Caro C, Domingo PF, Garrido IP, Pinar E, Valdés M, Lip GY. Increased major bleeding complications related to triple antithrombotic therapy usage in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary artery stenting. *Chest* 2008; 134: 559-567.
- Mareedu RK, Abdalrahman IB, Dharmashankar KC, Granada JF, Chyou PH, Sharma PP, Smith PN, Hayes JJ, Greenlee RT, Vidaillet H. Atrial flutter versus atrial fibrillation in a general population: differences in comorbidities associated with their respective onset. *Clin Med Res.* 2009; 8: 1-6.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001; 358: 527-533.
- Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, Maida R, Collins M, Kreps E, Moses JW. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation.* 1999; 99: 2364-2366.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534-1539.
- Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-226.
- Nguyen MC, Lim YL, Walton A, Lefkovits J, Agnelli G, Goodman SG, Budaj A, Gulba DC, Allegrone J, Brieger D. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28; 1717-1722
- Olhansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1201-1208.
- Ong AT, Serruys PW. Technology Insight: an overview of research in drug-eluting stents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2: 647-658.

- Pötzsch B, Madeler K: Gerinnungskonsil. Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen. 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2002, S. 195-198.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH. Incidence and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-2461.
- Ricard P, Levy S, Trigano J, Paganelli F, Daoud E, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 815-816.
- Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus Aspirin after myocardial infarction or acute coronary syndrome; metaanalysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241-250.
- Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22: 1-14.
- Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C, Cosmi B. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104: 101-106.
- Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdés, Lip GH. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation: Implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-825
- Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag M, Reynolds D, Lazzara R, Jackman W. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2774-2780.
- Schlitt A, Heine GH, Heine S, Schwaab B, Heisel A. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation after coronary stent implantation, a retrospective analysis of 30-days bleeding and embolic events. *The Cardiology.* 2005; 1: 176-178.
- Schlitt A, Schubert S, Buerke M, Müller-Werdan U, Werdan K. Moderne und etablierte Konzepte in der Gerinnungshemmung bei akutem Koronarsyndrom. *AMT* 2007; 25: 330-337
- Schühlen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schömig A. Major benefits from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz–Schatz stent placement. *Circulation* 1997; 95: 2015–2021.

- Seow SC, Lim TW, Koay CH, Ross DL, Thomas SP. Efficacy and late recurrences with wide electrical pulmonary vein isolation for persistent and permanent atrial fibrillation. *Europace* 2007; 12: 1129-1133.
- Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861-72.
- Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Sagnard L. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998; 98: 2126-2132.
- Van Walraven WC, Hart RG, Wells GA. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and low risk for stroke while taking Aspirin. *Arch Intern Med* 2003, 163: 936-943.
- Waldo AL, Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 779-786.
- Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama* 2004; 292: 2471-2477.
- Webster MW, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Ikram H, Wells JE. Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 566-569.
- Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991, 22: 983-988.
- Yue L, Feng K, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81: 512-525.
- Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet*. 2002; 360: 2-3.
- Zehender M, Hohnloser S, Muller B, Meinertz T, Just H. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation. Results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1054-1059.

8 Thesen

1. Vorhofflimmern ist eine häufig diagnostizierte Rhythmusstörung, die bei absoluter Arrhythmie aufgrund der unregelmäßigen Vorhofkontraktionen mit einem erhöhten Thromboembolierisiko einhergeht. Daher besteht bei vielen Patienten in Abhängigkeit der individuellen Risikofaktoren eine Indikation zur (oralen) Antikoagulation. Zur Abschätzung des individuellen Risikoprofils hat sich der CHADS₂-Score bewährt.
2. Die perkutane Koronarintervention mit Stentimplantation stellt heutzutage den Goldstandard der Behandlung des Akuten Koronarsyndroms (ACS) dar, welches eine Folgeerscheinung der KHK ist. Aufgrund des Risikos einer gefürchteten Komplikation, der subakuten Stentthrombose, kommen während und insbesondere nach der PCI verschiedene gerinnungshemmende Pharmaka zum Einsatz: Aktuell besteht die Empfehlung zur Gabe einer Kombination aus ASS und Clopidogrel für die Dauer von einem Monat nach Implantation von BMS bzw. 9 Monaten nach Implantation von DES. Für diese duale Plättchenaggregationshemmung konnte in der CURE und PCI-CURE-Studie ein Vorteil für Patienten mit ACS hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität gezeigt werden.
3. Besonders in den westlichen Industrienationen besteht eine hohe Koinzidenz von KHK und VHF, weshalb der behandelnde Arzt nicht selten mit Patienten konfrontiert ist, bei denen eine PCI durchgeführt werden muss und parallel aufgrund von VHF oder anderer Ursachen eine Indikation zur oralen Antikoagulation besteht. Hier stellt sich die Frage nach dem optimalen gerinnungshemmenden Therapieregime bei diesen Patienten, welches einerseits sowohl der subakuten Stentthrombose als auch dem Auftreten eines Schlaganfalles ausreichend entgegen wirkt, und andererseits mit einem vertretbaren Blutungsrisiko einhergeht.
4. In der ACTIVE-W-Studie konnte 2006 gezeigt werden, dass eine OAC der Kombination von ASS und Clopidogrel hinsichtlich Schlaganfallprophylaxe überlegen ist; der Verzicht auf eine OAC zugunsten einer Kombination von ASS und Clopidogrel im Rahmen des postinterventionellen Managements von Patienten mit Indikation zur Antikoagulation nach PCI-S also mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht. Dies konnte auch in neueren Studien bestätigt werden (u.a. Karjalainen et al., 2007). Andererseits scheint die Kombination einer OAC und ASS mit Verzicht auf Clopidogrel nicht hinreichend

hinsichtlich der Prävention der subakuten Stentthrombose zu sein (Leon et al., 1998; Rubboli et al., 2005).

5. Bei Patienten mit Indikation zur OAC nach PCI-S, bei denen eine optimale Thromboembolieprophylaxe als auch eine Prophylaxe der Stentkomplikationen erfolgen soll, bietet sich die sogenannte Tripletherapie, bestehend aus OAC, ASS und Clopidogrel, an. Diese geht aber mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher, welches sowohl in monozentrischen, als auch in multizentrischen, retrospektiven Studien dokumentiert wurde (u.a. Ruiz-Nodar et al., 2008).
6. In den aktuellen AHA/ACC/ESC-Leitlinien zum Management von Patienten mit VHF wird keine Empfehlung zur Tripletherapie nach PCI-S ausgesprochen, vielmehr wird die Gabe von OAC und Clopidogrel angeraten. Wissenschaftliche Belege für die Überlegenheit dieser Therapie fehlen allerdings. Es resultiert eine große Heterogenität des postinterventionellen pharmakologischen Managements dieser Patienten.
7. Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, retrospektiv das Auftreten kardiovaskulärer sowie Blutungsereignisse bei Patienten mit VHF nach PCI-S zu untersuchen. Dazu wurde die aus 210 Patienten bestehende Gruppe einerseits mit einer Kontrollgruppe verglichen. In einer weiteren statistischen Auswertung erfolgte ein Vergleich der gerinnungshemmenden Therapieregimes (Dualtherapie vs. Tripletherapie bei Entlassung) und deren Auswirkung auf kardiovaskuläre und Blutungsereignisse.
8. In den Ergebnissen dieser Studie zeigte sich beim Vergleich der Gruppen Fälle (VHF) vs. Kontrollen (kein VHF) eine hohe Gesamtmortalität von 25,5% in einem Follow-Up von ca. drei Jahren. Es konnten zwischen den beiden Gruppen weder signifikante Unterschiede bzgl. Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse, noch hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen oder von Blutungsereignissen beobachtet werden. Beim Auftreten von akutem Nierenversagen während des stationären Aufenthaltes zeigte sich eine höhere Inzidenz bei Patienten mit VHF ($p=0,014$). Theoretisch könnte VHF z.B. durch arterielle Mikroembolien auf renaler Ebene oder durch tachyarrhythmisch bedingte Exazerbationen einer evtl. Herzinsuffizienz mit folgendem Schockgeschehen eine solche renale Schädigung begünstigen. Die Hypothese, dass Patienten mit VHF nach PCI-S häufiger ein akutes Nierenversagen erleiden als Kontrollen, gälte es in weiteren retrospektiven und prospektiven Studien zu belegen.

9. Das wissenschaftlich belegte, höhere kardiovaskuläre und thromboembolische Risikoprofil von Patienten mit VHF konnte also anhand der vorliegenden Studie nur teilweise nachvollzogen werden.
10. Allerdings traten in der hier untersuchten Patientenkohorte Schlaganfälle im Follow-Up signifikant häufiger unter Dualtherapie als unter Tripletherapie auf ($p=0,018$). Blutungsereignisse wurden zwar unter Tripletherapie tendenziell häufiger dokumentiert, die Tendenz war allerdings nicht signifikant ($p=0,268$). Das Auftreten von Blutungsereignissen war generell gering, sodass klare Aussagen schwierig sind. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich jedoch das in den Leitlinien propagierte, zurückhaltende Verhalten gegenüber der Tripletherapie nicht begründen.
11. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen und den Ergebnissen anderer (vornehmlich retrospektiver) Studien formulieren wir die Hypothese, dass eine Tripletherapie bei Patienten mit VHF und Indikation zur OAC nach PCI-S unter bestimmten Bedingungen in Erwägung gezogen werden sollte. Dabei könnten zusätzlich zum CHADS₂-Score eine Einschätzung der Compliance und des individuelle Blutungsrisiko des Patienten eine Rolle spielen.
12. Eine Überarbeitung der AHA/ACC/ESC-Leitlinien zum Management von Patienten mit VHF erscheint sinnvoll. Sie könnte eine Stellungnahme zu den neueren wissenschaftlichen (immer noch vornehmlich retrospektiven) Ergebnissen beinhalten, sowie eine Einarbeitung von Scores zur Einschätzung des Blutungsrisikos, um den behandelnden Ärzten die individuelle Entscheidungsfindung bei der wichtigen Fragestellung des optimalen Therapieregimens nach PCI-S zu erleichtern.

9 Anhang

9.1 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Kathrin Krüger, geb. Schneider
Geburtsdatum: 11.05.1982
Geburtsort: Gießen
Nationalität: deutsch
Adresse: Leopoldstr. 1, 06114 Halle (Saale)
Telefon: 0345-4456565; 0178-6934731
E-Mail: kat82schneider@yahoo.de
Familienstand: verheiratet
Kinder: zwei (geb. 2008 und 2010)

SCHULBILDUNG

1988-1992: Grundschule Holzheim
1992: Adolf-Reichwein-Gesamtschule, Pohlheim
1999: Gilbert High-School; South Carolina, USA
(sechsmonatiger Austauschaufenthalt)
1993-2001: Gesamtschule-Gießen-Ost;
Abitur mit den Leistungskursen Englisch und
Französisch, Note: 1,2

HOCHSCHULBILDUNG

2001-2002: Studium der „Internationalen BWL“,
deutsch-französisches Doppeldiplom: an der
ESB Reutlingen (Fachhochschule);
Abbruch nach 2 Semestern
2002-2009: Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg;
Sept. 2004: Physikum, Note: 2,66
2004-2005: Medizinstudium an der Università degli Studi
Padova, Italien (im Rahmen des ERASMUS-
Austausch-Programmes)
Dez. 2009: Staatsexamen; Note: 1,5

FAMULATUREN

Feb. 2006: Allgemeinarztpraxis, Gießen
März 2006: Chirurgie, Kreiskrankenhaus Lich
Juli 2006: Innere Medizin, Ospedale Regionale di Mendrisio,
Tessin, Schweiz
Aug. 2006: Kardiologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
Feb. 2007: Dermatologie, Ospedale Regionale di Bellinzona,
Tessin, Schweiz

PRAKTISCHES JAHR

Dez. 2007-April 2008: Psychosomatik und Psychotherapie,
Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Halle (Saale)

Dez. 2008-April 2009:

Innere Medizin,
Diakoniekrankenhaus, Halle (Saale)

April 2009- Juli 2009.

Allgemeine Chirurgie und Unfallchirurgie,
Ospedale Regionale di Locarno La Carità,
Tessin, Schweiz

QUALIFIKATIONEN

SPRACHEN:

Deutsch:

Muttersprache

Italienisch:

fließend in Wort Schrift

Englisch:

fließend in Wort und Schrift

Französisch:

sehr gute Kenntnisse

Spanisch:

gute Kenntnisse

Portugiesisch:

Grundkenntnisse

Latein:

großes Latinum

EDV-Kenntnisse:

MS Word, Exel, Powerpoint, SPSS

Ort und Datum

Unterschrift

9.2 Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, das ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, das ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Ort und Datum

Unterschrift

9.3 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat und die vorliegende Arbeit somit den ersten von mir unternommenen Promotionsversuch darstellt.

Ort und Datum

Unterschrift

9.4 Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn PD Dr. med. habil. Axel Schlitt herzlich für die Betreuung dieser Dissertation danken. Er unterstützte mich tatkräftig während der Erstellung der Datenbank und hatte ein offenes Ohr für Fragen während der Auswertung und der Erstellung der Promotionsschrift.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. Karl Werdan für die Ermöglichung dieser Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Ein großer Dank geht ebenso an Frau Manuela Schlitt für die ständige Unterstützung bei der Erstellung der Datenbank und der Auswertung der Akten und die jederzeit freundliche Zusammenarbeit.

Meinem Vater Dr. med. Thomas Schneider danke ich für die Durchsicht der Arbeit und meiner gesamten Familie für die stetige Motivation.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Mann, Dr. phil. Jens Oliver Krüger, für die große Unterstützung während der Erstellung der Promotionsschrift, für seine Geduld und seinen seelischen Beistand danken.