

AUS DEM LEHRSTUHL
DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ANWENDUNGSBEOBACHTUNG EINER TRIPLE
ANTIKOAGULATIONSTHERAPIE HINSICHTLICH
MÖGLICHER BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN UND
AUSWIRKUNGEN AUF DIE NIERENFUNKTION**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Karin Drachsler

2016

AUS DEM LEHRSTUHL
DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ANWENDUNGSBEOBACHTUNG EINER TRIPLE
ANTIKOAGULATIONSTHERAPIE HINSICHTLICH
MÖGLICHER BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN UND
AUSWIRKUNGEN AUF DIE NIERENFUNKTION**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Karin Drachsler

2016

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Marcus Fischer
2. Berichterstatter:	PD Dr. Daniele Camboni
Tag der mündlichen Prüfung:	08.02.2017

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	8
1.1 Stent und TAVI	9
1.1.1 Verschiedene Stenttypen	9
1.1.2 TAVI	9
1.2 Medikamente, die in der TT angewendet werden	10
1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer	10
1.2.2 Orale Antikoagulanzen	11
1.2.3 Unterschied der TT zur TAPT	13
1.3 Überblick über Studien zur TT	14
1.3.1 Tendenzielle Empfehlungen der verschiedenen Studien	14
1.3.1.1 Studien pro TT	14
1.3.1.2 Studien contra TT	15
1.3.1.3 Zusammenfassung der konträren Studienergebnisse	15
1.3.2 Vorgehensweise am Universitätsklinikum Regensburg	16
1.3.3 Komplikationen	17
1.3.3.1 Allgemeine Komplikationen	18
1.3.3.2 Veränderung der Nierenfunktion als häufige Komplikation	20
1.3.3.2.1 Veränderung der Nierenfunktion im Zusammenhang mit einer Marcumarüberdosierung	21
1.3.3.2.2 Veränderung der Nierenfunktion in Bezug auf eine Kombinationstherapie aus ASS und Warfarin	22
1.4 Überblick über verschiedene Scores zur Einschätzung des Risikos für Blutungen bzw. thrombembolische Ereignisse und den Schweregrad von Blutungen	22
1.4.1 Scores zur Einschätzung des Blutungsrisikos	22
1.4.2 Score zur Einschätzung des Schweregrades von Blutungen	24
1.4.3 Scores zur Einschätzung des thrombembolischen Risikos	25
1.5 Zielsetzung der Arbeit	26

2. Material und Methoden	27
2.1 Studienaufbau	27
2.1.1 Studientyp	27
2.1.2 Patientenkollektiv	27
2.1.3 Datenerfassung und Durchführung der Studie	28
2.1.4 Endpunkte	29
2.2 Statistische Auswertung	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Baselinecharakteristika des Patientenkollektivs	30
3.1.1 Verteilung der Therapieformen	30
3.1.2 Verteilung der Begleiterkrankungen in verschiedenen Therapiegruppen	32
3.2 Komplikationen und Auswirkungen der TT auf die Nierenfunktion	33
3.2.1 Übersicht über kardiale und nicht kardiale Komplikationen	33
3.2.2 Blutungsereignisse	34
3.2.3 Auswirkungen der TT auf die Niere	38
3.2.3.1 Mikrohämaturie	38
3.2.3.2 Nierenfunktion im Verlauf	39
3.3 Zusammenfassung	44
4. Diskussion	45
4.1 Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien hinsichtlich verschiedener Komplikationen	45
4.1.1 Blutungskomplikationen	45
4.1.2 Veränderungen der Nierenfunktion	47
4.1.3 Weitere wesentliche Komplikationen	50
4.2 Therapieempfehlungen	51
4.2.1 Besondere Problematik bei der Risikoabwägung vor der Therapieentscheidung	51
4.2.2 Einsatz neuer Medikamente als Bestandteil der TT	52
4.2.3 Optimale Dauer der TT	54
4.2.4 Duale Therapie ohne ASS statt TT	54
4.3 Fortsetzung von Studien zur Triple-Therapie	55
4.4 Limitationen	56

5. Zusammenfassung	58
6. Literaturverzeichnis	60
7. Anhang	79
7.1 Tabellenverzeichnis	79
7.2 Abbildungsverzeichnis	80
7.3 Abkürzungsverzeichnis	81
7.4 Fragebögen	83
7.4.1 Untersuchung 1	83
7.4.2 Untersuchung 2	88
7.4.3 Untersuchung 3	93
7.5 Liste der bestimmten Laborwerte	98
7.6 Danksagung	100
7.7 Eigenständigkeitserklärung	101
7.8 Lebenslauf	102

1. Einleitung

„Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in industrialisierten Ländern die führende Todesursache. Unter den kardiovaskulären Erkrankungen hat die Koronare Herzerkrankung (KHK) die höchste Prävalenz und geht mit hoher Mortalität und Morbidität einher.“ [1]

„Über 7 Millionen Menschen sterben jährlich an der KHK, die also für 12,8% aller Todesfälle verantwortlich ist.“ [2]

„Die klinischen Manifestationen der KHK reichen von der stummen Ischämie über die stabile Angina pectoris, die instabile Angina pectoris und den Myokardinfarkt bis zum plötzlichen Herztod. Patienten mit Thoraxschmerz bilden einen bedeutsamen Anteil akuter Krankenhausaufnahmen in Europa und in Deutschland.“ [1]

Therapie der Wahl stellt häufig eine Myokardrevaskularisation mittels PCI (percutaneous coronary intervention) dar. Somit besteht eine klare Indikation für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung, sofern die Patienten keine Kontraindikationen dafür aufweisen. Ungefähr 5 bis 8 % der PCI-Patienten haben außerdem eine Indikation für eine OAK (orale Antikoagulation), am häufigsten (ca. 70%) Vorhofflimmern (VHF). Schätzungen zufolge sind in Europa jährlich 1 bis 2 Millionen Menschen, die eine OAK erhalten, Kandidaten für eine Revaskularisation, häufig in Form einer PCI mit Stentimplantation. [1] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [2] [9] [10] [11] [12]

KHK und VHF treten gehäuft gemeinsam auf, da beide Erkrankungen durch Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus (DM) und Adipositas beeinflusst werden. So weisen beispielsweise in der Gruppe der über 70-jährigen Patienten mit VHF über 40 % auch eine KHK auf. Aufgrund des meist hohen Alters der Patienten und der vielen Komorbiditäten handelt es sich um eine Hochrisikopopulation mit einer nicht zufriedenstellenden Prognose. [13] [14] [15] [7]

Diese Personengruppe, die nach einer Intervention häufig mit einer sogenannten Triple-Therapie (TT) behandelt wird, wird in vorliegender Arbeit beobachtet und insbesondere in Bezug auf Blutungskomplikationen sowie Veränderungen der Nierenfunktion untersucht.

1.1 Stent und TAVI

1.1.1 Verschiedene Stenttypen

Während in älteren Studien empfohlen wurde, bei Patienten mit Indikation für eine OAK bare metal stents (BMS) zu bevorzugen, um eine möglichst kurze Dauer der TT zu ermöglichen [16] [12] [17], wurde in den ESC-Leitlinien zum NSTEMI von 2015 folgende neue Therapieempfehlung ausgesprochen: Drug eluting stents (DES) der neuen Generation sollen bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score ≤ 2) vor BMS bevorzugt werden. Für Patienten mit hohem Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score ≥ 3) soll nach einer Koronarintervention eine individuelle Nutzen- Risikoabwägung durchgeführt werden. [18] [19] [20]

Unter DES versteht man Stents, deren Oberfläche wegen der lokalen Wirkung der Medikamentenbeschichtung langsamer endothelialisiert. Deshalb muss bei DES die antithrombozytäre Therapie länger und intensiver durchgeführt werden, um späten Stentthrombosen vorzubeugen. Damit die TT bei Bedarf früher beendet bzw. von vornherein auf 3 Monate beschränkt werden kann, sollen in diesem Fall DES der 2. oder 3. Generation verwendet werden. [16] [12] [5] [17] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27]

1.1.2 TAVI

„Zirka 5% aller Menschen über 65 Jahre haben eine Aortenklappenstenose. Die transvaskuläre Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) stellt eine von Kardiologen entwickelte Behandlungsmethode für Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose dar“ [28] und wird bei Patienten mit erhöhtem OP-Risiko anstelle eines konventionellen Aortenklappenersatzes angewendet. Gesicherte Empfehlungen zur optimalen antithrombotischen / antithrombozytären Therapie gibt es diesbezüglich nicht. In der Praxis hat die befristete duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel als empirische antithrombotische Therapie nach TAVI bislang die größte Akzeptanz gefunden. Ob allerdings die duale Strategie klinisch wirklich effektiver als eine alleinige ASS-Prophylaxe ist oder womöglich doch nur das Blutungsrisiko erhöht, ist momentan fraglich. Auch eine zusätzlich notwendige Antikoagulation wird diskutiert. Grund ist vor allem der hohe Anteil an TAVI-Patienten mit schon länger bestehendem oder neu aufgetretenem

Vorhofflimmern. Geplante oder schon laufende Vergleichsstudien sollen helfen, hier Klarheit zu schaffen. [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36]

1.2 Medikamente, die in der TT angewendet werden

Bei der TT handelt es sich um eine Kombination aus ASS, einem ADP-Rezeptorblocker (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) und Marcumar bzw. Heparin in therapeutischer Dosierung (v.a. als Bridging-Substanz, vgl. 1.2.2) oder den neuen oralen Antikoagulanzen. Die am häufigsten verwendete Medikamentenkombination besteht aus OAK, ASS und Clopidogrel. [2] [37] [38] [24] [39] [40] [41]

Die relativ allgemein formulierte Aussage, dass der Effekt der Kombination verschiedener Medikamente mehr ist als nur die Addition der Effekte der einzelnen Medikamente, hat auch und besonders bei dieser TT ihre Bedeutung. [42]

1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer

„Eine effektive duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Adenosin-Diphosphat(ADP)-P2Y₁₂-Rezeptor-Blocker ist für die Behandlung von Patienten mit koronarer Stentimplantation und Patienten mit akuten Koronarsyndromen eine prognoseverbessernde Therapie. Sie trägt wesentlich zur Reduktion schwerwiegender thrombotischer Ereignisse und lebensbedrohlicher Stentthrombosen bei. Die empfohlene Dauer der antithrombozytären Therapie ist abhängig von der Akuität der koronaren Herzerkrankung sowie dem Einsatz beschichteter oder unbeschichteter Stents.“ [43]

Die Überlegenheit der DAPT (Aspirin und Clopidogrel bzw. einer der neuen Plättchenaggregationshemmer) gegenüber der ASS-Monotherapie wurde in zahlreichen Studien belegt und ist schon seit vielen Jahren bekannt. Bereits 1998 wurde in einer Studie herausgefunden, dass eine duale Thrombozytenaggregationshemmung bestehend aus ASS und Ticlopidin effektiver ist zur Prophylaxe von Stentthrombosen als eine ASS-Monotherapie oder eine Kombination aus ASS und Warfarin [44]. In einer aktuelleren Studie wurde ebenfalls belegt, dass es in der Patientengruppe mit der Kombinationstherapie ASS und Warfarin deutlich mehr Stentthrombosen und Myokardinfarkte (MIs) gibt als in den Vergleichsgruppen (TT / DAPT / Warfarin und Clopidogrel) und dass Clopidogrel somit eine ganz entscheidende Rolle spielt. [7] [45] [46] [47] [48] [44]

Die beiden neueren Substanzen Prasugrel und Ticagrelor wirken schneller und effektiver als Clopidogrel. Sie werden vor allem bei Patienten angewendet, die ein hohes thrombembolisches Risiko aufweisen, z.B. nach einem ACS (Akutes Koronarsyndrom), und führen zu einer signifikanten Reduktion der Stentthrombosen. Der Nachteil dieser neuen Medikamente ist allerdings ein erhöhtes Blutungsrisiko, weshalb der kombinierte Einsatz mit OAK eher umstritten ist, solange noch nicht ausreichend Daten über die Sicherheit dieser Art der TT vorliegen. Untersuchungen zur TT mit Prasugrel an einer relativ kleinen Anzahl an Patienten zeigten jedoch eine deutliche Tendenz zu mehr Blutungskomplikationen als bei der TT mit Clopidogrel. [13] [38] [46] [47] [39] [4] [2] [10]

Die hohe Relevanz der DAPT wird deutlich, wenn man bedenkt, dass die Lebenszeitprävalenz der KHK in Deutschland für Männer 30 % und für Frauen 15 % beträgt und die Inzidenz im Alter zunimmt. Im Jahr 2008 wurden 845.172 diagnostische Herzkatheter und 303.832 Koronarinterventionen durchgeführt. Diese Zahlen sind seit 1984 jährlich ansteigend. [49] [50]

Aus einer aktuellen Veröffentlichung geht allerdings hervor, dass im Jahr 2011 wieder weniger Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt wurden, nämlich 745.247, wobei 60,4 % diagnostischen Zwecken dienten. [51]

1.2.2 Orale Antikoagulanzen

1-2% der erwachsenen Bevölkerung leidet an VHF [13], wobei sich die Häufigkeit mit jeder Altersdekade auf bis zu 10% bei Patienten in höherem Alter (über 80 Jahre) verdoppelt [52]. Da die Patienten mit VHF ein fünffach erhöhtes Risiko für Schlaganfälle haben [53], ist abhängig vom individuellen Risiko eine OAK indiziert. Weitere häufige Indikationen für eine OAK sind mechanische Herzklappen, Z.n. tiefer Beinvenenthrombose (TBVT) oder Lungenembolie (LE) sowie neu aufgetretene ventrikuläre Thromben. [53] [54] [7] [52] [13]

Die Therapie mit den herkömmlichen oralen Antikoagulanzen hat aber den Nachteil, dass regelmäßige Kontrollen notwendig sind und dass das therapeutische Fenster dennoch nicht immer eingehalten werden kann. Durch die Entwicklung neuer oraler Antikoagulanzen (NOAK), nämlich dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran und den oralen Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban wurde versucht, dieses Problem zu vermeiden bzw. zu minimieren. [55] [56] [57] [58] [59] Weitere Vorteile der NOAK sind die Reduktion des Risikos für intrakranielle

Blutungen gegenüber VKA sowie die Tatsache, dass sie weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten sowie Nahrungsmitteln aufweisen und in einer gleichbleibenden Dosierung zu einer beständigen Antikoagulation führen [40] [60] [61] [62]. „In großen klinischen Studien wurde die Nichtunterlegenheit ihrer präventiven Wirksamkeit gegenüber Vitamin-K-Antagonisten gezeigt, während sich Vorteile bei der Sicherheit und praktischen Anwendung deutlich abzeichneten. Die neuesten ESC-Leitlinien [für das Management von Vorhofflimmern] von August 2012 empfehlen daher die bevorzugte Anwendung der neuen oralen Antikoagulanzen zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern.“ [55] [56] Eine eindeutige generelle Empfehlung für ein NOAK anstatt der VKA wird aber nicht gegeben. Nachteile der NOAK sind die deutlich höheren Kosten sowie die Tatsache, dass sie das Risiko für gastrointestinale Blutungen (GI-Blutungen) im Vergleich zu einer Warfarin-Therapie erhöhen sollen. Eine niedrig dosierte Therapie mit NOAK weist fast nur Vorteile auf, allerdings kommt es unter dieser Therapie häufiger zu ischämischen Schlaganfällen und MIs als bei einer Warfarin-Therapie. [55] [56] [57] [58] [59] [40] [60] [24] [63] Ein weiterer häufig genannter Nachteil der NOAK war lange Zeit, dass Antagonisten zwar in Studien getestet wurden, jedoch noch keine Substanz zugelassen worden ist. [64] [62] [53] Im Oktober 2015 allerdings wurde in den USA erstmals Idarucizumab (Praxbind) zur Antagonisierung von Dabigatran in lebensbedrohlichen Notfallsituationen oder bei nicht kontrollierbaren Blutungen zugelassen. [65] Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann durch Hämodialyse eine Dabigatran-Überdosierung ausgeglichen werden. [65] [66]

Bei Patienten mit KHK und PCI wurde „wegen noch bestehender Unklarheiten bei der Anwendung neuer oralen Antikoagulanzen in Kombination mit antithrombozytärer Therapie“ [55] bisher zu VKA geraten, da die Datenlage noch nicht ausreichend für eine abschließende Therapieempfehlung war. Aktuell wird jedoch bei bereits bestehender DAPT und zusätzlicher Indikation für eine OAK eher ein NOAK anstatt eines VKA empfohlen, da diese bei ähnlichem Blutungsrisiko patientenfreundlicher in der Anwendung seien. Für jeden Patienten sollte individuell das sicherste NOAK in der passenden Dosierung gewählt werden. [67]

Rivaroxaban scheint in einer sehr niedrigen Dosierung (z.B. 2 mal täglich 2,5 mg) und über einen kurzen Zeitraum bei Patienten ohne Schlaganfall oder TIA (transi-

torische ischämische Attacke) in der Vorgeschichte zusätzliche Vorteile zu bringen. In einer Studie mit Dabigatran als Bestandteil der TT wurde gezeigt, dass es durch Dabigatran im Vergleich zu einem Placebo zu einem dosisabhängigen Anstieg der Blutungskomplikationen sowie zu einer signifikanten Abnahme der Gerinnungsaktivität bei Patienten mit frischem MI kommt. Die Addition von Apixaban zur DAPT erhöht ebenfalls das Blutungsrisiko im Vergleich zur Placebogabe, führt allerdings nicht zu einer signifikanten Reduktion von rezidivierenden ischämischen Ereignissen. [39] [40] [68] [37] [4] [69] [70] [38] [13] [24] [71]

Verschiedenen Studien zufolge ist die nach PCI notwendige DAPT kein ausreichender Schutz vor Schlaganfällen und deshalb keine Alternative zur OAK. [12] [72] [73] [7]

Die überbrückende Gabe von unfraktioniertem Heparin kann durchgeführt werden, wenn in elektiven Situationen bei Patienten mit hohem thrombembolischen Risiko die OAK für mehr als 48h unterbrochen wird. Niedermolekulares Heparin stellt eine Alternative dar, deren Effektivität in dieser speziellen Situation jedoch noch nicht sicher geklärt ist. Allerdings ist dieses Bridging möglicherweise sogar mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert. Eine bessere Alternative ist es, die Antikoagulation nicht zu unterbrechen, was vor allem bei einem radialen Zugang gut möglich ist. Dies führt nicht zu einer Erhöhung perioperativer Komplikationen wie z.B. Blutungen und stellt eine einfache und kostengünstige Alternative zum Bridging mit Heparin dar. Wenn die OAK nicht unterbrochen wird, können Phasen der Antikoagulation im subtherapeutischen Bereich sowie große Schwankungen bei der Wiedereinführung minimiert werden. Auch bei NOAK ist keine Bridging-Therapie nötig. [40] [41] [16] [12] [74]

1.2.3 Unterschied der TT zur TAPT

Diese Form der Triple-Therapie (TT) darf nicht verwechselt werden mit der Triple-Therapie aus ASS, einem P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Clopidogrel und Cilostazol als drittem Medikament (TAPT, triple antiplatelet therapy). Diese dreifache plättchenhemmende Therapie wird als mögliche Verbesserung zur bisherigen dualen Therapie diskutiert. Sie soll unter anderem eine stärkere Plättchenhemmung, eine Reduktion des Restenose-Risikos und weniger MACEs (major adverse cardiac events) sowie TLR (target lesion revascularisation) ermöglichen, ohne dabei das Risiko für Blutungen zu erhöhen. Signifikante Vorteile in

Bezug auf Mortalität, MI und Stentthrombosen seien allerdings nicht nachweisbar. Es sind jedoch zusätzliche große randomisierte Studien nötig, um die Vor- und Nachteile der TAPT genauer zu untersuchen und die z.T. gegensätzlichen Ergebnisse der Studien zu überprüfen. [75] [76] [77] [78]

1.3 Überblick über Studien zur TT

Die TT ist ein aktuelles und sehr stark umstrittenes medizinisches Thema, was man an der großen Anzahl publizierter Studien erkennen kann. Je nach Studie werden verschiedene Therapien verglichen, Therapieempfehlungen gegeben und die Vorteile bzw. Komplikationen diskutiert. Die optimale antithrombotische Therapie ist allerdings noch nicht endgültig bekannt. [17] [5] [23] [79] [9]

1.3.1 Tendenzielle Empfehlungen der verschiedenen Studien

1.3.1.1 Studien pro TT

Zahlreiche Studien plädieren deutlich für eine TT bei Patienten mit mäßigem bis hohem thrombembolischen Risiko, auch wenn diese Patienten ein hohes Blutungsrisiko aufweisen. Die Dauer der TT sollte so kurz wie möglich gewählt werden. Natürlich ist es wichtig, für jeden Patienten den individuellen Nutzen und die Risiken der geplanten Therapie abzuschätzen und so eine adäquate Therapie zu planen. [12] [4] [5] [7] [16] [38] [13] [15]

In anderen Studien wird diese Empfehlung für eine TT nicht so uneingeschränkt ausgesprochen, sondern vor allem bei Patienten mit einem niedrigen Blutungsrisiko und / oder einem hohen thrombembolischen Risiko. [80] [17]

Durch Beachtung folgender Aspekte lässt sich das Blutungsrisiko unter einer TT reduzieren: Die ASS-Dosis sollte möglichst niedrig gewählt werden, da 75 - 100 mg täglich ähnlich effektiv sind wie Dosen zwischen 300 und 325 mg. Die zusätzliche Gabe von PPIs (Protonenpumpeninhibitoren) kann zwar das Risiko von GI-Blutungen senken, allerdings ist umstritten, ob es eine negative Interaktion zwischen Clopidogrel und PPIs gibt. Deshalb sollte über den Einsatz von PPIs je nach individuellen gastrointestinalen sowie kardiovaskulären Risiken abgewogen werden. Insbesondere bei Patienten mit GI-Blutung in der Anamnese oder mehreren Risikofaktoren für Blutungen soll der Einsatz eines Magenschutzes erwogen werden. Außerdem sollte der INR-Wert regelmäßig kontrolliert werden und während der TT möglichst zwischen 2,0 und 2,5 bzw. zwischen 2,5 und 3,0 bei me-

chanischen Herzklappen liegen, da das Blutungsrisiko deutlich ansteigt, wenn der INR den therapeutischen Zielbereich übersteigt. Die Dauer der TT sollte nach Abwägen der Nutzen und Risiken festgelegt werden. [80] [81] [82] [83] [84] [12] [5] [7] [85] [16] [17] [38] [2]

1.3.1.2 Studien contra TT

Allerdings wurden auch verschiedene Studien publiziert, die eine duale Therapie (bestehend aus OAK und Clopidogrel ohne ASS) befürworten, da dies zu einer signifikanten Reduktion der Blutungskomplikationen führt, ohne das Risiko für thrombembolische Ereignisse ansteigen zu lassen. Insbesondere die Reduktion der Häufigkeit von GI-Blutungen lässt sich dadurch erklären, dass der lokal erosive Effekt von ASS bei dieser Zweierkombination nicht vorhanden ist. Eine DAPT ohne OAK hingegen wird nicht empfohlen, da das Schlaganfallrisiko bei einer alleinigen Therapie mit ASS und Clopidogrel doppelt so hoch ist wie bei einer TT, auch wenn mit dieser Kombination das Blutungsrisiko deutlich reduziert werden könnte. [8] [86] [79] [87] [24] [39] [88]

Insbesondere bei Patienten mit einem mäßigen Schlaganfallrisiko und / oder einem hohen Blutungsrisiko stellt eine Kombinationstherapie aus OAK und SAPT (single antiplatelet therapy) eine gute Alternative zur TT dar, deren Verwendung man auf jeden Fall in Betracht ziehen muss. [25] [88] [7]

Aber auch bei Patienten mit hohem Risiko für Thrombembolien ist eine duale Therapie eine gute Therapiewahl, wenn es sich um Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko handelt. [80]

1.3.1.3 Zusammenfassung der konträren Studienergebnisse

Praktisch alle Studien, also auch die, die eine Therapieempfehlung geben, kommen zu dem Ergebnis, dass weitere Studien nötig sind und dass die Patienten während der Therapie engmaschig überwacht werden sollen. In manchen Studien wird außerdem betont, dass viele Daten und Empfehlungen auf Expertenmeinungen basieren und noch viel zu wenig große randomisierte Studien zu dieser Thematik vorhanden sind. [38] [89] [12] [4] [5] [79] [87] [90] [91] [92] [93] [94]

1.3.2 Vorgehensweise am Universitätsklinikum Regensburg

In der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) werden die Patienten nach PCI mit Indikation für OAK individuell unter Berücksichtigung des Therapieschemas der ESC Working Group aus dem Jahr 2009, den aktuellen Therapieleitlinien zur instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungsinfarktes von 2015 sowie den individuellen Blutungsrisikofaktoren behandelt (vgl. nachfolgende Tabellen).

Tabelle 1: Empfohlene antithrombotische Therapie bei VHF-Patienten nach Stentimplantation [12]

Haemorrhagic risk	Clinical setting	Stent implanted	Recommendations
Low or intermediate	Elective	Bare metal	1 month: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
	Elective	Drug eluting	3 (-olimus group) to 6 (paclitaxel) months: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day) ^a Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
	ACS	Bare metal/drug eluting	6 months: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day) ^a Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
High	Elective	Bare metal ^b	2–4 weeks: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
	ACS	Bare metal ^b	4 weeks: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day); ^a Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone

INR, international normalized ratio; ACS, acute coronary syndrome.
^aCombination of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day may be considered as an alternative.
^bDrug-eluting stents should be avoided.

1. Einleitung

Tabelle 2: Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse und Blutungskomplikationen [12]

Risk factors for thromboembolism	Bleeding risk factors
Previous stroke, transient ischaemic attack, or embolism	Cerebrovascular disease
Age \geq 75 years (Age 65–74 years)	Advanced age ($>$ 75 years)
Heart failure or moderate–severe left ventricular dysfunction on echocardiography (e.g. ejection fraction \leq 40%) (Vascular disease)	History of myocardial infarction or ischaemic heart disease
Hypertension	Uncontrolled hypertension
Diabetes mellitus (Female gender)	(Female gender)
Mitral stenosis prosthetic heart valve	(Low body weight)
[Renal dysfunction (stage III–V)]	Anaemia
	[Renal dysfunction (stage III–V)]
	History of bleeding
	Concomitant use of other antithrombotic substances such as anti-platelet agents

Note that most factors pose patients at risk for both types of events. In AF patients in general, thrombo-embolic events (strokes) are approximately one magnitude more likely than severe bleeds. Less validated factors are given in brackets. Adapted from Kirchoff et al., *Europace* 2009;11:860–885.⁷⁰ TIA, transient ischaemic attack; TE, thromboembolism; GI, gastrointestinal; MI, myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction.

In folgender Tabelle werden nicht nur Vorschläge zur Wahl der Medikamentenkombination gegeben, sondern auch konkrete Empfehlungen zur optimalen Stentimplantation (Art des Stents, Zugangsweg).

Tabelle 3: Empfehlungen zur Medikation und Stentimplantation in Abhängigkeit vom Risikoprofil [4]

Moderate-high TE risk (CHADS2 score \geq 2)	<ul style="list-style-type: none"> • use radial approach • prefer uninterrupted OAC (INR $>$ 2) • prefer BMS (DES allowed) • at discharge prescribe TT for 1–6 months • target INR to 2.0-2.5 • prescribe gastric protection throughout DAPT/TT 	<ul style="list-style-type: none"> • use radial approach • prefer uninterrupted OAC (INR $>$ 2) • consider balloon-only PCI or CABG • prefer BMS (DES to be avoided) • at discharge prescribe TT for 2–4 weeks • target INR to 2.0-2.5 • prescribe gastric protection throughout DAPT/TT
Low TE risk (CHADS2 score 0–1)	<ul style="list-style-type: none"> • use either radial/femoral approach • withdraw OAC • use either BMS/DES • at discharge prescribe DAPT for 1–6 months • prescribe gastric protection throughout DAPT 	<ul style="list-style-type: none"> • prefer radial approach • withdraw OAC • prefer BMS (DES allowed, preferably last generation) • at discharge prescribe DAPT for 2–4 weeks • prescribe gastric protection throughout DAPT
	Low bleeding risk (HAS-BLED score 0–2)	Moderate-high bleeding risk (HAS-BLED score \geq 3)

AF = atrial fibrillation; PCI-S = percutaneous coronary intervention with stent implantation; OAC = oral anticoagulation; INR = international normalized ratio; BMS = bare metal stent; DES = drug-eluting stent; TT = triple therapy; CABG = coronary artery bypass graft; DAPT = dual antiplatelet therapy

1.3.3 Komplikationen

Im Folgenden werden zunächst verschiedene allgemeine Komplikationen der TT sowie der anderen Therapieformen dargestellt. Im Anschluss daran werden gezielt die Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Nierenfunktion stehen, genauer beleuchtet.

1.3.3.1 Allgemeine Komplikationen

Blutungen, vor allem im GI-Trakt, werden als wichtigste Komplikation der TT angesehen. Zahlreiche Studien kamen zu dem Ergebnis, dass bei einer TT ein deutlich höheres Blutungsrisiko besteht als bei anderen antithrombotischen Medikamentenkombinationen bzw. einer Monotherapie. Beispielsweise kommen Blutungsergebnisse bei der TT 3,7-mal häufiger vor als bei einer Monotherapie mit Warfarin [95] und sogar 4-mal häufiger als bei einer Monotherapie mit ASS [96]. Deshalb sollte das Blutungsrisiko genau abgewogen werden, bevor eine TT begonnen wird und die Dauer der TT möglichst kurz gewählt werden. Allerdings gibt es in Bezug auf Blutungskomplikationen kein sicheres therapeutisches Fenster für diese Medikamentenkombination und die Blutungen können zu jeder Zeit auftreten. Jedoch wurde in Studien herausgefunden, dass das Blutungsrisiko im ersten Monat am höchsten ist und dann abfällt, aber weiterhin höher ist als in den Vergleichsgruppen mit weniger intensiver antithrombotischer Therapie. Die regelmäßige INR-Kontrolle und möglichst genaue Einhaltung des Zielbereichs ist insbesondere während der TT von großer Bedeutung, um das Blutungsrisiko möglichst gering zu halten. [38] [45] [37] [97] [96] [98] [99] [100] [42] [24] [95] [101] [102] [17]

Die Angaben über den häufigsten Zeitpunkt der Blutungen bzw. die INR-Werte variieren allerdings zwischen den unterschiedlichen Studien: In einer Studie wurde beispielsweise herausgefunden, dass fast alle Majorblutungen (MB) in den ersten 6 Monaten auftreten und oft mit suprathérapeutischen INR-Werten assoziiert sind. [17]

Eine andere Studie betont, dass die TT Patienten für MB prädisponiert, unabhängig davon, über welchen Zeitraum der INR im therapeutischen Bereich liegt. [103]

Das Ergebnis einer weiteren Studie ist, dass das Risiko für Blutungen und Stentthrombosen unter der TT im ersten Monat am höchsten ist, während das Risiko für Schlaganfälle und embolische Ereignisse im Verlauf der Zeit konstant bleibt. [38]

Die hier neben den Blutungen angesprochenen gefürchteten Komplikationen wie Schlaganfälle und Stentthrombosen können durch eine TT allerdings häufiger verhindert werden als durch eine Mono- oder duale Therapie. [13]

Doch auch bei diesen Angaben variieren die Aussagen der unterschiedlichen Studien stark: Es wird zum Beispiel die Aussage getroffen, dass durch die TT nur das Risiko für ischämische Schlaganfälle effektiver reduziert werden kann als durch

eine DAPT, dass es bezüglich MACE, MI und Stentthrombosen allerdings keinen signifikanten Unterschied gibt. [102]

Mehrere Studien zeigen hingegen eine Reduktion von MACE, MI und Gesamtmortalität durch die TT. [104] [105] [91] [15] [17]

In einer Studie wurde herausgefunden, dass es bei TT öfter Unterbrechungen der Therapie und deshalb mehr kardiovaskuläre Komplikationen als bei anderen Therapien gibt. [106]

In einer anderen Studie hingegen wurde gezeigt, dass die TT kardiovaskuläre Vorteile mit sich bringt. [101]

Die meisten Studien zeigten deutlich, dass es unter TT mehr Blutungskomplikationen gab als bei anderen Therapiemöglichkeiten. [101] [102] [104] [105] [91]

Allerdings wurde in anderen Studien herausgefunden, dass durch eine TT das Blutungsrisiko im Vergleich zu anderen Therapieformen nicht oder nur minimal ansteigt. Die höhere Mortalitätsrate sei vermutlich auf die Multimorbidität und das insgesamt höhere Risikoprofil dieser Patientengruppe zurückzuführen. Insbesondere bei einer kurzen bis mittleren Therapiedauer gibt es keinen großen Unterschied zwischen TT und DAPT bei der Anzahl der MBs. [107] [108] [23]

Besonders bei einer dualen Therapie bestehend aus Clopidogrel und VKA ist das Blutungsrisiko deutlich höher als bei einer Mono- bzw. einer anderen Zweierkombination (VKA und ASS oder ASS und Clopidogrel). Beispielsweise ist das Risiko einer Kombinationstherapie aus Warfarin und Clopidogrel 3,1-mal so hoch wie bei einer Warfarin-Monotherapie. [96] [95]

Allerdings gibt es auch hier wieder eine gegensätzliche Studie, die zur dualen Therapie besagt, dass es „eine kleinere randomisierte Studie zur antithrombotischen Therapie [... gibt], die eine niedrigere Rate von Blutungen mit einer Kombination eines Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und Clopidogrel im Vergleich zur Triple-Therapie gezeigt hat. Diese Befunde konnten in Registerdaten bestätigt werden.“ [61]

Das Blutungsrisiko unter einer TT ist insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht. In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass Patienten mit CKD (chronic kidney disease) ein erhöhtes Risiko für Blutungsereignisse aufweisen. CKD verschlechtert die Prognose bei Patienten nach Stentimplantation, unabhängig davon, ob BMS oder DES verwendet werden. Sowohl

das MB-Risiko als auch das Mortalitätsrisiko sind bei dieser Patientengruppe erhöht. Auch eine Anämie stellt einen Risikofaktor für Blutungen, thrombotische Ereignisse sowie Todesfälle dar und verschlechtert deshalb die Prognose. Nicht-fatale Blutungen in der Vorgeschichte bzw. Krankenhausaufnahmen wegen einer späten Blutungskomplikation prädisponieren die Patienten ebenfalls für Todesfälle oder einen rezidivierenden MI. [109] [24] [110] [40] [111] [112] [113] [96] [99]

1.3.3.2 Veränderung der Nierenfunktion als häufige Komplikation

Da im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung (HKU) Kontrastmittel (KM) verabreicht wird, sollen vor der Durchführung der Untersuchung routinemäßig einige Laborwerte, beispielsweise TSH, Gerinnungsparameter, Hämoglobin und Kreatinin, bestimmt werden. Die einzige Ausnahme stellt ein ACS dar, bei dem sofort notfallmäßig eine HKU durchgeführt wird. „Generell sind allgemeine (allergische, zerebrale, etc.), kardiale (Anstieg des LVEDP und der Herzfrequenz, Arrhythmien) und renale Nebenwirkungen der Kontrastmittel zu berücksichtigen.“ [114] Im Folgenden werden die renalen Auswirkungen der KM-Gabe genauer betrachtet: „Die Gabe von Röntgenkontrastmittel (RKM) kann zu einer akuten Funktionsverschlechterung der Niere führen, die allgemein als RKM induzierte Nephropathie und anhand bestimmter Grenzwerte auch als akutes Nierenversagen (ANV) bezeichnet wird. Dabei bezeichnet das ANV in diesem Zusammenhang in der Regel bereits einen mäßigen Anstieg des Serumkreatinins, ohne dass unbedingt eine klinische Symptomatik auftreten oder eine Hämodialysetherapie erfolgen muss.“ [115] Als Grenzwert wird oft ein Kreatininanstieg um $\geq 0,5$ mg/dl (44 $\mu\text{mol/l}$) bei Basiswerten unter 2,0 mg/dl (176 $\mu\text{mol/l}$) oder ein Anstieg um $\geq 1,0$ mg/dl (88 $\mu\text{mol/l}$) bei Basiswerten $\geq 2,0$ mg/dl (176 $\mu\text{mol/l}$) herangezogen. Die Pathogenese ist vermutlich multikausal und noch nicht vollständig geklärt. Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem eine vorbestehende Niereninsuffizienz, DM, Exsikkose, nephrotoxische Begleitmedikamente, postprozedurale Nachblutungen und / oder die Notwendigkeit einer Transfusionsbehandlung. Als prophylaktische Maßnahmen können die Verwendung niederosmolarer KM, die Minimierung der KM-Menge, eine ausreichende Hydratation, die Vermeidung nephrotoxischer Begleitmedikamente sowie ggf. die Gabe von N-Acetylcystein durchgeführt bzw. umgesetzt werden. Patienten mit einer postinterventionellen Verschlechterung der Nieren-

funktion haben auch insgesamt eine schlechtere Prognose. [114] [116] [115] [28] [117] [118]

1.3.3.2.1 Veränderung der Nierenfunktion im Zusammenhang mit einer Marcumarüberdosierung

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion benötigen niedrigere Dosen Warfarin und haben ein erhöhtes Risiko für MB. In verschiedenen Studien wurde herausgefunden, dass Warfarin schwere Hämaturie mit tubulärer Obstruktion durch Erythrozytenzylinder und als Folge davon ANV hervorrufen kann [119] [120]. Bei einem INR > 3,0 wurde beispielsweise in einer Studie bei 37 % der CKD-Patienten ein Serumkreatininanstieg (SC) $\geq 0,3$ mg/dl beobachtet [120] [121] [122]. Dieser akute Anstieg des Serumkreatinins wird als Warfarin-related nephropathy (WRN) bezeichnet und tritt insbesondere bei Patienten mit CKD auf. Die WRN hat eine geschätzte Prävalenz von 20% und kommt bei CKD-Patienten doppelt so häufig vor wie bei den Nicht-CKD-Patienten. Ein wesentlicher Risikofaktor für eine Überantikoagulation (und damit auch für eine WRN) ist die Einnahme von Antibiotika. Ein INR > 4,0, eine Infektion außerhalb des harnableitenden Systems, Katheterisierung oder Albuminurie sind mit einem höheren Risiko für Hämaturie assoziiert. Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben ein höheres Risiko für eine dauerhafte Einschränkung der Nierenfunktion. Die 1-Jahres-Mortalität ist bei den WRN-Patienten mit 31% im Vergleich zu 19% bei Nicht-WRN-Patienten deutlich erhöht [120]. Die genauen Mechanismen und Zusammenhänge dieser Erkrankung sind allerdings noch unklar. [119] [123] [121] [120] [124] [125] [122] [126] [127]

In einer Studie wurde jedoch herausgefunden, dass die Warfarin-Gabe im supratherapeutischen Bereich (INR > 4,0) zwar mit einem höheren Risiko für Hämaturie vergesellschaftet ist, das Risiko für ein ANV allerdings nicht erhöht. Die Hämaturie war in den meisten Fällen nur vorübergehend vorhanden. [124]

In einem Tiermodell (5/6-nephrektomierte Ratten) wurden bei Überantikoagulation mit Brodifacoum ein erhöhtes SC sowie eine Hämaturie beobachtet. Die festgestellten morphologischen Untersuchungsergebnisse, nämlich glomeruläre Blutung, okklusive Erythrozytenzylinder und akute tubuläre Schädigung, vermutlich ausgelöst durch die Obstruktion durch Erythrozyten, waren den Ergebnissen der untersuchten Biopsien betroffener Patienten sehr ähnlich. Eine Vitamin-K-Gabe schien im Tiermodell einen präventiven Effekt zu haben. [121] [124] [127]

In einer weiteren Studie wurde wieder dieses Tiermodell herangezogen und die Auswirkungen des Thrombin-Inhibitors Dabigatran untersucht. Es traten ebenfalls WRN-ähnliche Symptome auf, also eine anticoagulant-related nephropathy (ARN). Da die neuen Antikoagulanzen noch nicht lange verwendet werden, ist über dieses Krankheitsbild noch recht wenig bekannt. Aufgrund der Studienergebnisse ist allerdings davon auszugehen, dass die negativen Auswirkungen von Dabigatran auf die Nieren massiver sind als die von Warfarin, weshalb bei dieser Patientengruppe eine besonders intensive Überwachung der Nierenfunktion erforderlich ist. [121] [128]

1.3.3.2 Veränderung der Nierenfunktion in Bezug auf eine Kombinationstherapie aus ASS und Warfarin

In einer Studie wird der mögliche Mechanismus des ANV bei WRN beschrieben: Therapien, die den hydrostatischen Druck im Glomerulum erhöhen, sind ebenso wie eine begleitende ASS-Therapie mit einem erhöhten Risiko für WRN assoziiert. Diese beiden Tatsachen sind mit der Ansicht vereinbar, dass glomeruläre Blutungen, die eine tubuläre Obstruktion verursachen, der Hauptgrund für ein ANV im Rahmen einer WRN sind. Es gibt jedoch auch andere mögliche Mechanismen, die erklären können, wie die Warfarin-Therapie ein ANV begünstigt. Dazu zählen Atheroembolien, eine interstitielle Nephritis sowie direkte Effekte von Warfarin auf die Glomeruli. Eine Koagulopathie ist nicht alleine für die Entstehung einer WRN verantwortlich. [120] [129] [130] [131] [121] [122]

1.4 Überblick über verschiedene Scores zur Einschätzung des Risikos für Blutungen bzw. thrombembolische Ereignisse und den Schweregrad von Blutungen

Die Abschätzung des Risikos für Blutungen sowie für thrombembolische Ereignisse spielt eine entscheidende Rolle bei der Therapieentscheidung. [88]

1.4.1 Scores zur Einschätzung des Blutungsrisikos

Es gibt verschiedene Scores, mit deren Hilfe das Blutungsrisiko eines Patienten anhand verschiedener Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, arterielle Hypertension, eingeschränkte Leber- bzw. Nierenfunktion oder stattgehabte GI-Blutungen ermittelt werden kann. Zwei relativ bekannte Scores sind der HEMORR₂HAGES- sowie der HAS-BLED-Score. [132] [133] [134] [38]

1. Einleitung

Tabelle 4: HAS-BLED-Score [52]

Score	Parameter	Punkte
H	Hypertonie	1 Punkt
A	Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion	1 – 2 Punkte
S	Schlaganfall	1 Punkt
B	Blutung	1 Punkt
L	schwankende INR-Werte	1 Punkt
E	Alter > 65 Jahre	1 Punkt
D	Medikamenteneinnahme oder Alkoholkonsum	1 – 2 Punkte

Ein HAS-BLED-Score von 0 bedeutet ein niedriges Blutungsrisiko, ein Wert von 1 oder 2 ein moderates. Ein Patient mit einem Wert ab 3 hat ein hohes Blutungsrisiko. [52] [132]

Tabelle 5: HEMORR₂HAGES-Score [135]

	klinische Merkmale	Score
H (hepatic or renal disease)	Leber- oder Nierenerkrankung	1
E (ethanol abuse)	Alkoholabusus	1
M (malignancy)	maligne Erkrankung	1
O (older age (> 75 years))	höheres Alter (> 75 Jahre)	1
R (reduced platelet count or function)	reduzierte Thrombozytenzahl oder -funktion	1
R (rebleeding risk)	Rezidivblutungsrisiko	2
H (hypertension uncontrolled)	unkontrollierte Hypertonie	1
A (anemia)	Anämie	1
G (genetic factors)	genetische Faktoren	1
E (excessive fall risk)	hohes Sturzrisiko	1
S (stroke)	Schlaganfall	1

Je höher der HEMORR₂HAGES-Score ist, desto höher ist das Blutungsrisiko des Patienten. Bei einem Score von 0 Punkten kam es in einer Studie beispielsweise zu 1,9 großen Blutungen pro 100 Patientenjahren, bei einem Score von mehr als 4 Punkten zu 12,3 großen Blutungen pro 100 Patientenjahren. [134] [136]

1. Einleitung

Allerdings sagen die verschiedenen Risikoscores das tatsächliche Risiko für Majorblutungen nur eher schlecht voraus und scheinen nicht zuverlässiger zu sein als die klinische Einschätzung durch einen erfahrenen Arzt. Insbesondere in Bezug auf die NOAKs ist noch weitere Forschung nötig. Da die Scores aber leicht zu bestimmen sind, stellt z.B. der HAS-BLED-Score eine gute Ergänzung zur klinischen Einschätzung dar. [137] [132] [133]

1.4.2 Score zur Einschätzung des Schweregrades von Blutungen

Tabelle 6: BARC-Score [138]

Type 0: No bleeding
Type 1: Bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek unscheduled performance of studies, hospitalization, or treatment by a health care professional
Type 2: Any overt, actionable sign of haemorrhage (e.g. more bleeding than would be expected for a clinical circumstance; including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for Types 3, 4, or 5, but does meet at least one of the following criteria: (1) requiring non-surgical, medical intervention by a health care professional (2) leading to hospitalization or increased level of care, (3) prompting evaluation
Type 3
Type 3a
Overt bleeding plus haemoglobin drop of 3 to <5*g/dL (provided haemoglobin drop is related to bleed)
Any transfusion with overt bleeding
Type 3b
Overt bleeding plus haemoglobin drop \geq 5*g/dL (provided haemoglobin drop is related to bleed)
Cardiac tamponade
Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/nasal/skin/haemorrhoid)
Bleeding requiring intravenous vasoactive drugs
Type 3c
Intracranial haemorrhage (does not include microbleeds or haemorrhagic transformation; does include intraspinal)
Subcategories; confirmed by autopsy or imaging or LP
Intra-ocular bleed compromising vision
Type 4: CABG-related bleeding
Perioperative intracranial bleeding within 48 h
Reoperation following closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding
Transfusion of \geq 5 units of whole blood or packed red blood cells within a 48 period**
Chest tube output \geq 2L within a 24 h period
If a CABG-related bleed is not adjudicated as at least a Type 3 severity event, it will be classified as 'not a bleeding event'
Type 5: fatal bleeding
Type 5a
Probably fatal bleeding: no autopsy or imaging confirmation, but clinically suspicious
Type 5b
Definite fatal bleeding: overt bleeding or autopsy or imaging confirmation

Obs: Platelet transfusions should be recorded and reported, but are not included in these definitions until further information is obtained about the relationship to outcomes.
*Corrected for transfusion (1 unit PRBC or 1 unit whole blood = 1 g/dL Hgb). **Only allogeneic transfusions are considered transfusions for BARC Type 4 bleeding. Cell saver products will not be counted.

Der BARC-Score (Bleeding Academic Research Consortium) stellt eine objektive, hierarchisch gegliederte Klassifikation für Blutungen dar. Der große Vorteil der BARC-Klassifikation ist, dass beispielsweise bei der Einteilung von Blutungen als Endpunkte von Studien nicht mehr nur auf die eher allgemeinen Begriffe Major- und Minorblutung zurückgegriffen wird, sondern dass nun eine genauere Klassifi-

kation sowie der Vergleich verschiedener Studien erleichtert werden. [139] [140] [141] [96] [138] [142]

1.4.3 Scores zur Einschätzung des thrombembolischen Risikos

Zur Einschätzung des thrombembolischen Risikos eines Patienten werden häufig der CHADS₂- sowie der etwas umfangreichere CHA₂DS₂-VASc-Score verwendet. Für die Berechnung dieser Scores benötigt man neben dem Alter des Patienten auch Informationen über Vorerkrankungen wie DM, arterielle Hypertonie und vorangegangene thrombembolische Ereignisse. [52] [133]

Tabelle 7: CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Score [52]

Score	Parameter	Punkt
CHADS₂-Score		
C	Herzinsuffizienz (congestive heart failure)	1 Punkt
H	Hypertonie	1 Punkt
A	Alter ≥ 75 Jahre	1 Punkt
D	Diabetes mellitus	1 Punkt
S ₂	vorangegangener Schlaganfall / TIA / Embolie	2 Punkte
CHA₂DS₂-VASc-Score		
C	Herzinsuffizienz (congestive heart failure)	1 Punkt
H	Hypertonie	1 Punkt
A ₂	Alter ≥ 75 Jahre	2 Punkte
D	Diabetes mellitus	1 Punkt
S ₂	vorangegangener Schlaganfall / TIA / Embolie	2 Punkte
V	durchgemachter Herzinfarkt, pAVK	1 Punkt
A	Alter 65 – 74 Jahre	1 Punkt
S	weibliches Geschlecht	1 Punkt

Ein CHADS₂-Score von 0 oder 1 bedeutet ein sehr niedriges Risiko, ein Wert ab 4 steht für ein hohes Risiko. [143] [38]

Auch wenn der CHADS₂-Score berechnet wird, um das thrombembolische Risiko eines Patienten zu bestimmen, wurde in einer Studie ein Zusammenhang zum Blutungsrisiko hergestellt. Bei Patienten mit einem höheren CHADS₂-Score traten häufiger MB auf. [144]

Besser geeignet als der CHADS₂-Score ist der umfangreichere CHA₂DS₂-VASc-Score, da „die Risikostratifizierung nach dem bisher gebräuchlichen CHADS₂ Score nicht geeignet ist, Patienten mit einem niedrigen Risiko, bei denen eine orale Antikoagulation nicht erforderlich ist, zu identifizieren. Im Gegensatz wurden bei Risikobewertung nach den neuen Leitlinien der ESC (2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation) für Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc Score von 0 so wenige thromboembolische Ereignisse beobachtet, dass die Empfehlung einer oralen Antikoagulation für diese Patienten nicht gerechtfertigt erscheint.“ [145]

Zusammenfassend lässt sich dazu Folgendes festhalten: „Ist der CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 , sollte eine orale Antikoagulation erfolgen, bei Score 1 kann auch Acetylsalicylsäure (75–325 mg/d) gegeben werden. Beim Score 0 ist keine anti-thrombotische Medikation notwendig.“ [52]

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Daten zur TT, insbesondere unter Berücksichtigung moderner Thrombozytenaggregationshemmer und NOAK, sind hinsichtlich Blutungsereignissen und hinsichtlich des Verlaufs der Nierenfunktion noch unzureichend. In der vorliegenden Beobachtungsstudie werden Patienten analysiert, bei denen aus klinischen Gründen die Indikation zu einer TT gestellt wurde. Das heißt bei diesen Patienten wurde neben einer OAK, meist aufgrund von Vorhofflimmern, auch eine DAPT wegen einer Stentimplantation bei stabiler oder instabiler KHK oder nach einer TAVI im klinischen Routinealltag nach gängigen Therapieempfehlungen verordnet. Diese TT ist einerseits möglicherweise mit Vorteilen hinsichtlich ischämischer Ereignisse, andererseits jedoch auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Eine mögliche Blutungskomplikation stellen Mikroblutungen in der Niere dar, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können. Deshalb soll in dieser Studie neben der Erfassung von Blutungskomplikationen über einen Zeitraum von 6 Monaten ein besonderes Augenmerk auf die Nierenfunktion gerichtet werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

2.1.1 Studientyp

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht-interventionelle prospektive Anwendungsbeobachtung.

2.1.2 Patientenkollektiv

Für die Teilnahme an dieser Studie mussten die Patienten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

1. Indikation für OAK und zusätzlich Indikation für DAPT wegen eines ACS, meist mit Notwendigkeit eines Koronarstents, oder wegen einer TAVI
 2. Schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung
- Alle Patienten, bei denen am UKR eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde, wurden entsprechend der Einschlusskriterien gescreent.

Wenn keines der folgenden Ausschlusskriterien vorlag, wurden die Patienten über die Anwendungsbeobachtungsstudie aufgeklärt:

1. Alter unter 18 Jahren
2. psychiatrische Erkrankungen inkl. Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit
3. Schwangerschaft
4. Patienten, die aufgrund mangelnder Deutschkenntnisse den Sinn der Studie nicht in ausreichendem Maß verstehen
5. Majorblutungen in der Vorgeschichte, es sei denn das Ereignis trat in einem Zeitraum einer nur temporären, prinzipiell behobenen Situationen einer erhöhten Blutungsneigung auf

Insgesamt wurden während des Beobachtungszeitraumes von Januar 2012 bis Oktober 2013 108 Patienten des UKR im Rahmen dieser Studie nachverfolgt.

Von allen Probanden der Beobachtungsstudie lag das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung vor.

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Regensburg liegt vor.

2.1.3 Datenerfassung und Durchführung der Studie

Bei Patienten mit Indikation für eine TT wurde eine Baseline-Blut- und Urinuntersuchung durchgeführt. Diese Untersuchung erfolgte anstelle einer ansonsten notwendigen Routineblutabnahme nach Möglichkeit vor der Herzkatheteruntersuchung und beinhaltete Standardparameter wie Blutbild, Nieren- und Leberwerte, Gerinnungsparameter und Urinstatus sowie -sediment (Zusammenstellung der Parameter vgl. 7.5). Gemeinsam mit den Patienten sowie unter Sichtung der vorhandenen Arztbriefe und Untersuchungsbefunde (z.B. Echo, Herzkatheter, EKG) wurde ein Fragebogen (vgl. 7.4.1) ausgefüllt. In diesem Fragebogen wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren, bestimmte Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Stent und Schlaganfall, der Grund für die OAK, eine Medikamentenanamnese, die Ergebnisse der HKU sowie Blutungen in der Vorgeschichte bzw. aktuelle Blutungsereignisse erfasst. Bei den Blutungskomplikationen wurde zwischen Majorblutungen (MB, z.B. intrakranielle Blutungen, Blutungen, die eine Hospitalisation oder eine Bluttransfusion notwendig machten) und Minorblutungen (z.B. Nasenbluten, Petechien, Teerstuhl) unterschieden und es wurden zusätzliche Variablen erfasst, mit deren Hilfe verschiedene Blutungs- oder Schlaganfall-Risiko-Scores (z.B. CHA₂DS₂-VASc-Score) berechnet werden können.

Nach einem Zeitraum von 4 Wochen und 6 Monaten nach Studieneinschluss des Patienten wurden die Untersuchungen 2 und 3 durchgeführt. Die Patienten wurden ausführlich zu Veränderungen des gesundheitlichen Zustandes jeglicher Art bzw. zu Komplikationen, insbesondere zu Blutungsereignissen, seit der letzten Untersuchung befragt (Fragebögen vgl. 7.4.2 und 7.4.3). Außerdem wurden im Wesentlichen die gleichen Blut- und Urinwerte untersucht wie bei Untersuchung 1, allerdings wurde bei Untersuchung 2 zusätzlich ein Thrombozytenfunktionstest (Multiplate) durchgeführt (genaue Übersicht vgl. 7.5). Bei einem positiven Erythrozytennachweis im Urin wurde außerdem eine Urinprobe durch einen Nephrologen mikroskopisch untersucht.

Bei Patienten, für die die Anreise nach Regensburg nicht oder nur sehr schwierig möglich gewesen wäre, bzw. bei Patienten, die sich zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten in einer Rehaklinik oder einem peripheren Krankenhaus befanden, wurde der Fragebogen gemeinsam telefonisch ausgefüllt. Blut und Urin wur-

den in diesen Fällen von der Hausarztpraxis bzw. der entsprechenden Klinik an das UKR geschickt und dort im Labor untersucht.

Der Hausarzt wurde über die Ergebnisse der Blut- und Urinuntersuchungen informiert.

2.1.4 Endpunkte

Als wesentliche Endpunkte werden in dieser Arbeit Veränderungen der Nierenfunktion und das Auftreten von Blutungskomplikationen untersucht.

Als Majorblutungen wurden Gelenkeblutungen, intrakranielle Blutungen, Blutungen mit konsekutiver Hospitalisierung oder Transfusion, Transfusionen und retroperitoneale Blutungen gewertet. Zu den Minorblutungen zählten Hämatome, Petechien, Nasenbluten / Hämoptysen / Zahnfleischbluten, Teerstuhl / GI-Blutung, intraokulare Blutungen und Hämaturie.

Die Bewertung der Mikrohämaturie wurde durch einen unabhängigen Nephrologen anhand der üblichen Kriterien > 5 Erythrozyten / μl , jedoch keine sichtbare Rotfärbung des Urins, vorgenommen.

Folgende Laborveränderungen wurden als Verschlechterung der Nierenfunktion definiert: delta Kreatinin $> 0,3$ mg/dl oder delta GFR < -5 ml/min oder delta Cystatin C $> 0,3$ mg/l.

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde unter Zuhilfenahme des statistischen Auswerteprogramms JMP (Version 11), SAS Institute, Cary, NC und USA durchgeführt.

Zu den Blutungskomplikationen wurde eine deskriptive Statistik mit relativen Häufigkeiten durchgeführt. Der Vergleich der Einflussfaktoren bei den Gruppen TT vs. Non-TT, Nierenfunktionsverschlechterung vs. keine Verschlechterung sowie MB vs. keine MB erfolgte für kontinuierliche Parameter mittels nicht-verbundenem T-Test, falls die Voraussetzung einer angenäherten Normalverteilung erfüllt war. Ansonsten (bei schiefer Verteilung) wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test verwendet. Der Vergleich diskreter Variablen erfolgte mittels chi² Test. Die Nierenfunktionsparameter im Verlauf wurden innerhalb eines jeden Patienten mit dem verbundenen T-Test bei vorhandener Normalverteilung und dem nicht-parametrischen Wilcoxon-signed rank Test für nicht normalverteilte Variablen ausgewertet. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem zweiseitigen $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Baselinecharakteristika des Patientenkollektivs

3.1.1 Verteilung der Therapieformen

Wie aus den nachfolgenden Abbildungen ersichtlich ist, erhielten insgesamt 89 Patienten eine TT, während die übrigen 19 Patienten keine TT erhielten.

Da es sich bei der Studie um eine reine Anwendungsbeobachtung handelt, kam eine große Anzahl unterschiedlicher Medikamentenkombinationen zustande, weil die Patienten je nach Vorerkrankungen, verwendetem Stenttyp und der jeweiligen bewährten Vormedikation eine unterschiedliche individuelle Therapieempfehlung bekamen. Die TT bestand bei den meisten Patienten aus einer Kombination von DAPT mit Marcumar (73), während die DAPT bei 12 Patienten mit NMH (niedermolekularem Heparin) und bei 4 weiteren Probanden mit NOAK kombiniert wurde. Die meisten Patienten, die mit einer non-TT behandelt wurden, erhielten eine DAPT (12). Eine Kombination aus OAK und SAPT wurde 5 Patienten empfohlen (4 Patienten SAPT und Marcumar, 1 Patient SAPT und NOAK), während eine alleinige OAK bzw. SAPT nur jeweils einem Patienten verordnet wurde.

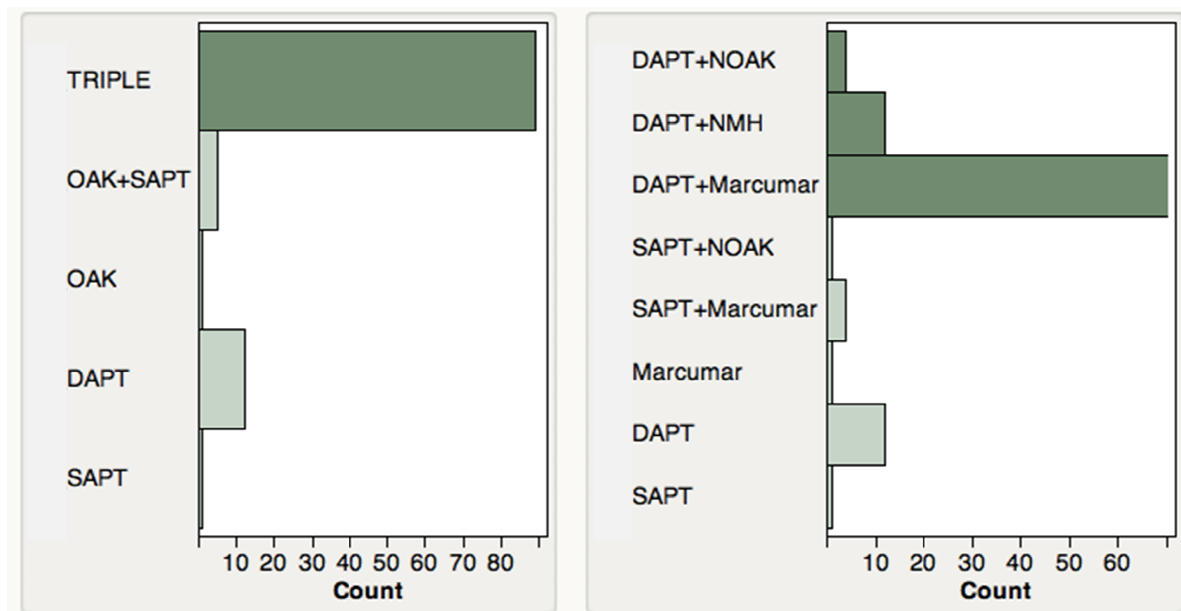


Abbildung 1: Verteilung der Therapieformen

(TRIPLE = Triple-Therapie, OAK = orale Antikoagulation, SAPT = single antiplatelet therapy, DAPT = dual antiplatelet therapy, NOAK = neue orale Antikoagulanzen, NMH = niedermolekulares Heparin)

3. Ergebnisse

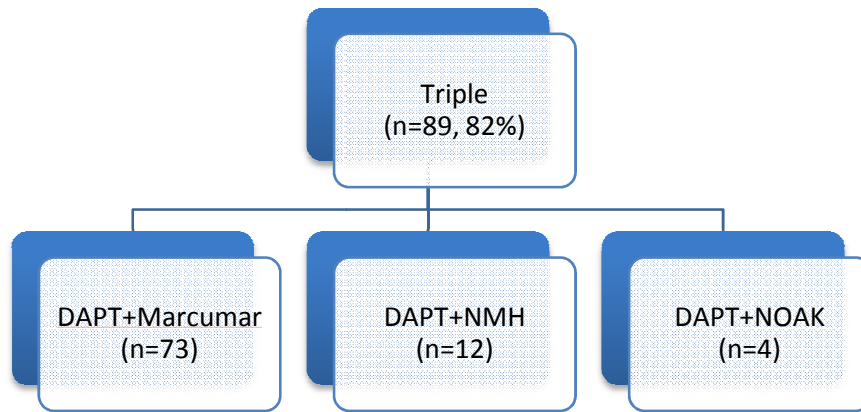


Abbildung 2: Häufigkeit der angeordneten Therapieregimes bei Pat. mit prinzipieller Indikation für eine TT

(DAPT = dual antiplatelet therapy, NOAK = neue orale Antikoaganzien, NMH = niedermolekulares Heparin)

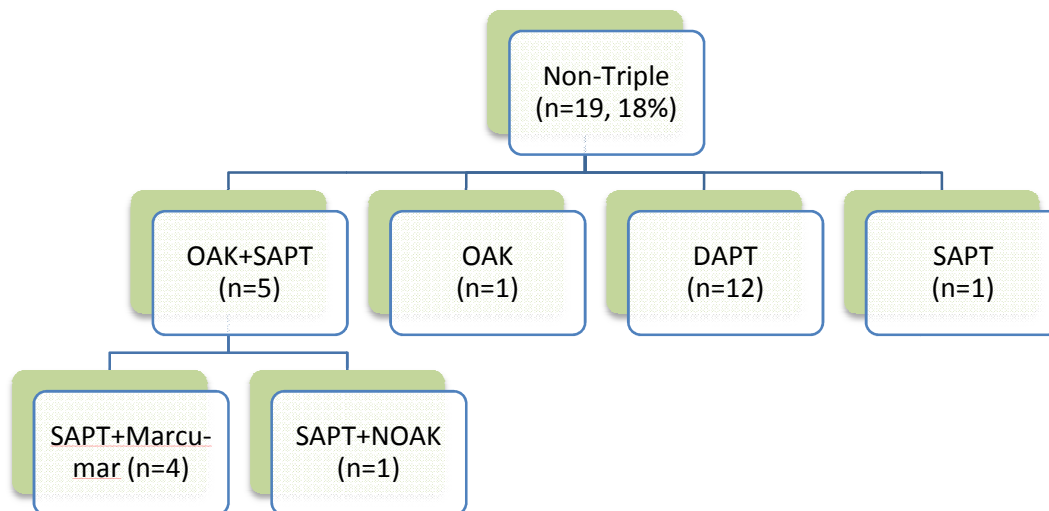


Abbildung 3: Häufigkeit der verwendeten Therapieformen bei Pat., bei denen man sich vor Entlassung gegen eine TT entschieden hat

(OAK = orale Antikoagulation, SAPT = single antiplatelet therapy, DAPT = dual antiplatelet therapy, NOAK = neue orale Antikoaganzien)

3.1.2 Verteilung der Begleiterkrankungen in verschiedenen Therapiegruppen

In folgender Tabelle wird deutlich, wie häufig verschiedene Begleiterkrankungen in der TRIPLE (TT) und non-TRIPLE (non-TT) Gruppe vorhanden waren und wie die Variablen Alter und Geschlecht, die Blutungskomplikationen und die Blutungsscores verteilt waren. Die Patienten, die eine TT erhielten, waren im Schnitt jünger als die Patienten der Vergleichsgruppe (74 ± 9 vs. 78 ± 7 Jahre). Besonders auffällig war, dass der Prozentsatz von Patienten mit den Risikofaktoren arterielle Hypertonie (93 % vs. 89 %), DM (42 % vs. 33 %), pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit, 17 % vs. 6 %), TIA bzw. Schlaganfall (27 % vs. 22 %), TBVT bzw. LE (13 % vs. 5 %) und LV / LA Thrombus (linksventrikulärer / linksatrialer Thrombus, 9 % vs. 0 %) in der TT-Gruppe jeweils größer war als in der non-TT-Gruppe. Die Faktoren CNI (chronische Niereninsuffizienz, 25 % vs. 55 %) sowie Blutungen in der Vergangenheit (66 % vs. 79 % für allgemeine Blutungen bzw. 18 % vs. 26 % für MB) waren hingegen in der non-TT-Gruppe häufiger. Bei Betrachtung des CHA₂DS₂-VASc-Scores sowie des HAS-BLED-Scores fiel auf, dass die Patienten in der TT-Gruppe im Vergleich zur non-TT-Gruppe ein etwas höheres thrombembolisches Risiko (CHA₂DS₂-VASc-Score $5,1 \pm 1,6$ vs. $4,7 \pm 1,3$) und ein etwas niedrigeres Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score $2,9 \pm 1,1$ vs. $3,1 \pm 1,0$) aufwiesen. Unter den TT-Patienten hatten insgesamt mehr Patienten ein ACS erlitten als unter den non-TT-Patienten (50 % vs. 39 %). Die P-Werte lagen allerdings für alle Kriterien über einem Wert von 0,05.

3. Ergebnisse

Tabelle 8: Verteilung verschiedener Begleiterkrankungen bei den Patienten mit bzw. ohne TT

	TRIPLE (n = 89)	non-TRIPLE (n = 19)	P Value
Alter (Jahre)	74 ± 9	78 ± 7	0,059
Geschlecht (% weiblich)	40	47	0,580
Arterielle Hypertonie (%)	93	89	0,541
Diabetes mellitus (%)	42	33	0,512
pAVK (%)	17	6	0,171
chronische Niereninsuffizienz (%)	25	44	0,100
Alkohol-Abusus (%)	7	6	0,850
TIA, Schlaganfall (%)	27	22	0,653
Tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie (%)	13	5	0,276
linksventrikulärer / linksatrialer Thrombus (%)	9	0	0,071
Vorhofflimmern (%)	85	89	0,631
Herzklappenersatz (%)	13	26	0,187
linksventrikuläres Aneurysma (%)	4	5	0,887
Septum-Okkluder (%)	1	0	0,533
Blutungen (alle) in der Vergangenheit (%)	66	79	0,267
Blutungen (Majorblutungen) in der Vergangenheit (%)	18	26	0,419
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	5,1 ± 1,6	4,7 ± 1,3	0,392
HAS-BLED-Score	2,9 ± 1,1	3,1 ± 1,0	0,362
Akutes Koronarsyndrom (%)	50	39	0,388

3.2 Komplikationen und Auswirkungen der TT auf die Nierenfunktion

3.2.1 Übersicht über kardiale und nicht kardiale Komplikationen

Während des gesamten Beobachtungszeitraums wurden sowohl kardiale als auch nicht kardiale Komplikationen beobachtet. Folgende Tabelle zeigt, wie häufig die verschiedenen Komplikationen bei den Patienten des Regensburger Triple-Registers auftraten und welche Therapie die Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt erhielten. Es kam zu deutlich mehr kardialen als nicht kardialen Ereignissen (21 vs. 4). Es handelt sich hierbei um eine rein deskriptive Tabelle, da das Patientenkollektiv zu klein ist, um aussagekräftige Prozentwerte angeben zu können. Aus diesem

3. Ergebnisse

Grund kann auch keine Aussage zur Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen in den unterschiedlichen Therapiegruppen getroffen werden.

Tabelle 9: Überblick über kardiale und nicht kardiale Komplikationen während des gesamten Beobachtungszeitraums

(Eingruppierung in TT (= Triple-Therapie), duale Therapie und Monotherapie jeweils zum Zeitpunkt des Ereignisses; AP = Angina Pectoris, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt, STEMI = ST-Hebungsinfarkt)

	gesamt	unter TT	unter dualer Therapie	unter Monotherapie
<u>kardiale Komplikationen</u>	21	10	7	4
stabile AP	5	2	2	1
akute Herzinsuffizienz	6	3	1	2
Herzrhythmusstörungen	2	0	2	0
<u>akutes Koronarsyndrom</u>	8	5	2	1
instabile AP	3	2	1	0
NSTEMI	3	2	0	1
STEMI	2	1	1	0
<u>nicht kardiale Komplikationen</u>	4	1	1	2
Apoplex	2	1	1	0
Thrombose / Lungenembolie	2	0	0	2

3.2.2 Blutungsereignisse

Wie in nachfolgender Tabelle ersichtlich, traten die meisten Blutungen bei Patienten mit TT auf. 82 % der beobachteten Patienten erhielten eine TT und 95 % aller MB traten in dieser Gruppe auf.

Von den 19 MB unter TT traten 10 bereits während der ersten vier Wochen auf, die restlichen 9 MB im übrigen Beobachtungszeitraum.

3. Ergebnisse

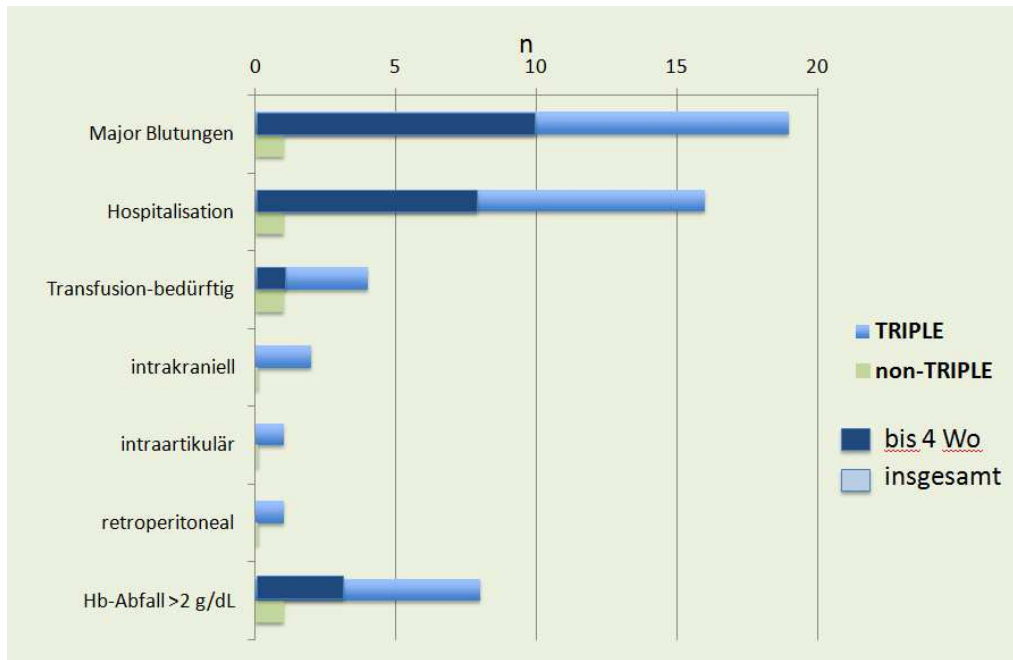


Abbildung 4: Blutungsereignisse (MB) bei Patienten mit (blau) bzw. ohne (grün) TT

(bei TT Unterscheidung, ob Blutung während der ersten 4 Wochen des Beobachtungszeitraums auftrat (dunkelblau) oder erst nach Ablauf der ersten 4 Wochen unter TT (hellblau))

Insgesamt traten bei den 108 Studienteilnehmern 20 MB auf, 19 davon unter einer TT. 13 dieser Patienten erhielten eine TT bestehend aus ASS, Clopidogrel und Marcumar, was auch insgesamt die häufigste Dreierkombination unseres Patientenkollektivs darstellte (64 der 89 Patienten mit TT). In der Gruppe der Patienten, die mit ASS, Clopidogrel und NMH behandelt wurden, kam es zu 3 MB, in den Gruppen mit der Medikamentenkombination ASS, Marcumar und Prasugrel bzw. Ticagrelor zu 1 bzw. 2 MB. Bei 16 dieser insgesamt 19 Patienten trat die MB unter laufender TT auf, bei den übrigen 3 Patienten nach der TT. Nur ein Patient, der eine MB erlitt, erhielt keine TT, sondern nur eine Zweierkombination bestehend aus ASS und Marcumar.

3. Ergebnisse

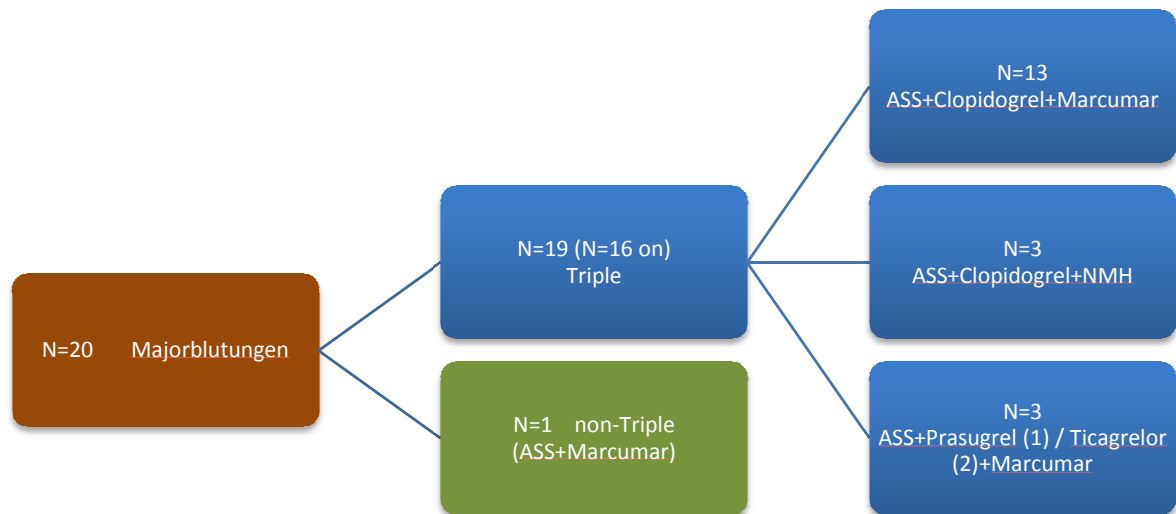


Abbildung 5: Verteilung der Majorblutungen

(16 on: 16 der 19 Majorblutungen in der TT (Triple-Therapie)-Gruppe traten unter laufender TT auf, die übrigen 3 nach stattgehabter TT, NMH = niedermolekulares Heparin)

Die folgende Abbildung zeigt nochmals, wie viele MB es in den Patientengruppen mit jeweils unterschiedlichen Dreierkombinationen gab. Die 4 Patienten der TT-Gruppe, die hier nicht erfasst sind, erhielten jeweils eine Kombination aus DAPT und NOAK und erlitten keine MB.

3. Ergebnisse

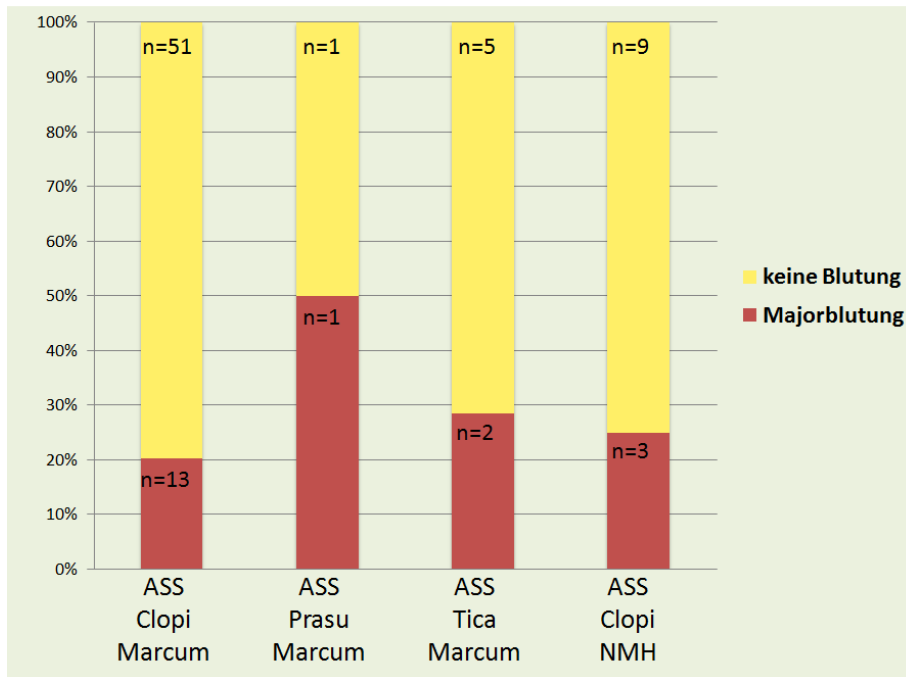


Abbildung 6: Anzahl und relative Häufigkeit der Blutungen unter TT bei verschiedenen Medikamentenkombinationen

(Clopi = Clopidogrel, Prasu = Prasugrel, Tica = Ticagrelor, Marcum = Marcumar, NMH = niedermolekulares Heparin)

Aus folgender Abbildung wird ersichtlich, dass es keine signifikanten Prädiktoren für eine Majorblutung gibt. Allerdings zeigte sich tendenziell, dass die Patienten, die eine MB erlitten haben, etwas älter waren als die Patienten ohne MB und häufiger an Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus litten. Von den Patienten mit MB wurden deutlich mehr mit einer Triple-Therapie behandelt als in der Vergleichsgruppe.

3. Ergebnisse

Tabelle 10: Prädiktoren für Majorblutungen

	Majorbutung n = 20	keine Majorblutung n = 88	P Value
Alter (Jahre)	76,4 ± 5,7	74,0 ± 9,0	0,255
Geschlecht (% weiblich)	40,0	42,0	0,867
arterielle Hypertonie (%)	100,0	90,8	0,063
Diabetes mellitus (%)	45,0	39,1	0,628
Triple-Therapie (%)	95,0	80,0	0,067
Blutungen (alle) in der Vergangenheit (%)	75,0	67,1	0,482
Blutungen (Majorblutungen) in der Vergangenheit (%)	10,0	21,6	0,208
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	5,2 ± 1,5	5,0 ± 1,5	0,537
HAS-BLED-Score	3,0 ± 1,0	2,9 ± 1,1	0,644
Alkoholabusus (%)	5,0	6,9	0,750
Kreatinin (mg / dl)	1,1 ± 0,3	1,5 ± 1,7	0,306
GFR (ml / min)	55,0 ± 13,4	55,4 ± 20,2	0,931
Cystatin C (mg / l)	1,2 ± 0,4	1,4 ± 1,0	0,431

3.2.3 Auswirkungen der TT auf die Niere

3.2.3.1 Mikrohämaturie

Während des gesamten Follow-up-Zeitraums wiesen 25 % der Patienten mit TT eine Mikrohämaturie auf, während es in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne TT mit nur 23 % signifikant weniger waren.

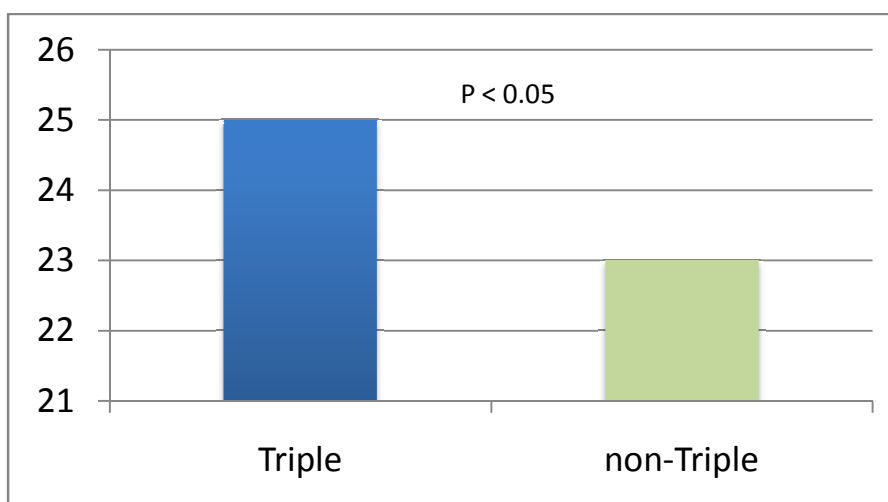


Abbildung 7: Mikrohämaturie bei Patienten mit bzw. ohne TT

3. Ergebnisse

Aus folgender Abbildung ist ersichtlich, wie häufig Mikrohämaturie in den unterschiedlichen Patientengruppen auftrat. Diese Werte wurden während des gesamten Follow-up-Zeitraums erfasst. Von den in dieser Graphik fehlenden Patienten lagen keine Werte der Urinuntersuchung vor.

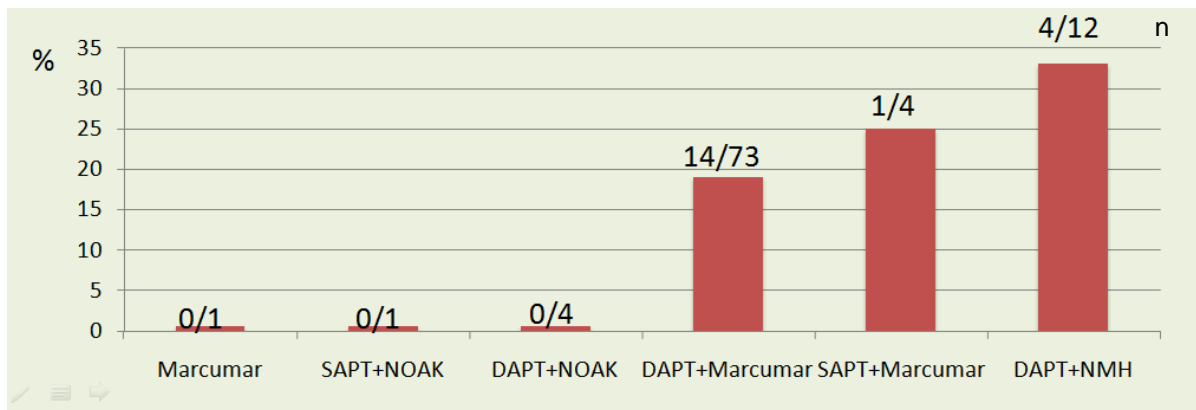


Abbildung 8: Relative Häufigkeit einer Mikrohämaturie unter verschiedenen Medikamentenkombinationen

(SAPT = single antiplatelet therapy, NOAK = neue orale Antikoaganzien, DAPT = dual antiplatelet therapy, NMH = niedermolekulares Heparin)

3.2.3.2 Nierenfunktion im Verlauf

Die folgenden Abbildungen zeigen, dass die Patienten, die keine TT erhielten, eine schlechtere Nierenfunktion hatten als die Vergleichsgruppe, die mit einer TT behandelt wurde. Die Patienten der TT-Gruppe hatten insgesamt niedrigere Kreatininwerte als die Patienten der Vergleichsgruppe. In der non-TT-Gruppe zeigte sich zwischen Untersuchung 2 und Untersuchung 3 ein geringfügiger, jedoch statistisch nicht signifikanter Anstieg des Kreatininwertes. Die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) lag in der TT-Gruppe insgesamt bei höheren Werten als in der non-TT-Gruppe. Im Verlauf der 3 Untersuchungen blieb die GFR entsprechend in beiden Untersuchungsgruppen statistisch vergleichbar. Bei den Patienten mit TT ließen sich insgesamt niedrigere Cystatin C-Werte nachweisen als in der non-TT-Gruppe. In beiden Therapiegruppen blieben die Werte während des 6-monatigen Beobachtungszeitraumes relativ konstant. Diese Werte sind jedoch nicht signifikant.

3. Ergebnisse

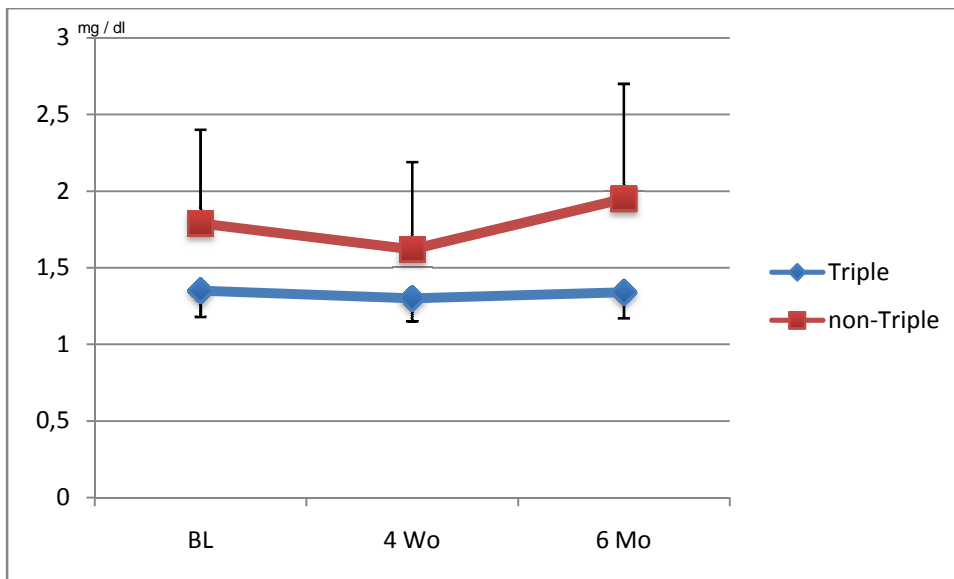


Abbildung 9: Veränderung des Kreatininwertes im Verlauf mit bzw. ohne TT

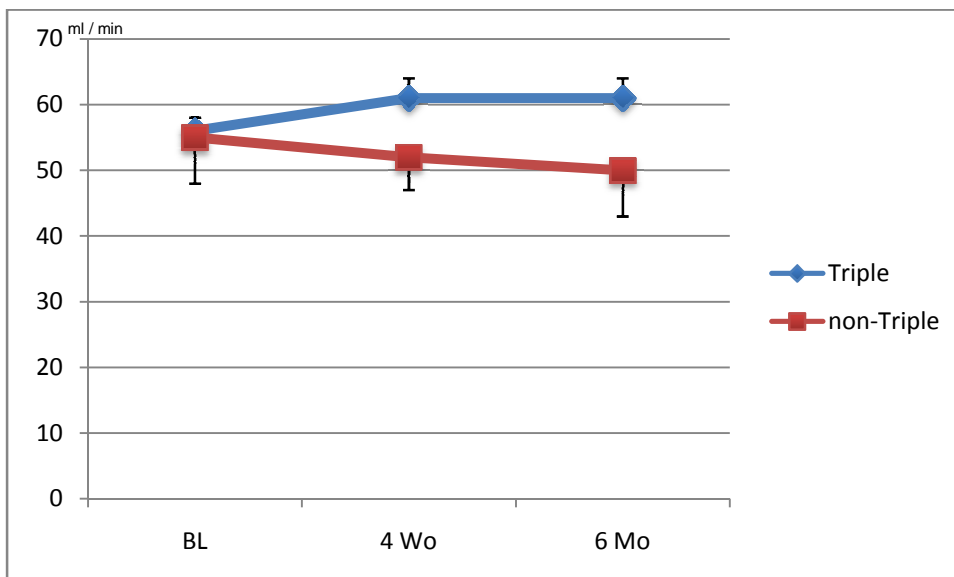


Abbildung 10: Veränderung der GFR im Verlauf mit bzw. ohne TT

3. Ergebnisse

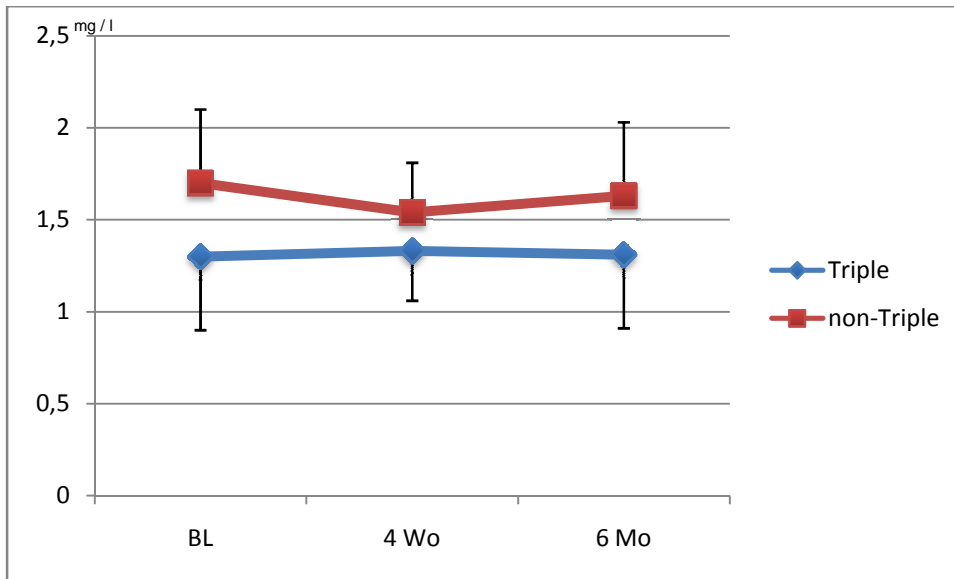


Abbildung 11: Veränderung des Cystatin C-Wertes im Verlauf mit bzw. ohne TT

Betrachtet man die Veränderungen (delta Untersuchung 2 zur Baseline-Untersuchung) der individuellen Nierenfunktionsparameter im Verlauf, wird anhand folgender Abbildung zur Verteilung der Nierenretentionsparameter bei Untersuchung 2 deutlich, dass es Ausreißer gibt, bei denen Kreatinin-Wert, GFR und Cystatin C-Wert innerhalb der ersten 4 Wochen auffällig sind.

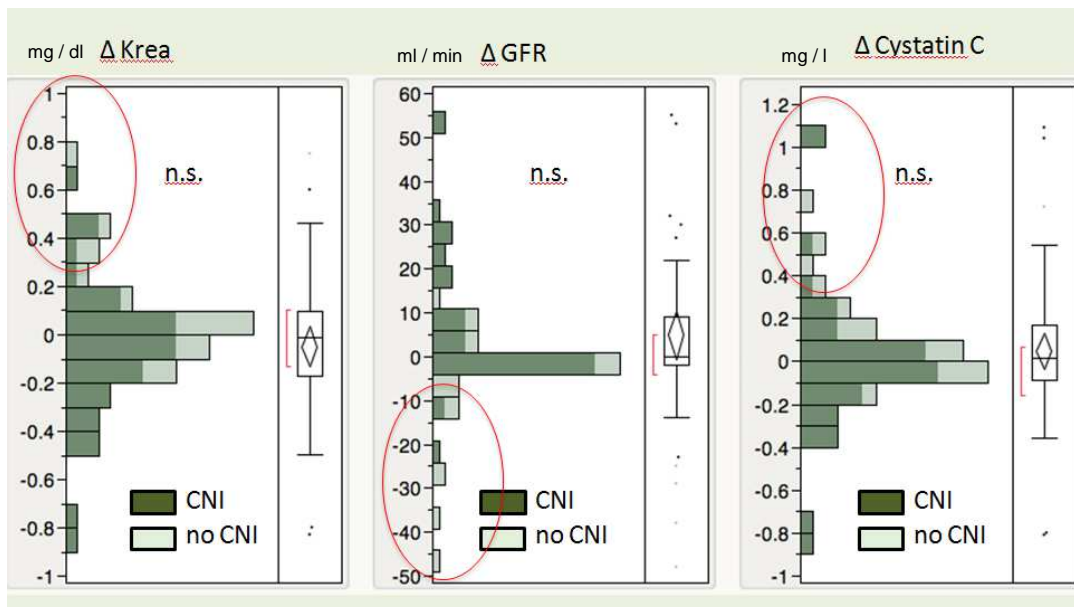


Abbildung 12: Verteilung der Nierenfunktionsänderung im Verlauf (delta Untersuchung 1 (Baseline) – Untersuchung 2 (4 Wochen) unter TT)

3. Ergebnisse

Folgende Tabelle zeigt, dass eine CNI mit einer hohen Signifikanz einen Prädiktor für ein Nierenversagen darstellt. Für die anderen aufgelisteten Faktoren wie DM, Blutungen etc. ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 11: Prädiktoren für Nierenfunktionsverschlechterung

	eingeschränkte Nierenfunktion (n = 26)	keine eingeschränkte Nierenfunktion (n = 82)	P Value
Alter (Jahre)	74 ± 10	75 ± 8	0,655
Geschlecht (% weiblich)	46	40	0,595
arterielle Hypertonie (%)	92	93	0,910
Diabetes mellitus (%)	48	38	0,365
Triple-Therapie (%)	77	84	0,411
chronische Niereninsuffizienz (%)	65	17	< 0,001
Blutungen (alle) in der Vergangenheit (%)	88	66	0,018
Blutungen (Majorblutungen) in der Vergangenheit (%)	19	18	0,915
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	5,4 ± 1,7	4,9 ± 1,4	0,111
HAS-BLED-Score	2,9 ± 1,1	2,9 ± 1,1	0,894
Akutes Koronarsyndrom (%)	56	45	0,367
INR (Triple)	2,2 ± 0,9	2,1 ± 0,7	0,908

Die folgende Graphik zeigt anhand eines Vierfeldermosaikplots die relative Häufigkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung in Abhängigkeit vom INR-Wert (INR von 2,5 als cut-off) bei Untersuchung 2 (1-Monats-Follow-up). Bei höheren INR-Werten (INR > 2,5) ließ sich tendenziell häufiger eine Nierenfunktionsverschlechterung beobachten als bei niedrigeren INR-Werten. Allerdings konnte dieser Trend bei einem höheren INR cut-off von > 3 nicht bestätigt werden. Auch bei Patienten, die bereits bei der Eingangsuntersuchung an einer chronischen Niereninsuffizienz litten, kam es bei den höheren INR-Werten nicht signifikant häufiger zu einer Nierenfunktionsverschlechterung.

3. Ergebnisse

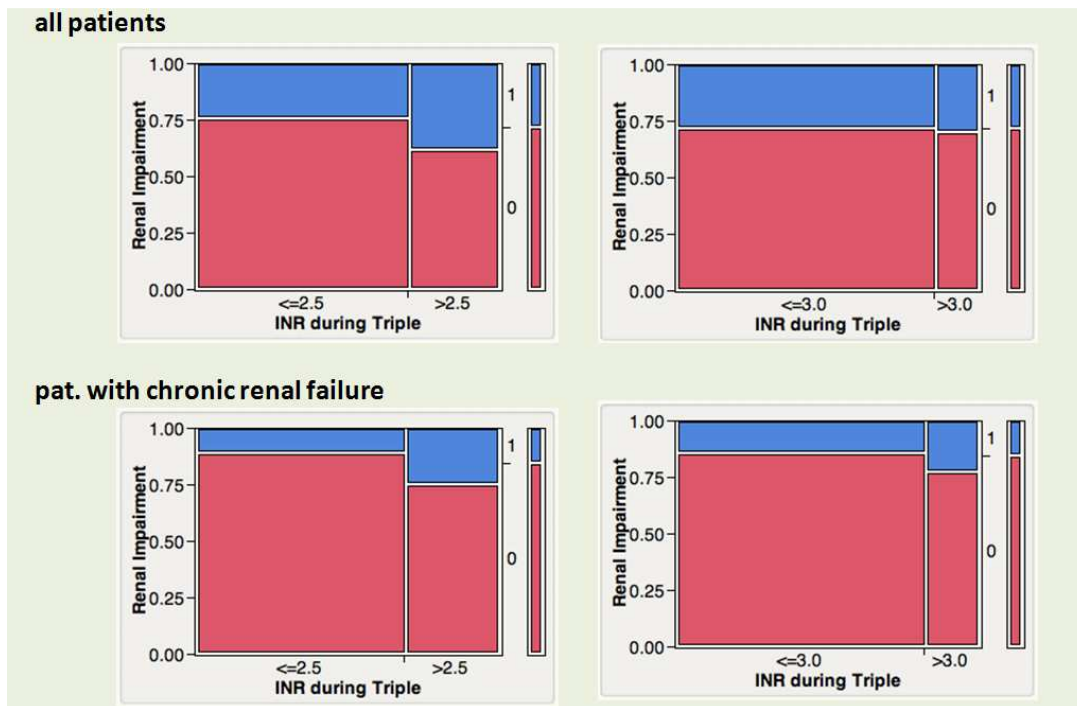


Abbildung 13: Nierenfunktion und INR während TT (1-Monats-Follow-up)

(blau: Patienten, bei denen es im Verlauf zu einer vordefinierten Nierenfunktionsverschlechterung kam, rot: Patienten ohne Nierenfunktionsverschlechterung, 0: normale Nierenfunktion, 1: eingeschränkte Nierenfunktion)

Folgende Abbildung zeigt Veränderungen der einzelnen Nierenfunktionsparameter zwischen Untersuchung 1 und 2 in Abhängigkeit von den INR-Werten. Auch hier lässt sich feststellen, dass es bei den Patienten mit höheren INR-Werten nicht signifikant häufiger zu einer Verschlechterung der Nierenfunktionsparameter kam als bei Patienten mit INR-Werten unter 2,5 bzw. unter 3,0. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen keine signifikanten Werte.

3. Ergebnisse

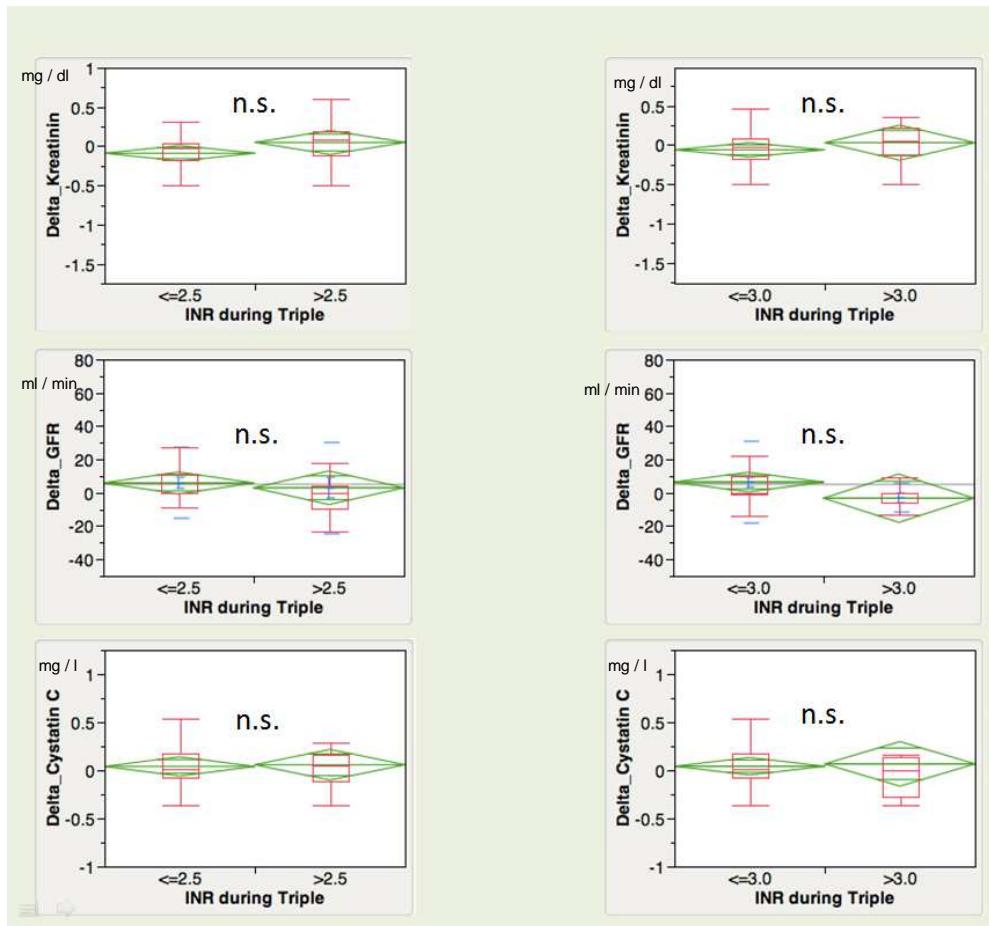


Abbildung 14: Veränderung der Nierenfunktion (Kreatinin, GFR und Cystatin C) abhängig vom INR-Wert während TT (Veränderung zwischen Untersuchung 1 und Untersuchung 2)

3.3 Zusammenfassung

Wie erwartet traten unter der TT mehr Blutungskomplikationen auf als in der Vergleichsgruppe, die mit einer dualen oder einer reinen Monotherapie behandelt wurde. Die kleinen Fallzahlen lassen allerdings keine robuste Aussage zum Blutungsrisiko einzelner Triple-Therapieregimes in dieser Studie zu.

Ein eindeutig negativer Effekt einer TT auf die Nierenfunktion konnte nicht nachgewiesen werden. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass bei den Patienten mit TT häufiger eine Mikrohämaturie auftrat als in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne TT. Die CNI konnte als signifikanter Prädiktor für eine Nierenfunktionsverschlechterung festgestellt werden. Allerdings konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Höhe des INR-Werts (bzw. der „Schärfe“ der Antikoagulation) mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion nicht beobachtet werden.

4. Diskussion

4.1 Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien hinsichtlich verschiedener Komplikationen

4.1.1 Blutungskomplikationen

Blutungen stellen ein viel größeres Problem dar, als auf den ersten Blick erkennbar ist. Neben dem akuten Blutverlust gibt es zahlreiche weitere Risiken, deren Zusammenhänge im Folgenden dargestellt werden [146] [138]. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Z.n. Blutung nicht nur in den ersten 30 Tagen, sondern auch lange Zeit nach der Krankenhausentlassung noch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen [147] [148] [149]. Durch Blutungen kommt es unter anderem zu Hypotension, Anämie und einer Reduktion der Sauerstoffversorgung, was sich negativ auf die Lebenserwartung auswirkt. In einer Studie wurde gezeigt, dass es bei der Patientengruppe, die Transfusionen erhielt, mehr Todesfälle gibt als in der Vergleichsgruppe. Insbesondere bei Patienten mit ersthafte kardialen Problemen sollte man von Transfusionen eher Abstand nehmen [150] [138]. Inwieweit hierbei auch die Multimorbidität der transfusionspflichtigen Patienten eine Rolle spielt, ist noch nicht abschließend geklärt. Ein weiteres Problem bei Blutungskomplikationen ist, dass deshalb häufig die antithrombotische Therapie unterbrochen wird. Dies erhöht allerdings deutlich das Risiko für ischämische Ereignisse, wie z.B ein ACS [138] [147]. Folgende Graphik veranschaulicht die Zusammenhänge dieser komplexen Problematik nochmals. [138] [148] [151] [152] [101] [102] [104] [105] [91] [107] [108] [23]

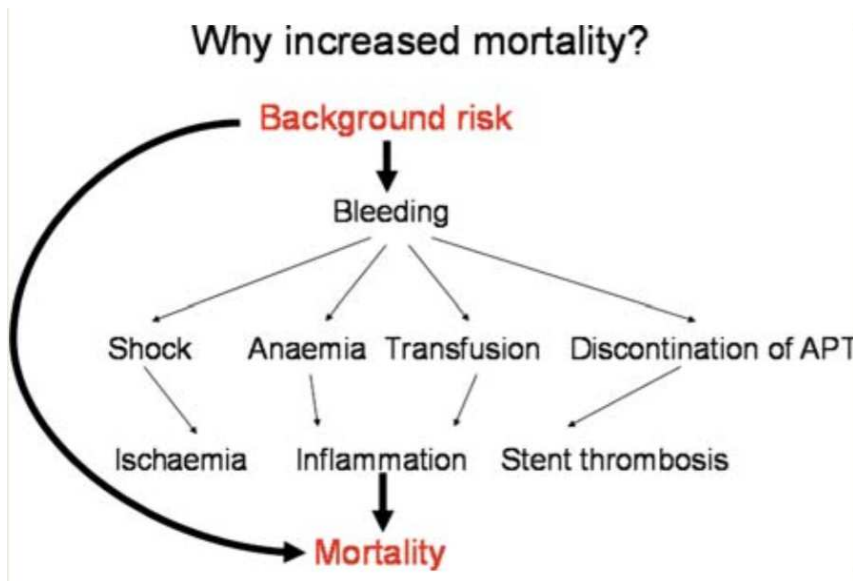


Abbildung 15: Darstellung der möglichen Zusammenhänge zwischen Blutungen und Mortalität [138]

Ein Vergleich der Häufigkeit von Majorblutungen (MB) des Patientenkollektivs der Triple-Studie mit anderen Studien zur gleichen Thematik ist schwierig, da Majorblutungen teilweise unterschiedlich definiert werden. [96] [48] [153]

In Regensburg erlitten 16 der 89 (18 %) TT-Patienten während der laufenden TT eine MB und 3 Patienten nach stattgehabter TT. In der non-TT-Gruppe (n = 19) trat lediglich 1 MB auf (5,3 %). In einer aktuell veröffentlichten Studie mit vergleichbarer Patientenzahl (n = 98) und einem Follow-up-Zeitraum von einem Jahr traten in der TT-Gruppe mit 4 von 48 Patienten (8,4 %) deutlich weniger MB auf. Die Anzahl der MB in der non-TT-Gruppe war mit 3 von 50 Patienten (6,0 %) vergleichbar. [153] In der WOEST-Studie traten innerhalb eines Jahres bei 16 von 284 Patienten (5,6 %) TIMI-Majorblutungen auf, in der Vergleichsgruppe mit dualer Therapie 9 von 279 (3,2 %). In der WOEST-Studie wurden also in beiden Therapiegruppen weniger MB beobachtet als bei unserem Patientenkollektiv. [8]

Die Auswertung des Regensburger Triple-Registers hinsichtlich der Todesfälle zeigte, dass es 10 Todesfälle innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten gab. Davon war bei 2 Patienten eine MB mit ursächlich für den Tod (jeweils intrakranielle Blutung). Bei der WOEST-Studie traten sowohl in der TT-Gruppe als auch in der Vergleichsgruppe jeweils 3 intrakranielle Blutungen auf (1,1 %). [8] In einer aktuellen Studie trat im einjährigen Follow-up-Zeitraum 1 intrakranielle Blutung in der TT-Gruppe auf (2,1 %), in der non-TT-Gruppe war es ebenfalls 1 intra-

kranielle Blutung (2,0 %). [153] Für einen aussagekräftigen Vergleich dieser Zahlen ist allerdings das Regensburger Triple-Register zu klein.

Von den Patienten, die in Regensburg eine MB (11 zwischen Untersuchung 1 und 2, 9 zwischen Untersuchung 2 und 3) erlitten haben, wurde bei 5 bzw. 4 Patienten (45 % bzw. 44 %) die Therapie zumindest vorübergehend reduziert. Die Patienten, bei denen die Therapie nicht aufgrund einer Blutung, sondern beispielsweise aufgrund eines erneuten ACS verändert wurde, sind hier nicht mitgezählt worden.

Von den Patienten des Regensburger Triple-Registers erhielten zwischen Untersuchung 1 und 3 insgesamt 4 Patienten eine Bluttransfusion (3 Patienten bei Untersuchung 2 (3,3 %), 1 Patient bei Untersuchung 3 (1,3 %)). 2 dieser Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Transfusion eine Triple-Therapie, bei jeweils einem Patienten trat die schwere Blutung mit konsekutiver Transfusion unter dualer bzw. Monotherapie auf. Im Vergleich dazu erhielten bei der WOEST-Studie im doppelt so langen Beobachtungszeitraum von einem Jahr 9,5 % der Patienten unter TT mindestens eine Bluttransfusion, während es in der Gruppe mit dualer Therapie nur 3,9 % waren. [8] [92]

4.1.2 Veränderungen der Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das Blutungsrisiko sowie das Mortalitätsrisiko unter einer TT und verschlechtert insgesamt die Prognose nach einer Koronarintervention mit Stentimplantation. [109] [110] [111] [112] [99]

Zum Einen kann es nach der Herzkatheteruntersuchung zu einer röntgenkontrastmittelinduzierten Nephropathie bzw. zu einem akuten Nierenversagen (ANV) kommen, deren Pathogenese vermutlich multikausal ist. [115] [114]

Zum Anderen wurde eine Komplikation beschrieben, die im Zusammenhang mit einer Warfarin-Gabe auftritt, die sogenannte Warfarin-related nephropathy (WRN) [120] [121]. Insbesondere Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) sind prädisponiert für diese Erkrankung. WRN tritt vor allem bei Überantikoagulation auf und äußert sich neben einem Serum-Kreatinin-Anstieg (SC-Anstieg) auch durch schwere Hämaturie mit tubulärer Obstruktion durch Erythrozytenzylinder. Als Folge davon kann es bis zum ANV kommen. WRN-Patienten haben ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko als die Vergleichsgruppe ohne WRN. [119] [123] [121] [120] [124] [122]

In einer groß angelegten Studie wurden Daten von 15.258 Patienten über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren hinsichtlich Kreatininveränderungen (SC-Anstieg) in Phasen mit erhöhten INR-Werten ($\text{INR} > 3,0$) untersucht. In einer Kohorte von 4.006 Patienten, die einen INR-Anstieg auf $> 3,0$ aufwiesen, kam es bei 20,5 % der Patienten auch zu einem SC-Anstieg um $\geq 0,3$. Als Prädiktoren für einen SC-Anstieg und somit für eine WRN konnten neben einer vorbestehenden CNI auch andere Risikofaktoren wie beispielsweise höheres Lebensalter, ein vorbestehender Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie bestimmt werden. [120]

Die Daten des Regensburger Triple-Registers zeigten bei höheren INR-Werten ($\text{INR} > 2,5$) ebenfalls tendenziell häufiger eine Nierenfunktionsverschlechterung als bei niedrigeren INR-Werten. Allerdings wurde dieser Trend bei einem höheren INR-cut-off von > 3 , der in obiger Studie verwendet wurde, nicht bestätigt. Auch bei den Patienten, die bereits bei Untersuchung 1 an einer CNI litten, kam es bei den höheren INR-Werten nicht signifikant häufiger zu einer Nierenfunktionsverschlechterung. Die CNI war auch bei den Patienten dieses relativ kleinen Kollektivs ein signifikanter Prädiktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Über die anderen Prädiktoren konnte hier jedoch keine signifikante Aussage getroffen werden.

In einem Tiermodell mit 5/6-nephrektomierten Ratten wurden bei Überantikoagulation mit Brodifacoum ähnliche morphologische Untersuchungsergebnisse (glomeruläre Blutung, okklusive Erythrozytenzylinder und akute tubuläre Schädigung, vermutlich ausgelöst durch die Obstruktion durch Erythrozyten) festgestellt wie bei den Biopsien der betroffenen Patienten. Auch im Tiermodell konnte man eine Hämaturie sowie erhöhte SC-Werte beobachten. Eine Vitamin-K-Gabe schien einen präventiven Effekt zu haben. [121] [124] [127]

In einer weiteren Studie wurde dasselbe Tiermodell herangezogen und die Auswirkungen von Dabigatran untersucht. Es trat eine Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathie (anticoagulant-related nephropathy, ARN) mit WRN-ähnlichen Symptomen auf. Über dieses Krankheitsbild ist aufgrund der erst relativ geringen Erfahrung im Umgang mit den NOAKS noch recht wenig bekannt. Aufgrund der Studienergebnisse ist aber davon auszugehen, dass die negativen Auswirkungen von Dabigatran auf die Nieren massiver sind als die von Warfarin. Eine besonders gute Überwachung der Nierenfunktion ist also erforderlich. [121] [128]

Im Gegensatz dazu wurde in einer anderen Studie an Patienten bei einer Warfarin-Gabe im supratherapeutischen Bereich (INR > 4) lediglich ein erhöhtes Risiko für eine meist nur vorübergehend vorhandene Hämaturie bestätigt, jedoch kein erhöhtes ANV-Risiko. [124]

Es scheint also so zu sein, dass nicht nur das Medikament Warfarin die WRN auslöst, sondern vermutlich auch die neueren Medikamente, die die Blutgerinnung durch andere Mechanismen hemmen. Jedoch konnte nicht in allen Studien das erhöhte ANV-Risiko nachgewiesen werden. [121] [128] [124]

Inwieweit es zu Wechselwirkungen der einzelnen Medikamente bei einer TT kommt, ist noch weitgehend unbekannt.

In einer Studie wird jedoch beschrieben, dass eine begleitende ASS-Therapie ebenso wie alle Therapien, die den hydrostatischen Druck im Glomerulum erhöhen, mit einem erhöhten WRN-Risiko assoziiert ist. [120]

Die Daten des Triple-Registers lieferten Hinweise auf ähnliche Zusammenhänge: Die Nierenfunktion der Patienten, die eine MB erlitten haben, war tendenziell etwas schlechter als die durchschnittliche Nierenfunktion aller Studienteilnehmer (Kreatinin 1,52 mg/dl, GFR 51,8 ml/min/1,73 qm, Cystatin C 1,41 mg/l). Jedoch wurde keine statistische Signifikanz erreicht. (vgl. 3.2.3.2)

Für eine Beurteilung der Auswirkungen der NOAK war das bei der Regensburger Triple-Studie untersuchte Patientenkollektiv zu klein. Die Anzahl der Patienten, die bei Untersuchung 1 ein NOAK erhielten, war mit lediglich 5 Personen sehr gering. Von diesen 5 Patienten hatte während des gesamten Follow-up-Zeitraums kein einziger Patient eine Mikrohämaturie (vgl. 3.2.3.1).

Es fiel auf, dass die Patienten, die keine TT erhielten, insgesamt eine schlechtere Nierenfunktion hatten als die Patienten, die mit TT behandelt wurden (vgl. 3.2.3.2). Da diese Unterschiede beim Kreatinin- und Cystatin C-Wert bereits bei Untersuchung 1 vorhanden waren, ist eher davon auszugehen, dass bei den Patienten aufgrund der schlechten Nierenfunktion auf eine TT verzichtet wurde und nicht, dass die schlechten Werte der Nierenretentionsparameter als Folge der TT aufgetreten sind.

Die Auswertung des Regensburger Patientenkollektivs lieferte Hinweise darauf, dass bei höheren INR-Werten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion vorlag

bzw. eine Nierenfunktionsverschlechterung auftrat als bei niedrigeren Werten. Diese Werte waren allerdings nicht statistisch signifikant.

Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass die INR-Werte bei den Patienten zum Teil großen Schwankungen unterlagen. Beispielsweise gab es Patienten mit ansonsten relativ konstanten INR-Werten, die bei einer Messung eine Entgleisung des INR-Wertes aufwiesen, die bei einer Laborkontrolle auffiel, welche als Folge einer Blutung durchgeführt wurde. Ein anderes Beispiel ist, dass bei zahlreichen Patienten die Medikation im Verlauf des Beobachtungszeitraums verändert wurde, weil es entweder Komplikationen gab oder aber weil aufgrund einer Konversion in den SR (Sinusrhythmus) bei hohem Blutungsrisiko trotz prinzipiell weiterhin bestehender Indikation für eine OAK nach individueller Risikoabwägung gegen die Fortsetzung einer OAK entschieden wurde. Diese Ergebnisse sollten also unter Berücksichtigung der beschriebenen möglichen Fehlerquellen interpretiert werden (vgl. 3.2.3.2).

Die Auswertung unserer Daten zeigte des Weiteren, dass eine vorbestehende CNI einen Prädiktor für eine weitere Nierenfunktionsverschlechterung darstellt. Für die anderen untersuchten Faktoren wie DM, Blutungen etc. ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede (vgl. 3.2.3.2). Es wäre ein wichtiges Ziel weiterer größerer Studien, mehrere Gesichtspunkte zu finden, die für eine WRN bzw. ein ANV prädisponieren, um diese bei der Entscheidung für die richtige medikamentöse Therapie berücksichtigen zu können.

4.1.3 Weitere wesentliche Komplikationen

Andere relevante Komplikationen, die bei den Patienten mit Indikation für OAK und Z.n. Stent- bzw. TAVI-Implantation auftreten können, sind kardiovaskuläre Komplikationen wie Stentthrombosen, MI oder Schlaganfälle und natürlich die Gesamtmortalität. Bei der Wahl der richtigen Therapie muss genau zwischen den Blutungskomplikationen einerseits und den thrombembolischen Komplikationen andererseits abgewogen werden, da die antithrombotischen Medikamente diese entgegengesetzt beeinflussen. Während generell mit der Anzahl bzw. mit steigender Dosierung der antithrombotischen Medikamente die Blutungskomplikationen eher zunehmen, können dadurch die thrombembolischen Komplikationen eher reduziert werden und umgekehrt. Zur Gesamtmortalität werden sowohl die Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Zwischenfälle als auch letale Blutungen gerechnet.

Die reine Betrachtung der Anzahl der Todesfälle erlaubt es also nur bedingt, Aussagen über die Qualität der jeweiligen Therapie zu treffen. Wichtiger ist es zu unterscheiden, warum die Patienten verstorben sind und wie sich die Anzahl derartiger Todesfälle in der Zukunft durch eine Therapieoptimierung verringern lässt. Für die immer wieder in Studien auftauchende Bezeichnung MACE gibt es keine einheitliche Definition, weshalb eher davon abgeraten wird, diese in Studien zu verwenden. Besser ist es, die entsprechenden Endpunkte konkreter zu benennen. [154] [13] [104] [105] [91] [15] [106] [101]

Bei der Betrachtung der Studienergebnisse am UKR hinsichtlich dieser Komplikationen fiel auf, dass es insgesamt deutlich mehr kardiale Komplikationen gab als nicht kardiale. Bei 5 Patienten trat im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten eine stabile AP (Angina Pectoris) auf, bei 6 Patienten eine akute Herzinsuffizienz und bei 2 Patienten kam es zu HRST (Herzrhythmusstörungen). Zu einem ACS kam es bei insgesamt 8 Patienten (jeweils 3 Patienten mit instabiler AP und NSTEMI (Nicht-ST-Hebungsinfarkt) sowie 2 Patienten mit STEMI (ST-Hebungsinfarkt)). Bei insgesamt 4 Probanden kam es zu nicht kardialen Ereignissen (je 2 Patienten mit Apoplex und Thrombose / LE). Bei 2 der insgesamt 10 verstorbenen Patienten waren ischämische Ereignisse ursächlich. Es handelt sich hier um rein deskriptive Angaben, da die jeweiligen Fallzahlen nicht ausreichend groß sind, um aussagekräftige Prozentwerte ermitteln zu können.

4.2 Therapieempfehlungen

Die Empfehlungen zur Triple-Therapie basieren häufig vor allem auf Expertenmeinungen, da es noch viel zu wenig große randomisierte Studien zu diesem sehr umstrittenen Thema gibt. Deshalb wird in sehr vielen Publikationen darauf hingewiesen, dass dringend größere prospektive multizentrische Studien durchgeführt werden müssen, um konkretere und sicherere Therapieempfehlungen aussprechen zu können. [89] [12] [4] [79] [87] [102]

4.2.1 Besondere Problematik bei der Risikoabwägung vor der Therapieentscheidung

Bei der Wahl der richtigen Therapie muss immer das individuelle Thrombose- sowie das Blutungsrisiko des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden. [12] [4]

Ein Problem bei dieser Therapieentscheidung ist, dass manche Kriterien wie z.B. hohes Patientenalter oder Z.n. Schlaganfall sowohl in den Scores zur Berechnung des thrombembolischen Risikos als auch des Blutungsrisikos vorkommen. Die Wahl der richtigen Therapie gestaltet sich also gerade bei der Patientengruppe besonders schwierig, die hohe Scores in beiden Bereichen aufweist, weil man dann zwischen einem hohen Thrombose- und einem hohen Blutungsrisiko genau abwägen muss. [135] [52] [4]

Auch die Auswertung des Regensburger Triple-Registers zeigte, dass es eine Korrelation zwischen diesen beiden Scores gab und dass 64 der 108 Patienten (59 %) sowohl ein hohes thrombembolisches als auch ein hohes Blutungsrisiko aufwiesen, wenn als Grenzwerte ein CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 (ab diesem Werte Empfehlung für OAK, vgl. 1.4.3) und ein HAS-BLED-Score von ≥ 3 (hohes Blutungsrisiko, vgl. 1.4.1) festgelegt wurden. Verschoob man den Grenzwert des HAS-BLED-Scores um einen Punkt auf ≥ 2 (1 bis 2 entspricht einem moderaten Risiko), erhielt man ein deutlich ausgeprägteres Ergebnis: Nahezu alle Patienten (101 der 108, 94 %) wiesen dann ein thrombembolisches Risiko auf, das eine OAK nötig machte sowie ein Blutungsrisiko, das im mittleren bis oberen Bereich lag. [52] [132]

4.2.2 Einsatz neuer Medikamente als Bestandteil der TT

Unter der TT versteht man meist die Kombination aus ASS, Clopidogrel und einem VKA (Marcumar). [92] [95] [17] [38]

Diese Medikamentenkombination wurde bei Untersuchung 1 von 64 der insgesamt 108 Teilnehmer des Regensburger Triple-Registers eingenommen (59 % bzw. 71 % der 90 Personen, die mit TT entlassen wurden) und war somit mit großem Abstand die häufigste Therapie (vgl. 3.1.1). Die beiden neuen Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel und Ticagrelor sowie die NOAKs wurden nur bei deutlich kleineren Patientengruppen (3 Patienten (3 %) / 9 Patienten (8 %) / 5 Patienten (5 %), jeweils bei Untersuchung 1) angeordnet. 13 dieser 17 Patienten erhielten diese neuen Medikamente als Bestandteil einer TT, 3 in einer Kombination mit einem weiteren Medikament und 1 Patient als Monotherapie. Eine Kombination aus Prasugrel oder Ticagrelor und einem der NOAKs erhielt kein einziger der 108 Patienten. Der Einsatz dieser neuen und stärker wirksamen Thrombozytenaggregationshemmer ist als Bestandteil der TT umstritten, da beide Substanzen, aber

insbesondere Prasugrel, das Blutungsrisiko im Vergleich zu Clopidogrel erhöhen. [46] [47] [10] Über den Einsatz der NOAKs in Kombination mit einer DAPT gibt es bisher ebenfalls relativ wenige Studien, weshalb bis vor kurzem bzw. bis zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie eher davon abgeraten wurde. Inzwischen erlauben die derzeit gültigen Therapieleitlinien jedoch auch NOAKs als Kombinationspartner im Rahmen einer TT. [18] Zuvor gab es bereits auch die Expertenmeinung, die zu einer Verwendung von NOAKs als Bestandteil der TT geraten hat, da dazu im Vergleich zu VKA zumindest wenige prospektive Daten vorhanden sind. [155] In einer Studie zu Rivaroxaban als Teil der TT wurde herausgefunden, dass es bei Patienten nach ACS die Zahl der Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, MI oder Schlaganfall senken kann. Das Risiko für letale Blutungen stieg unter der Rivaroxabangabe nicht an, das allgemeine Risiko für MB allerdings schon [69], Rivaroxaban wurde hier aber in einer deutlich niedrigeren Dosierung verabreicht, als es zur Schlaganfallprophylaxe notwendig ist. In einer Studie mit Dabigatran als Bestandteil der TT wurde gezeigt, dass es durch Dabigatran im Vergleich zu einem Placebo zu einem dosisabhängigen Anstieg der Blutungskomplikationen sowie zu einer signifikanten Abnahme der Gerinnungsaktivität bei Patienten mit frischem MI kommt. [71] Die Addition von 2 mal täglich 5 mg Apixaban zur DAPT bei Hochrisikopatienten erhöht ebenfalls das Blutungsrisiko im Vergleich zur Placebogabe, führt allerdings nicht zu einer signifikanten Reduktion von rezidivierenden ischämischen Ereignissen. [70] Hinsichtlich der Vermeidung thrombembolischer Ereignisse und des Patientenkomforts (z.B. keine regelmäßigen INR-Kontrollen nötig) stellen diese neueren Medikamente vielversprechende Alternativen zur bisherigen standardmäßigen TT dar. Solange allerdings nicht ausreichend große randomisierte Studien dazu vorliegen, kann keine abschließende Aussage zur Sicherheit dieser neueren Therapieoptionen getroffen werden (vgl. 1.2.1 und 1.2.2). [10] [39] [55] [155] [156] [18]

Als Nachteil der neueren Medikamente werden häufig auch die hohen Kosten aufgeführt. Die Kostenfrage muss allerdings differenzierter betrachtet werden, wie folgende Aussage zu den NOAKs veranschaulicht: „Arzneimittelbudgets, die nur die reinen Arzneimittelkosten im Blick haben und nicht die Gesamtkosten für das Gesundheitssystem, sind kurzsichtig. Diese sektorale Sicht wird verstärkt durch Aufteilung der Kosten zwischen Krankenversicherungen (höhere Arzneimittelpreise)

und z. B. den Rentenversicherungsträgern, die von den Ersparnissen bei Reha-Maßnahmen und in der dauerhaften Versorgung der invalidisierten Patienten nach Schlaganfall und insbesondere hämorrhagischem Schlaganfall profitieren. Gesteigerte Patientensicherheit erhöht nicht zwangsläufig die globalen Gesundheitskosten.“ [60] Natürlich lässt sich diese Überlegung auch auf die beiden neuen Thrombozytenaggregationshemmer übertragen. [157] [60] [158]

4.2.3 Optimale Dauer der TT

Während für lange Zeit viele Studien empfohlen, die Dauer der TT möglichst kurz zu halten, um das Blutungsrisiko zu reduzieren, wurde im Herbst 2014 eine Studie mit einem gegensätzlichen Ergebnis veröffentlicht. In dieser Studie bei Patienten nach DES wurde eine Patientengruppe für 6 Wochen mit einer TT bestehend aus ASS, Clopidogrel und VKA behandelt, die andere Gruppe für 6 Monate. Danach wurde die Therapie jeweils mit ASS und VKA ohne Clopidogrel fortgesetzt. Es konnten zwischen den beiden Therapiegruppen keine Unterschiede bei der Anzahl der MB und der ischämischen Ereignisse festgestellt werden. Es wäre allerdings noch verfrüht, aus dieser einzelnen Studie mit rund 600 Teilnehmern eine allgemeingültige Empfehlung auszusprechen. [80] [12] [16] [5] [159] [160] [161]

Die durchschnittliche Dauer der TT betrug bei den beobachteten Patienten am UKR 68 Tage. Über 81 der 89 Patienten mit TT lagen die entsprechenden Daten vollständig vor. Das Regensburger Patientenkollektiv ist zu klein, um über Unterschiede in der Sicherheit und Effektivität der unterschiedlich langen Therapiedauer konkrete Aussagen treffen zu können.

4.2.4 Duale Therapie ohne ASS statt TT

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die duale Therapie bestehend aus OAK und Clopidogrel ohne ASS. Unter dieser Therapie zeigte sich eine signifikante Reduktion von Blutungskomplikationen, ohne zu einem Anstieg der Häufigkeit thrombotischer Ereignisse zu führen. Insbesondere bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte diese duale Therapie in Betracht gezogen werden. Entscheidend ist jedoch, dass es sich um eine duale Therapie bestehend aus OAK und Clopidogrel handelt und nicht um eine Therapie aus OAK und ASS. Allerdings wird auch in den Studien zu dieser Therapiemöglichkeit betont, dass weitere Studien nötig

sind, um eine abschließende Empfehlung geben zu können (vgl. 1.3.1.2). [8] [79] [87] [25] [7]

Auch beim Rekrutieren der Patienten für das Regensburger Triple-Register war auffällig, dass es zahlreiche Patienten gab, die trotz Indikation für eine TT mit verschiedenen Zweierkombinationen entlassen wurden. Dies wird in einer gesonderten Arbeit genauer analysiert (vgl. 4.4).

4.3 Fortsetzung von Studien zur Triple-Therapie

Die nachfolgende Auswahl an Studien zeigt exemplarisch die Relevanz der Thematik TT und gibt einen Einblick in die zahlreichen nach wie vor offenen Fragen:

Aktuell wird beispielsweise eine Studie durchgeführt, die Rivaroxaban in 2 verschiedenen Dosierungen mit VKA vergleicht. Hierbei werden jeweils auch verschiedene Kombinationen mit SAPT bzw. DAPT genauer untersucht. Ergebnisse werden voraussichtlich ab August 2016 veröffentlicht. [156] [162]

Seit Mitte 2014 werden Daten zu einer dualen Therapie bestehend aus dem NOAK Dabigatran in Kombination mit Ticagrelor oder Clopidogrel gesammelt. Diese Studie vergleicht Dabigatran in 2 verschiedenen Dosierungen (110 mg oder 150 mg / Tag) jeweils in Kombination mit Clopidogrel oder Ticagrelor mit einer TT bestehend aus Warfarin, ASS und Ticagrelor oder Clopidogrel. Ziel der Studie ist es, mit Hilfe eines großen Patientenkollektivs (geplant: 8500 Personen aus über 40 Ländern) die Nichtunterlegenheit dieser dualen Therapie hinsichtlich Effektivität und Sicherheit zu zeigen. Die Studie endet voraussichtlich im Juli 2017. [163] [11]

Eine andere Studie untersucht seit 2010 Patienten mit VHF und niedrigem bis mittelhohem Schlaganfallrisiko ($CHADS \leq 2$) nach PCI-S. Eine Therapiegruppe erhält eine DAPT bestehend aus ASS (300 mg / Tag) und Clopidogrel (75 mg / Tag), die anderen Patienten werden mit einer TT bestehend aus Acenocoumarol (Dosierung nach INR), ASS (100 mg / Tag) und Clopidogrel (75 mg / Tag) behandelt. Ergebnisse zu dieser Studie werden ab Dezember 2015 erwartet. [164] [165]

Derzeit werden auch weitere Untersuchungen zum neuen Thrombozytenaggregationshemmer Ticagrelor durchgeführt. Bei Patienten mit VHF und einem CHA_2DS_2-VASc -Score ≥ 2 wird nach PCI-S entweder eine klassische TT bestehend aus Clopidogrel, ASS und Warfarin oder eine duale Therapie bestehend aus Ticagrelor und Warfarin gegeben. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf das Auftreten

von Blutungskomplikationen gerichtet. Ergebnisse werden voraussichtlich im Jahr 2016 veröffentlicht. [166] [167]

In einer weiteren Studie wird seit Januar 2014 versucht, die optimale Therapie für Patienten, die eine TAVI erhalten, herauszufinden. Es wird die Hypothese überprüft, dass das Weglassen von Clopidogrel in den ersten 3 Monaten nach TAVI sicherer und mindestens genauso vorteilhaft ist wie die Kombination von Clopidogrel und ASS (bei Patienten ohne Indikation für OAK) bzw. wie die Kombination von OAK und Clopidogrel (bei Patienten mit Indikation für OAK). Auch bei dieser Studie stellen Blutungskomplikationen das entscheidende Kriterium dar. Voraussichtlich endet die Studie im Sommer 2016. Momentan laufen auch noch 2 weitere kleinere Studien, die ebenfalls die optimale antithrombotische Therapie nach TAVI und insbesondere die Rolle von Clopidogrel evaluieren wollen. [168] [169]

4.4 Limitationen

Problematisch bei der Studiendurchführung war das hohe Durchschnittsalter und die Multimorbidität der Patienten sowie die zum Teil sehr weite Entfernung des Wohnortes zur Universitätsklinik Regensburg, was die Teilnahme an den Nachuntersuchungen erschwerte. Manche Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung 2 oder 3 in einem peripheren Krankenhaus oder in einer Rehaklinik und konnten ebenfalls nicht zu den vereinbarten Terminen erscheinen. Dieses Problem konnte teilweise gelöst werden, indem die Fragebögen telefonisch gemeinsam mit den Patienten bzw. den pflegenden Angehörigen ausgefüllt wurden und Blut sowie Urin von den Hausarztpraxen bzw. den entsprechenden Kliniken zugeschickt wurden. Durch den Transport des Biomaterials bzw. durch die lange Verweildauer bis zur Bestimmung im Zentrallabor könnte eine Abweichung von den tatsächlichen Messwerten entstehen, so dass diese Hintergrundvariabilität sich auf Signifikanztests auswirken bzw. die fehlenden Unterschiede bei den Gruppenvergleichen erklären könnte.

In Einzelfällen kam es vor, dass Patienten während des stationären Aufenthalts in die Studienteilnahme einwilligten, im weiteren Verlauf aber nicht mehr zu den Nachuntersuchungen (Untersuchung 2 und / oder 3) erscheinen wollten. Von den insgesamt 108 Patienten wurden bei 79 Patienten alle 3 Untersuchungen durchgeführt. 11 der Patienten verstarben während des 6-monatigen Beobachtungszeitraums. Von den übrigen 18 Patienten konnten bzw. wollten 2 Patienten nicht an

Untersuchung 2 teilnehmen, 8 Patienten nahmen weder an Untersuchung 2 noch 3 teil und bei 8 Patienten wurde nur Untersuchung 3 nicht durchgeführt.

Im Verlauf der Studie stellte sich heraus, dass einige der gescreenten Patienten eine Indikation für eine TT, beispielsweise VHF und Implantation eines Stents, aufwiesen, aber dennoch aufgrund des individuellen Therapievorschlags des behandelnden Arztes mit einer dualen Therapie entlassen wurden. Dennoch wurde auch diese Patientengruppe in die Studie mit einbezogen mit dem Ziel herauszufinden, anhand welcher Kriterien die jeweilige Therapieentscheidung getroffen wurde. Diese Untersuchung war Gegenstand einer anderen Arbeit.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden insgesamt 108 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet, bei denen aus klinischen Gründen die Indikation zu einer Triple-Therapie gestellt wurde. Ziel der Studie war es herauszufinden, in welchem Ausmaß die Triple-Therapie mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht und inwieweit sich die Nierenfunktion der Patienten unter dieser speziellen Antikoagulationstherapie durch mögliche Mikroblutungen in der Niere verschlechtert.

Bei der Auswertung der Daten dieses Regensburger Triple-Registers sowie bei der Sichtung zahlreicher anderer Studien zu diesem Thema wurde deutlich, dass es noch keine abschließende und eindeutige Therapieempfehlung für Patienten mit einer Indikation zur TT gibt. Je nach Risikoprofil der einzelnen Patienten sollte individuell zwischen dem Thrombose- und Restenoserisiko einerseits und dem Blutungsrisiko andererseits abgewogen werden und so der passende Stenttyp sowie die optimale Medikamentenkombination und Therapiedauer ausgewählt werden.

Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit war die Erfassung aller Blutungskomplikationen über einen Zeitraum von 6 Monaten, die unter der Triple-Therapie auftraten. Erwartungsgemäß zeigte sich, dass das Risiko für Majorblutungen in der Triple-Therapie-Gruppe deutlich höher war als bei anderen Medikamentenkombinationen.

Das zweite wesentliche Ziel war die Beobachtung der Nierenfunktion. Es wurde untersucht, ob es durch die Triple-Therapie zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kam. Mehreren Studien zufolge, in denen die Auswirkungen einer Marcumartherapie analysiert wurden, scheinen glomeruläre Blutungen und tubuläre Obstruktionen durch Erythrozytenzylinder im Rahmen von Marcumarüberdosierungen dafür verantwortlich zu sein. Bei der Auswertung der Daten des Regensburger Triple-Registers konnte eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Triple-Therapie bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Jedoch fiel auf, dass in der Patientengruppe mit Triple-Therapie neben Majorblutungen auch häufiger eine Mikrohämaturie vorlag als in der Vergleichsgruppe. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen erhöhten INR-Werten und einer sich verschlechternden Nierenfunktion konnte in unserem Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Als bisher einziger signi-

fikanter Prädiktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion konnte eine bereits zuvor vorhandene chronische Niereninsuffizienz festgestellt werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass unbedingt größere, randomisierte Studien erforderlich sind, um diese aus medizinischer Sicht interessante und sehr vielschichtige Thematik Triple-Therapie genauer und hinsichtlich verschiedenster Fragestellungen zu untersuchen. Ziel für die Zukunft muss es sein, den häufig multimorbiden Patienten eine optimale Therapie hinsichtlich Sicherheit, Wirksamkeit, Lebensqualität und Lebenserwartung anbieten zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Hamm CW (2012) Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS): ESC Pocketguidelines, 1. Aufl. ESC pocket guidelines. Börm Bruckmeier, Grünwald, Kr München
2. Hamm CW (2013) Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit persistierender ST-Streckenhebung, 1. Aufl. Pocket-Leitlinien. Börm Bruckmeier, Grünwald, Kr München
3. Rubboli A, Colletta M, Valencia J et al. (2009) Periprocedural management and in-hospital outcome of patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *Journal of Interventional Cardiology* 22(4): 390–397. doi: 10.1111/j.1540-8183.2009.00468.x
4. Menozzi M, Rubboli A, Manari A et al. (2012) Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: hovering among bleeding risk, thromboembolic events, and stent thrombosis. *Thrombosis J* 10(1): 22. doi: 10.1186/1477-9560-10-22
5. Schlitt A (2010) Aktuelle Empfehlungen zur „Triple-Therapie“ nach koronarer Stentimplantation. *Dtsch med Wochenschr* 135(41): 2033–2036. doi: 10.1055/s-0030-1267479
6. Schomig A, Sarafoff N, Seyfarth M (2009) Triple antithrombotic management after stent implantation: when and how? *Heart* 95(15): 1280–1285. doi: 10.1136/hrt.2008.160457
7. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A et al. (2007) Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *European Heart Journal* 28(6): 726–732. doi: 10.1093/eurheartj/ehl488
8. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA et al. (2013) Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 381(9872): 1107–1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
9. Rubboli A, Faxon DP, Juhani AKE et al. (2014) The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *Thromb Haemost* 112(6): 1080–1087. doi: 10.1160/TH14-08-0681
10. Sarafoff N, Martischinig A, Wealer J et al. (2013) Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent

implantation and an indication for oral anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology* 61(20): 2060–2066. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.036

11. Middeke F (2014) First patients enrolled in study to evaluate dabigatran etexilate after PCI with stenting. http://www.boehringer-ingenelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/19_august_2014_dabigatranetexilate.html. Accessed 15 May 2015

12. Lip GYH, Huber K, Andreotti F et al. (2010) 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 Interventions (EAPCI). *European Heart Journal* 31(11): 1311–1318. doi: 10.1093/eurheartj/ehq117

13. Mirra M, Di Maio M, Vitulano G et al. (2014) Management of atrial fibrillation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Transl Med UniSa* 9(9): 33–37

14. KraleV S, Schneider K, Lang S et al. (2011) Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS ONE* 6(9): e24964. doi: 10.1371/journal.pone.0024964

15. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA et al. (2008) Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology* 51(8): 818–825. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.035

16. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Lip GY (2013) Antithrombotic Management and Type of Stent in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 66(1): 12–16. doi: 10.1016/j.rec.2012.07.010

17. Zhao H (2011) “Triple Therapy” Rather Than “Triple Threat”. *CHEST* 139(2): 260. doi: 10.1378/chest.09-3083

18. Roffi M, Patrono C, Collet J et al. (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without

- persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 37(3): 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
19. Mehran R, Baber U, Steg PG et al. (2013) Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *The Lancet* 382(9906): 1714–1722. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1
20. Hawn MT, Graham LA, Richman JS et al. (2013) Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 310(14): 1462–1472. doi: 10.1001/jama.2013.278787.
21. May A, Gawaz M (2007) Antithrombotische Therapie nach DES. *Kardio up* 3(3): 207–217. doi: 10.1055/s-2007-966879
22. Rubboli A (2011) Coronary Stent Implantation in Patients Committed to Long-term Oral Anticoagulation Therapy. *CHEST* 139(5): 981. doi: 10.1378/chest.10-2719
23. Rubboli A (2011) The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: Facts and questions. *Journal of Geriatric Cardiology* 8(4): 207–214. doi: 10.3724/SP.J.1263.2011.00207
24. Gruenebaum DD, AlSarah A, Alsara O et al. (2014) Bleeding Complication of Triple Therapy of Rivaroxaban, Prasugrel, and Aspirin: A Case Report and General Discussion. *Case Reports in Cardiology* 2014(9526): 1–4. doi: 10.1155/2014/293476
25. Yildiz BS, Yildiz M, Aydin E et al. (2014) Triple antiplatelet therapy after PCI--should or could it be done? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 14(3): 235–239. doi: 10.2174/1871529X14666140825095243
26. Tsuchida K, Ikegami R, Sato M et al. (2014) Primary percutaneous coronary intervention and bleeding risk in the era of drug-eluting stent: a long-term cohort study. *Cardiovasc Interv Ther* 30(3): 216–226. doi: 10.1007/s12928-014-0306-0
27. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM et al. (2015) Stent Thrombosis in Drug-Eluting or Bare-Metal Stents in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 8(12): 1552–1562. doi: 10.1016/j.jcin.2015.05.026

28. Kuck K, Eggebrecht H, Figulla HR et al. (2015) Qualitätskriterien zur Durchführung der transkatheteren Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologie* 9(1): 11–26. doi: 10.1007/s12181-014-0622-8
29. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN et al. (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 368(9540): 1005–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8
30. Cribier A (2002) Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation* 106(24): 3006–3008. doi: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
31. Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E (2008) Percutaneous implantation of the first repositionable aortic valve prosthesis in a patient with severe aortic stenosis. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 71(5): 579–584. doi: 10.1002/ccd.21470
32. Iung B (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 24(13): 1231–1243. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X
33. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 33(19): 2451–2496. doi: 10.1093/eurheartj/ehs109
34. Czerwińska-Jelonkiewicz K, Witkowski A, Dąbrowski M et al. (2013) Antithrombotic therapy – predictor of early and long-term bleeding complications after transcatheter aortic valve implantation. *aoms* 9(6): 1062–1070. doi: 10.5114/aoms.2013.39794
35. Poliacikova P, Cockburn J, Belder A de et al. (2013) Antiplatelet and antithrombotic treatment after transcatheter aortic valve implantation - comparison of regimes. *J Invasive Cardiol* 25(10): 544–548
36. Stepinska J, Czerwinska K, Witkowski A et al. (2013) Risk factors for bleeding complications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Cardiol J* 20(2): 125–133. doi: 10.5603/CJ.2013.0024
37. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al. (2012) Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention: A Nationwide

- Cohort Study. *Circulation* 126(10): 1185–1193. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967
38. Tanrıku A, Ağırbaşı M (2013) Triple therapy (aspirin, clopidogrel and oral anticoagulant) after percutaneous coronary intervention: another call for personalized medicine. *Anadolu Kardiyol Derg* 13(5): 486–494. doi: 10.5152/akd.2013.147
39. Thompson PL, Verheugt FW (2014) Managing Antithrombotic Therapy in Patients With Both Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease. *Clinical Therapeutics* 36(9): 1176–1181. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.08.010
40. Dzeszka MS, Brown RA, Lip GY (2015) Patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: current concepts and concerns (Part II). *Pol Arch Med Wewn* 125(3): 172–178
41. Lahtela H, Rubboli A, Schlitt A et al. (2012) Heparin Bridging vs. Uninterrupted Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting. *Circ J* 76(6): 1363–1368. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1206
42. Hallas J, Dall M, Andries A et al. (2006) Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 333(7571): 726–7300. doi: 10.1136/bmj.38947.697558.AE
43. Gawaz M, Geisler T (2012) Update orale Plättchenhemmer. *Kardiologe* 6(3): 195–209. doi: 10.1007/s12181-012-0419-6
44. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *The New England Journal of Medicine* 339(23): 1665–1671. doi: 10.1056/NEJM199812033392303
45. Maggioni AP (2012) Acute Coronary Syndrome in Patients With Atrial Fibrillation: What Is the Benefit/Risk Profile of Triple Antithrombotic Therapy? *Circulation* 126(10): 1176–1178. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129023
46. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 357(20): 2001–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0706482

47. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 361(11): 1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
48. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *The New England Journal of Medicine* 345(7): 494–502. doi: 10.1056/NEJMoa010746
49. Buuren F (2010) 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologie* 4(6): 502–508. doi: 10.1007/s12181-010-0297-8
50. Herold G (2013) *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, 2013rd edn. Herold, Köln
51. Hamm CW Aktuelle Daten zeigen: Herzkatheter-Interventionen sind in Deutschland gut und sicher: Von 9.-11 Oktober 2014 findet in Düsseldorf die Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie statt. Presstext DGK 10/2014, Gießen/Bad Nauheim
52. Trappe H (2012) Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 109(1-2): 1–7. doi: 10.3238/arztebl.2012.0001
53. Camm AJ, Lip GYH, et. al. (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 33(21): 2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253
54. Greten H, Andrassy K (2010) *Innere Medizin*, 13., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart
55. Breithardt G, Haan Fd, Hacke W (2013) *Schlaganfallprävention und Vorhofflimmern: 33 Tabellen*. Thieme, Stuttgart
56. Camm AJ (2013) *Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern: [update 2012]*. ESC pocket guidelines. Bruckmeier, Grünwald

57. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
58. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
59. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 361(12): 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
60. Hamm CW, Darius H, Schunkert H et al. (2014) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. zur öffentlichen Diskussion um die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs). *Kardiologie* 8(5): 369–372. doi: 10.1007/s12181-014-0611-y
61. Zeymer U, Zahn R (2014) Antithrombotische Therapie und Vorhofflimmern. Duale oder Triple-Therapie nach akutem Koronarsyndrom und Stent? (Antithrombotic therapy and atrial fibrillation. Dual or triple therapy after acute coronary syndrome and stent?). *Herz* 39(7): 814–818. doi: 10.1007/s00059-014-4164-4
62. Reisdorf S (2014) Antidote für NOAKs: Pharmafirmen liefern sich ein Kopf-an-Kopf-Rennen. <http://www.medscapemedizin.de/artikelansicht/4903097>. Accessed 19 Apr 2015
63. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 383(9921): 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
64. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE et al. (2014) Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *The New England Journal of Medicine* 371(22): 2141–2142. doi: 10.1056/NEJMc1411800
65. How CH (2015) Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Singapore Med J* 56(12): 657–659. doi: 10.11622/smedj.2015184
66. Stangier J, Rathgen K, Stähle H et al. (2010) Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an

- open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 49(4): 259–268. doi: 10.2165/11318170-000000000-00000
67. Rubboli A, Agewall S, Huber K et al. (2015) New-onset atrial fibrillation after recent coronary stenting: Warfarin or non-vitamin K-antagonist oral anticoagulants to be added to aspirin and clopidogrel? A viewpoint. *International Journal of Cardiology* 36(196): 133–138. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.006
68. Adam J., Athanasiou T., et. al. Appraisal consultation document – Rivaroxaban for the prevention of adverse outcomes in patients after the acute management of acute coronary syndrome. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta335/documents/acute-coronary-syndrome-rivaroxaban-id532-consultation-document2>
69. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. (2012) Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine* 366(1): 9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277
70. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. (2011) Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine* 365(8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819
71. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. (2011) Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal* 32(22): 2781–2789. doi: 10.1093/eurheartj/ehr113
72. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J et al. (2008) Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. *Circulation* 118(20): 2029–2037. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000
73. Connolly S. et. al. (2006) 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. *The Lancet* 367(9526): 1903–1912. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
74. Dewilde WJM, Janssen PW, Kelder JC et al. (2014) Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation

during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention* 11(4): 381–390. doi: 10.4244/EIJY14M06_07

75. Jang J, Jin H, Seo J et al. (2012) A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Appraising the Efficacy and Safety of Cilostazol after Coronary Artery Stent Implantation. *Cardiology* 122(3): 133–143. doi: 10.1159/000339238

76. Lee S, Park S, Yun S et al. (2010) Triple antiplatelet therapy reduces ischemic events after drug-eluting stent implantation: Drug-Eluting stenting followed by Cilostazol treatment REduces Adverse Serious cardiac Events (DECREASE registry). *Am. Heart J.* 159(2): 284-291.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.014

77. Zhou H, Feng X, Zhang H et al. (2013) Triple versus dual antiplatelet therapy for coronary heart disease patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 6(4): 1034–1040. doi: 10.3892/etm.2013.1238

78. Niazi AK, Dinicolantonio JJ, Lavie CJ et al. (2013) Triple versus Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes: Adding Cilostazol to Aspirin and Clopidogrel? *Cardiology* 126(4): 233–243. doi: 10.1159/000353674

79. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB et al. (2013) Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 62(11): 981–989. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.029

80. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA et al. (2010) Triple Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Stents. *Circulation* 121(18): 2067–2070. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924944

81. Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324(7329): 71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71

82. Fischbach W, Darius H, Gross M et al. (2010) Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs). *Kardiologie* 4(5): 353–364. doi: 10.1007/s12181-010-0298-7

83. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. (2010) Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine* 363(20): 1909–1917. doi: 10.1056/NEJMoa1007964
84. King SB, Smith SC, et al. (2008) 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 117(2): 261–295. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188208
85. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C et al. (2008) Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Coronary Stenting on Dual Oral Antiplatelet Treatment Requiring Oral Anticoagulant Therapy. *The American Journal of Cardiology* 102(12): 1618–1623. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.021
86. Seivani Y, Abdel-Wahab M, Geist V et al. (2013) Long-term safety and efficacy of dual therapy with oral anticoagulation and clopidogrel in patients with atrial fibrillation treated with drug-eluting stents. *Clin Res Cardiol* 102(11): 799–806. doi: 10.1007/s00392-013-0592-z
87. Saint Etienne C, Angoulvant D, Simeon E et al. (2013) Antiplatelet therapy strategies after percutaneous coronary intervention in patients needing oral anticoagulation. *Future Cardiology* 9(6): 759–762. doi: 10.2217/fca.13.77
88. Dzeshka MS, Brown RA, Lip GY (2015) Patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: current concepts and concerns (Part I). *Pol Arch Med Wewn* 125(1-2): 73–81
89. Reed GW, Cannon CP (2013) Triple oral antithrombotic therapy in atrial fibrillation and coronary artery stenting. *Clin Cardiol* 36(10): 585–594. doi: 10.1002/clc.22167
90. Mega J, Carreras ET (2012) Antithrombotic therapy: triple therapy or triple threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012: 547–552. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.547
91. Dąbrowska M, Ochała A, Cybulski W et al. (2013) Balancing between bleeding and thromboembolism after percutaneous coronary intervention in

patients with atrial fibrillation. Could triple anticoagulant therapy be a solution?

pwki 9(3 (33)): 234–240. doi: 10.5114/pwki.2013.37501

92. Dewilde WJM, Janssen PWA, Verheugt FWA et al. (2014) Triple therapy for atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention: a contemporary review.

Journal of the American College of Cardiology 64(12): 1270–1280. doi:

10.1016/j.jacc.2014.06.1193

93. Rubboli A, Schlitt A, Kiviniemi T et al. (2014) One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: an analysis of the

AFCAS registry. *Clin Cardiol* 37(6): 357–364. doi: 10.1002/clc.22254

94. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Lip GYH (2008) Antithrombotic therapy use after percutaneous coronary intervention and stent implantation in patients taking

chronic oral anticoagulation. *JACC Cardiovasc Interv* 1(3): 329. doi:

10.1016/j.jcin.2008.03.016

95. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT et al. (2010) Risk of bleeding with

single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with

atrial fibrillation: LESS IS MORE. *Arch. Intern. Med.* 170(16): 1433–1441. doi:

10.1001/archinternmed.2010.271

96. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. (2009) Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of

aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective

analysis of nationwide registry data. *The Lancet* 374(9706): 1967–1974. doi:

10.1016/S0140-6736(09)61751-7

97. Manzano-Fernandez S, Pastor FJ, Marin F et al. (2008) Increased Major Bleeding Complications Related to Triple Antithrombotic Therapy Usage in

Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Artery

Stenting. *Chest* 134(3): 559–567. doi: 10.1378/chest.08-0350

98. Rogacka R, Chieffo A, Michev I et al. (2008) Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation in Patients Taking

Chronic Oral Anticoagulation. *JACC: Cardiovascular Interventions* 1(1): 56–61.

doi: 10.1016/j.jcin.2007.11.004

99. Ko DT, Yun L, Wijeyesundera HC et al. (2010) Incidence, Predictors, and Prognostic Implications of Hospitalization for Late Bleeding After Percutaneous

Coronary Intervention for Patients Older Than 65 Years. *Circulation*:

Cardiovascular Interventions 3(2): 140–147. doi:

10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.928721

100. Denas G, Padayattil JS, Gresele P et al. (2013) Major bleeding in patients undergoing PCI and triple or dual antithrombotic therapy: a parallel-cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 35(2): 178–184. doi: 10.1007/s11239-012-0790-y

101. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ et al. (2011) Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation. *International Journal of Cardiology* 148(1): 96–101. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.11.019

102. Saheb KJ, Deng B, Hu Q et al. (2013) Triple antithrombotic therapy versus double antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients requiring chronic oral anticoagulation: a meta-analysis. *Chinese Medical Journal* 126(13): 2536–2542

103. Naruse Y, Sato A, Hoshi T et al. (2013) Triple Antithrombotic Therapy Is the Independent Predictor for the Occurrence of Major Bleeding Complications: Analysis of Percent Time in Therapeutic Range. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 6(4): 444–451. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000179

104. Barry AR, Ackman ML (2012) Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation who have undergone percutaneous coronary intervention with stent implantation. *Am J Health Syst Pharm* 69(17): 1485–1493. doi: 10.2146/ajhp110556

105. Persson J, Lindback J, Hofman-Bang C et al. (2011) Efficacy and safety of clopidogrel after PCI with stenting in patients on oral anticoagulants with acute coronary syndrome. *EuroIntervention* 6(9): 1046-52, 8-9. doi: 10.4244/EIJV6I9A183

106. Sambola A, Figueras J, et al High risk of interruption of triple therapy: warfarin plus dual antiplatelet drugs after percutaneous coronary intervention. <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=48&fp=P2372>. Accessed 18 Apr 2015

107. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z et al. (2006) Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 68(1): 56–61. doi: 10.1002/ccd.20733

108. Nguyen MC, Lim YL, Walton A et al. (2007) 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? *European Heart Journal* 28(14): 1717–1722. doi: 10.1093/eurheartj/ehm186
109. Uchida Y, Mori F, Ogawa H et al. (2010) Impact of anticoagulant therapy with dual antiplatelet therapy on prognosis after treatment with drug-eluting coronary stents. *Journal of Cardiology* 55(3): 362–369. doi: 10.1016/j.jjcc.2009.12.014
110. Manzano-Fernandez S, Cambronero F, Caro-Martínez C et al. (2012) Mild kidney disease as a risk factor for major bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary stenting. *Thromb Haemost* 107(1): 51–58. doi: 10.1160/TH11-08-0524
111. Kersting S, Grumann T, Hummel J et al. (2012) Impact of Chronic Kidney Disease on Long-term Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention With Drug-eluting or Bare-metal Stents. *Critical Pathways in Cardiology* 11(3): 152–159. doi: 10.1097/HPC.0b013e31825d267a
112. Manzano-Fernandez S, Marin F, Pastor-Perez FJ et al. (2009) Impact of chronic kidney disease on major bleeding complications and mortality in patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary stenting. *Chest* 135(4): 983–990. doi: 10.1378/chest.08-1425
113. Puurunen M, Kiviniemi T, Nammas W et al. (2014) Impact of anaemia on clinical outcome in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the AFCAS registry. *BMJ Open* 4(5): e004700. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004700
114. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T et al. (2008) Diagnostische herzkatheteruntersuchung (Diagnostic heart catheterization). *Clin Res Cardiol* 97(8): 475–512. doi: 10.1007/s00392-008-0686-1
115. Möckel M, Bahr F, Leuner C et al. (2002) Empfehlungen zur Prophylaxe der durch Röntgen-Kontrastmittel (RKM) induzierten Nephropathie. *Z Kardiol* 91(9): 719–726. doi: 10.1007/s00392-002-0865-4
116. Schächinger V, Nef H, Achenbach S et al. (2015) Leitlinie zum Einrichten und Betreiben von Herzkatheterlaboren und Hybridoperationssälen/Hybridlaboren. *Kardiologie* 9(1): 89–123. doi: 10.1007/s12181-014-0631-7

117. Barbanti M, Latib A, SgROI C et al. (2014) Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis: results from a large multicentre Italian research project. *EuroIntervention* 10(1): 133–140. doi: 10.4244/EIJV10I1A20
118. Barbash IM, Ben-Dor I, Dvir D et al. (2012) Incidence and predictors of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement. *Am. Heart J.* 163(6): 1031–1036. doi: 10.1016/j.ahj.2012.01.009
119. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J et al. (2009) Acute Kidney Injury During Warfarin Therapy Associated With Obstructive Tubular Red Blood Cell Casts: A Report of 9 Cases. *American Journal of Kidney Diseases* 54(6): 1121–1126. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024
120. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH et al. (2011) Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 80(2): 181–189. doi: 10.1038/ki.2011.44
121. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA et al. (2011) Warfarin-Related Nephropathy Modeled by Nephron Reduction and Excessive Anticoagulation. *Journal of the American Society of Nephrology* 22(10): 1856–1862. doi: 10.1681/ASN.2010101110
122. Brodsky SV, Collins M, Park E et al. (2010) Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 115(2): c142-6. doi: 10.1159/000312877
123. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF et al. (2009) Kidney Function Influences Warfarin Responsiveness and Hemorrhagic Complications. *Journal of the American Society of Nephrology* 20(4): 912–921. doi: 10.1681/ASN.2008070802
124. Lim, Andy K. H., Campbell DA (2013) Haematuria and acute kidney injury in elderly patients admitted to hospital with supratherapeutic warfarin anticoagulation. *Int Urol Nephrol* 45(2): 561–570. doi: 10.1007/s11255-012-0364-0
125. Baillargeon J, Holmes HM, Lin Y et al. (2012) Concurrent Use of Warfarin and Antibiotics and the Risk of Bleeding in Older Adults. *The American Journal of Medicine* 125(2): 183–189. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.014

126. Glasheen JJ, Fugit RV, Prochazka AV (2005) The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. *J Gen Intern Med* 20(7): 653–656. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0136.x
127. Ozcan A, Ware K, Calomeni E et al. (2012) 5/6 nephrectomy as a validated rat model mimicking human warfarin-related nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 35(4): 356–364. doi: 10.1159/000337918
128. Ryan M, Ware K, Qamri Z et al. (2014) Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 29(12): 2228–2234. doi: 10.1093/ndt/gft380
129. Kapoor KG, Bekaii-Saab T (2008) Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J* 38(4): 281–283. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01646.x
130. Moll S, Huffman J (2004) Cholesterol emboli associated with warfarin treatment. *Am. J. Hematol.* 77(2): 194–195. doi: 10.1002/ajh.20210
131. Yanagita M (2004) Gas6, warfarin, and kidney diseases. *Clin. Exp. Nephrol.* 8(4): 304–309. doi: 10.1007/s10157-004-0305-z
132. Donzé J, Rodondi N, Waeber G et al. (2012) Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *The American Journal of Medicine* 125(11): 1095–1102. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.005
133. Wang Y, Bajorek B (2014) Safe use of antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation: consideration of risk assessment tools to support decision-making. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 5(1): 21–37. doi: 10.1177/2042098613506592
134. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. (2006) Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am. Heart J.* 151(3): 713–719. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017
135. Eikelboom JW, Hankey, MBBS GJ, Bode C (2011) Secondary Stroke Prevention in AF: Impact and Burden on Practice and Healthcare Systems. http://www.medscape.org/viewarticle/750257_transcript. Accessed 09 Jul 2016
136. Mickley F, Hofmann J, Hobohm M (2011) Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern im Alter. *Ärzteblatt Sachsen* 9/2011 22(9): 494–498

137. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138(5): 1093–1100. doi: 10.1378/chest.10-0134
138. Steg PG, Huber K, Andreotti F et al. (2011) Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 32(15): 1854–1864. doi: 10.1093/eurheartj/ehr204
139. McKeown L (2011) BARC: New Bleeding Definitions Aim to Standardize Trial Endpoints. <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=106496>. Accessed 18 Apr 2015
140. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL et al. (2011) Bleeding Academic Research Consortium consensus report: the Food and Drug Administration perspective. *Circulation* 123(23): 2664–2665. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032433
141. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. (2011) Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 123(23): 2736–2747. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
142. Adlbrecht C, Lang IM (2012) Klinische Studien/Klinische Praxis: Einheitliche Blutungsdefinition zur besseren Vergleichbarkeit des Blutungsrisikos im akuten Koronarsyndrom unter Adenosindiphosphat-Rezeptor- (P2Y12-) Inhibition. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 19(1-2): 24–26
143. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. (2001) Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke. *JAMA* 285(22): 2864–2870. doi: 10.1001/jama.285.22.2864
144. Enomoto Y, Iijima R, Tokue M et al. (2014) Bleeding risk with triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and drug-eluting stents. *Cardiovasc Interv Ther* 29(3): 193–199. doi: 10.1007/s12928-013-0234-4
145. Breithardt G Newsletter Kompetenznetz Vorhofflimmern: ESC Kongress: AFNET Register-Ergebnisse zum Schlaganfallrisiko vorgestellt. <http://www.kompetenznetz->

vorhofflammern.de/sites/default/files/dateien/seiten/newsletter5-2013_1.pdf.

Accessed 18 Apr 2015

146. Gülber V Gastroenterologische Notfälle und Leitsymptome: Kap.8 Gastrointestinale Blutung. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel_08_gi_blutung.pdf. Accessed 13 Apr 2015
147. Manoukian SV, Feit F, Mehran R et al. (2007) Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 49(12): 1362–1368. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.027
148. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS et al. (2006) A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 47(4): 809–816. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.060
149. Moscucci M (2003) Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal* 24(20): 1815–1823. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00485-8
150. Hill SR, Carless PA, Henry DA et al. (2002) Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD002042. doi: 10.1002/14651858.CD002042
151. Sung JJY, Lau JYW, Ching JYL et al. (2010) Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 152(1): 1–9. doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00179
152. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA et al. (2004) Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 292(13): 1555–1562. doi: 10.1001/jama.292.13.1555
153. Vecchis R de, Cantatrione C, Mazzei D (2016) Clinical Relevance of Anticoagulation and Dual Antiplatelet Therapy to the Outcomes of Patients With Atrial Fibrillation and Recent Percutaneous Coronary Intervention With Stent. *J Clin Med Res* 8(2): 153–161. doi: 10.14740/jocmr2443w
154. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC et al. (2008) The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac

- events and percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 51(7): 701–707. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.034
155. Gessner C (2015) Stent plus Arrhythmie gleich Tripletherapie: Dreifache Blutverdünnung gilt als Standard bei bestimmten Patientenkollektiven. Doch die hämorrhagischen Komplikationen sind nicht zu leugnen. Neue Therapiekonzepte im Überblick. <http://www.medical-tribune.de/medizin/fokus-medicin/artikeldetail/stent-plus-arrhythmie-gleich-tripletherapie.html>. Accessed 20 Apr 2015
156. Sarafoff N (2014) Triple Therapie (Antikoagulation und duale Plättchenhemmung) - Welche Strategie wählen wir? http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-l/download/inhalt/aktuelles/veranstaltungen/141112_Sarafoff_Triple-Therapie.pdf. Accessed 20 Apr 2015
157. Wille H (2012) Update Kardiologie: Ticagrelor und Co - welchen Aggregationshemmer wann einsetzen. http://www.hausaerzteverband-bremen.de/uploads/media/Aggregationshemmer_BHAET_11-2012_Wille.pdf. Accessed 19 Apr 2015
158. Becker-Brüser W (2011) Neu auf dem Markt: Ticagrelor (Brilique) bei akutem Koronarsyndrom. *arznei-telegramm* 42(1): 1–3
159. Maxwell YL (2014) ISAR-TRIPLE: No Advantage for Short- vs. Long-term Triple Therapy After DES Implantation. <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=126411>. Accessed 21 Apr 2015
160. Fiedler KA, Byrne RA, Schulz S et al. (2014) Rationale and design of The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Testing of a six-week versus a six-month clopidogrel treatment Regimen In Patients with concomitant aspirin and oral anticoagulant therapy following drug-Eluting stenting (ISAR-TRIPLE) study. *Am. Heart J.* 167(4): 459-465.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.01.005
161. Fiedler K, Maeng M, Mehilli J Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation (ISAR-TRIPLE Trial). http://clinicaltrialresults.org/Slides/TCT%202014/Sarafoff_ISARTRIPLE.pdf. Accessed 21 Apr 2015
162. Janssen Scientific Affairs, LLC (2015) A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban (JNJ39039039; BAY-59-7939) and One of Oral Vitamin K Antagonist

in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01830543>. Accessed 20 Apr 2015

163. Boehringer Ingelheim (2014) Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (REDUAL-PCI). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164864>.

Accessed 15 May 2015

164. Sambola A (2010) Anticoagulation in Stent Intervention (MUSICA-2).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01141153?term=musica2&rank=1>.

Accessed 21 Apr 2015

165. Sambola A, Montoro JB, Del Blanco BG et al. (2013) Dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulation plus dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and low-to-moderate thromboembolic risk undergoing coronary stenting: design of the MUSICA-2 randomized trial. *Am. Heart J.* 166(4): 669–675. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.028

166. Genshan Ma (2014) Safety of "Ticagrelor+ Warfarin" in Comparison With "Clopidogrel+Aspirin+Warfarin".

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02206815?term=pci+anticoagulation&rank=23>. Accessed 21 Apr 2015

167. Lu W, Chen L, Wang Y et al. (2015) Rationale and design of MANJUSRI trial: a randomized, open-label, active-controlled multicenter study to evaluate the safety of combined therapy with ticagrelor and warfarin in AF subjects after PCI-eS. *Contemp Clin Trials* 40: 166–171. doi: 10.1016/j.cct.2014.12.002

168. Berg Jt (2014) Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (POPular-TAVI).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02247128?term=prasugrel+atrial+fibrillation&rank=3>. Accessed 21 Apr 2015

169. Nijenhuis VJ, Bennaghmouch N, van Kuijk J et al. (2015) Antithrombotic treatment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Thromb Haemost* 113(4): 674–685. doi: 10.1160/TH14-10-0821

7. Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfohlene antithrombotische Therapie bei VHF-Patienten nach Stentimplantation [12]	16
Tabelle 2: Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse und Blutungskomplikationen [12]	17
Tabelle 3: Empfehlungen zur Medikation und Stentimplantation in Abhängigkeit vom Risikoprofil [4]	17
Tabelle 4: HAS-BLED-Score [52]	23
Tabelle 5: HEMORR2HAGES-Score [135]	23
Tabelle 6: BARC-Score [138]	24
Tabelle 7: CHADS2- und CHA2DS2-VASc-Score [52]	25
Tabelle 8: Verteilung verschiedener Begleiterkrankungen bei den Patienten mit bzw. ohne TT	33
Tabelle 9: Überblick über kardiale und nicht kardiale Komplikationen während des gesamten Beobachtungszeitraums	34
Tabelle 10: Prädiktoren für Majorblutungen	38
Tabelle 11: Prädiktoren für Nierenfunktionsverschlechterung	42

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Therapieformen	30
Abbildung 2: Häufigkeit der angeordneten Therapieregimes bei Pat. mit prinzipieller Indikation für eine TT	31
Abbildung 3: Häufigkeit der verwendeten Therapieformen bei Pat., bei denen man sich vor Entlassung gegen eine TT entschlossen hat	31
Abbildung 4: Blutungsereignisse (MB) bei Patienten mit bzw. ohne TT	35
Abbildung 5: Verteilung der Majorblutungen	36
Abbildung 6: Anzahl und relative Häufigkeit der Blutungen unter TT bei verschiedenen Medikamentenkombinationen	37
Abbildung 7: Mikrohämaturie bei Patienten mit bzw. ohne TT	38
Abbildung 8: Relative Häufigkeit einer Mikrohämaturie unter verschiedenen Medikamentenkombinationen	39
Abbildung 9: Veränderung des Kreatininwertes im Verlauf mit bzw. ohne TT	40
Abbildung 10: Veränderung der GFR im Verlauf mit bzw. ohne TT	40
Abbildung 11: Veränderung des Cystatin C-Wertes im Verlauf mit bzw. ohne TT	41
Abbildung 12: Verteilung der Nierenfunktionsänderung im Verlauf (delta Untersuchung 1 (Baseline) – Untersuchung 2 (4 Wochen) unter TT)	41
Abbildung 13: Nierenfunktion und INR während TT (1-Monats-Follow-up)	43
Abbildung 14: Veränderung der Nierenfunktion (Kreatinin, GFR und Cystatin C) abhängig vom INR-Wert während TT (Veränderung zwischen Untersuchung 1 und Untersuchung 2)	44
Abbildung 15: Darstellung der möglichen Zusammenhänge zwischen Blutungen und Mortalität [138]	46

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom, acute coronary syndrome
ADP	Adenosin-Diphosphat
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Angina Pectoris
ARN	anticoagulant-related nephropathy
ASS	Acetylsalicylsäure
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMS	bare metal stent
CKD / CNI	chronic kidney disease / chronische Niereninsuffizienz
DAPT	dual antiplatelet therapy
DES	drug eluting stent
DM	Diabetes mellitus
Echo	Echokardiografie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
HKU	Herzkatheter-Untersuchung
HRST	Herzrhythmusstörungen
INR	international normalized ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LE	Lungenembolie
LV / LA Thrombus	linksventrikulärer / linksatrialer Thrombus
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck, left ventricular end diastolic pressure
MACEs	major adverse cardiac events
MB	Major-Blutung
MI	Myokardinfarkt
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen

NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Hebung, Non-ST-elevation myocardial infarction
OAK	orale Antikoagulation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI(-S)	percutaneous coronary intervention (with stent implantation)
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RKM	Röntgenkontrastmittel
SAPT	single antiplatelet therapy
SC	Serumkreatinin
SR	Sinusrhythmus
STEMI	ST-Hebungsinfarkt, ST-elevation myocardial infarction
TAPT	triple antiplatelet therapy (mit Cilostazol)
TAVI	transvaskuläre Transkatheter-Aortenklappenimplantation, Transcatheter Aortic Valve Implantation
TBVT	tiefe Beinvenenthrombose
TIA	transitorische ischämische Attacke
TLR	target lesion revascularisation
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
TT = TRIPLE	triple therapy
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
WRN	warfarin-related nephropathy
Z.n.	Zustand nach

7.4 Fragebögen

7.4.1 Untersuchung 1

Stand: 18.02.2015 geändert: 16.06.2014 Stammdatenetikett	<h2 style="margin: 0;">TRIPLE</h2> <h3 style="margin: 0;">Untersuchung 1</h3>	Patienten-ID _____ Fall-Nr: _____ Datum _____ Therapiegruppe bei Entlassung <input type="checkbox"/> TRIPLE [3] Medi-Code: _____ <input type="checkbox"/> Dual [2] _____ <input type="checkbox"/> Mono [1] _____ <input type="checkbox"/> keine Th. [0]																		
TRIPLE-Dauer geplant: _____ (d); DUAL geplant _____ (d), MONO lebenslang <input type="checkbox"/> [1] tatsächliche Therapiedauer: TRIPLE _____ Tage DUAL lebenslang <input type="checkbox"/> [2] (gesamter Beobachtungszeitraum) Dual _____ Tage Mono _____ Tage Wirkstoff/-e (siehe FoUp: [2]-[10])																				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Telefonnummer des Patienten</td> <td style="width: 50%;">Geschlecht <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> m</td> </tr> <tr> <td>Name Hausarzt</td> <td>Telefonnummer</td> </tr> <tr> <td>Straße Hausnummer</td> <td>PLZ Wohnort</td> </tr> </table>			Telefonnummer des Patienten	Geschlecht <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> m	Name Hausarzt	Telefonnummer	Straße Hausnummer	PLZ Wohnort												
Telefonnummer des Patienten	Geschlecht <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> m																			
Name Hausarzt	Telefonnummer																			
Straße Hausnummer	PLZ Wohnort																			
Blutproben vorhanden: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein retrospektive Beobachtung: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja																				
Heparin – intermediär <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja → <input type="checkbox"/> niedermolekulares Heparin <input type="checkbox"/> unfractioniertes Heparin																				
<h4>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</h4> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Größe _____, _____ [m]</td> <td style="width: 50%;">Gewicht _____ [kg]</td> </tr> <tr> <td>Arterielle Hypertonie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>RR Aufnahme _____ / _____ [mmHg]</td> </tr> <tr> <td>Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>Erstdiagnose _____ Insulin <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja → seit _____</td> </tr> <tr> <td>Hyperlipidämie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>Erstdiagnose _____ PTA <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> </tr> <tr> <td>pAVK <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>Anzahl/Tag: _____</td> </tr> <tr> <td>Rauchen aktuell <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____ PY</td> </tr> <tr> <td>Rauchen früher <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alkohol <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td></td> </tr> <tr> <td>KHK in Familienanamnese <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>z.B. Herzinfarkt, koronare Bypässe, PTCA, plötzlicher Herztod ≤ 65 Jahre</td> </tr> </table>			Größe _____, _____ [m]	Gewicht _____ [kg]	Arterielle Hypertonie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	RR Aufnahme _____ / _____ [mmHg]	Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Erstdiagnose _____ Insulin <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja → seit _____	Hyperlipidämie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Erstdiagnose _____ PTA <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	pAVK <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Anzahl/Tag: _____	Rauchen aktuell <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____ PY	Rauchen früher <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		Alkohol <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		KHK in Familienanamnese <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	z.B. Herzinfarkt, koronare Bypässe, PTCA, plötzlicher Herztod ≤ 65 Jahre
Größe _____, _____ [m]	Gewicht _____ [kg]																			
Arterielle Hypertonie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	RR Aufnahme _____ / _____ [mmHg]																			
Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Erstdiagnose _____ Insulin <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja → seit _____																			
Hyperlipidämie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Erstdiagnose _____ PTA <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja																			
pAVK <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Anzahl/Tag: _____																			
Rauchen aktuell <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____ PY																			
Rauchen früher <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja																				
Alkohol <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja																				
KHK in Familienanamnese <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	z.B. Herzinfarkt, koronare Bypässe, PTCA, plötzlicher Herztod ≤ 65 Jahre																			
<h4>Anamnese und klinische Angaben</h4> <p><input type="checkbox"/> keine Blutverdünnung [0] <input type="checkbox"/> Mono[1] Therapie initial <input type="checkbox"/> Dual [2] <input type="checkbox"/> Triple [3] Medikamentencode: _____</p>																				
Indikation für Marcumar <input type="checkbox"/> Thrombose/LE <input type="checkbox"/> LV-Aneurysma <input type="checkbox"/> Thrombus <input type="checkbox"/> Septumdefekt <input type="checkbox"/> Vorhofflimmern <input type="checkbox"/> Herzklappenprothese → <input type="checkbox"/> Mitralklappe <input type="checkbox"/> Aortenklappe																				
<h4>Grund für stationäre Aufnahme</h4> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Akutes Koronarsyndrom <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja →</td> <td style="width: 50%;"> <input type="checkbox"/> instabile AP <input type="checkbox"/> NSTEMI <input type="checkbox"/> STEMI </td> </tr> <tr> <td>Akut dekompensierte Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Elektiv <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td></td> </tr> </table>			Akutes Koronarsyndrom <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja →	<input type="checkbox"/> instabile AP <input type="checkbox"/> NSTEMI <input type="checkbox"/> STEMI	Akut dekompensierte Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		Elektiv <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja													
Akutes Koronarsyndrom <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja →	<input type="checkbox"/> instabile AP <input type="checkbox"/> NSTEMI <input type="checkbox"/> STEMI																			
Akut dekompensierte Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja																				
Elektiv <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja																				

7. Anhang

Code	Therapie	CODE	
0	kein Antithrombotikum	18	ASS+Dabigatran+Clopidogrel
1	Marcumar+ASS+Clopidogrel	19	ASS+Prasugrel+Heparin
2	Marcumar+ASS	20	ASS+Prasugrel+Marcumar
3	Clopidogrel+ASS	21	Heparin mono
4	Clopidogrel+Marcumar		
5	Marcumar mono		
6	ASS mono		
7	Clopidogrel mono		
8	unbelegt (Ersatzcodierung)		
9	Dabigatran+ASS		
10	Dabigatran mono		
11	Ticagrelor mono		
12	Rivaroxaban mono		
13	ASS+Clopidogrel+Rivaroxaban		
14	ASS+Rivaroxaban		
15	ASS+Prasugrel+Dabigatran		
16	ASS+Dabigatran+Marcumar		
17	Dabigatran+Marcumar		

Stand : 17.04.2014

Vorerkrankungen – Voruntersuchungen		Erstereignis (Jahr), weitere Ereignisse	Behandelndes Krankenhaus			
Erkrankung						
DCM	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	_____	_____	_____	_____
HCM	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	_____	_____	_____	_____
Herzinfarkt	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	_____	_____	_____	_____
ACVB	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	_____	_____	_____	_____
PTCA/Stent	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	_____	_____	_____	_____
Schlaganfall	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	_____	_____	_____	_____
TIA	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	_____	_____	_____	_____
Klappenvitien	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	_____	_____	_____	_____
Offenes Foramen ovale	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	_____	_____	_____	_____
Herzrhythmusstörungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	_____	_____	_____	_____
Dyspnoe (chron.)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja					
Chronische Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	→ NYHA	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
Stabile AP	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	→ CCS	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
EF-Echo aktuell	_____ %	<input type="checkbox"/> normal (>55%) [1]	<input type="checkbox"/> mittelgradig reduziert (35-45%) [3]			
EF-Echo-Datum	_____	<input type="checkbox"/> leicht reduziert (45-55%) [2]	<input type="checkbox"/> höhergradig reduziert (< 35%) [4]			

Blutungsanamnese		
Blutungen jemals	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> <u>weiss nicht</u>
Major-Blutungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> <u>weiss nicht</u>
Gelenkeinblutungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Intrakranielle Blutungen</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Blutungen mit konsekutiver Hospitalisierung</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Blutungen mit Transfusion	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Transfusion	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Retroperitoneale Blutungen</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Minor-Blutungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> <u>weiss nicht</u>
Hämatome	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Petechien</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Nasenbluten/Hämoptysen/ Zahnfleischbluten	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Teerstuhl/GI-Blutung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Intraokulare Blutungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Hämaturie</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<p>CHA₂DS₂-VASc-Score: ____</p> <p><u>HAS-BLED-Score</u>: ____</p>		
Blutungen aktuell	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> <u>weiss nicht</u>
Major-Blutungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> <u>weiss nicht</u>
Gelenkeinblutungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Intrakranielle Blutungen</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Blutungen mit konsekutiver Hospitalisierung</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Blutungen mit Transfusion	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Transfusion	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Retroperitoneale Blutungen</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Minor-Blutungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> <u>weiss nicht</u>
Hämatome	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Petechien</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Nasenbluten/Hämoptysen/ Zahnfleischbluten	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Teerstuhl/GI-Blutung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Intraokulare Blutungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Hämaturie</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja

Aktuelle Herzkatheter-Untersuchung HK Datum: ____/____/____

Film-Nummer: _____/_____

Grunderkrankung: 1 2 3 -Gefäßerkrankung

Aktuell:

Signifikante KHK (> 50 %)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Anzahl Gefäße	Hauptstamm- <u>Stenose</u> (≥ 30 %)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Plaques mit <u>Lumeneinengung</u> < 50 %	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	} ① } ② } ③	<u>Bypass/ Bypässe</u>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Ausschluss KHK	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		<u>Stents</u>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
EF-HK	_____ %			
DCM	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja			

Therapie:

Therapie-Art	<input type="checkbox"/> PTCA→	<input type="checkbox"/> BMS	<input type="checkbox"/> TAVI <u>transfemoral</u>
		<input type="checkbox"/> DES	<input type="checkbox"/> TAVI apikal
		<input type="checkbox"/> bioresorbierbarer <u>Stent</u>	
		<input type="checkbox"/> DEB	
		<input type="checkbox"/> <u>Dilatation</u>	

Therapiertes Gefäß/e:

Nativgefäß	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<u>gestentetes</u> Gefäß	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Bypassgefäß	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja

Länge des längsten Stents: _____ mm Durchmesser: _____ mm

Stent/s
Anzahl der gesetzten Stents: _____

Medikamentöse Therapieform bei Entlassung	Medikamentencode: _____
<input type="checkbox"/> keine Blutverdünnung [0]	
<input type="checkbox"/> Mono[1]	
<input type="checkbox"/> Dual [2]	
<input type="checkbox"/> Triple [3]	

Medikation

Eingangsmedikation: nein ja Siehe Medikamentenplan (→Stammdaten)

Kriterien für duale Therapie oder für Triple-Therapie		
Alter: _____ [Jahren]	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Leberzirrhose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Nierenerkrankung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Hämorrhagische Diathese</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
		<u>thrombozytär</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
		<u>plasmatisch</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
		<u>vaskulär</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
		Spezifiziert _____
Anämie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Gastrointestinale Blutung</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
		<u>Magenulcus</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
		<u>Angiodysplasie</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
		Polypen <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
		<u>Divertikulose</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
		<u>Kolon-CA</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
		<u>Colitis</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Hirnblutung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Tumorerkrankungen <u>ausser Colon-CA</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Schwindel	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Transplantat	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>Carotisstenose</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Unverträglichkeit bzgl. des antithrombotischen Medikaments	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
<u>V.a. Medikamenteninteraktion</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Erneute Konversion in Sinusrhythmus	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja (oder nein, weil kein VHF <u>vorbestand</u>)
Nicht-organische Gründe		<ul style="list-style-type: none"> * Geplante OP [1] * Sturzneigung [2] * Patientenwille [3] * Mentale Dysfunktion [4] * <u>Compliance</u> [5] * Patient vor Entscheidung verstorben [6]

7.4.2 Untersuchung 2

Stand: 18.02.2015

Stammdatenetikett

Patienten-ID _____
 Fall-Nr: _____
 Datum _____

TRIPLE

Untersuchung 2

Therapiegruppe
 (zum Zeitpunkt der Befragung)

- TRIPLE [3]
 Dual [2]
 Mono [1] keine Blutverdünnung [0]

Telefonnummer des Patienten	Geschlecht	<input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> m
Name Hausarzt	Telefonnummer		
Straße Hausnummer	PLZ Wohnort		

Blutproben vorhanden: ja nein retrospektive Beobachtung: nein ja

Kardiovaskuläre Risikofaktoren neu

Größe _____, _____ [m] Gewicht _____ [kg]

Arterielle Hypertonie nein ja RR Aufnahme _____ / _____ [mmHg]

Diabetes mellitus nein ja Erstdiagnose _____ Insulin nein ja → seit _____

Hyperlipidämie nein ja

pAVK nein ja Erstdiagnose _____ PTA nein ja

Rauchen aktuell nein ja Anzahl/Tag: _____

Alkohol nein ja

KHK in Familienanamnese nein ja z.B. Herzinfarkt, koronare Bypässe, PTCA, plötzlicher Herztod ≤ 65 Jahre

Blutungsanamnese neu Blutung neu: nein ja **BARC-SCORE: _____**

Major-Blutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Minor-Blutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Gelenkeinblutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Hämatome	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Intrakranielle Blutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Petechien	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Blutungen mit konsekutiver Hospitalisierung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Nasenbluten/Hämoptysen/ Zahnfleischbluten	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Blutungen mit Transfusion	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Teerstuhl/GI-Blutung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Transfusion	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Intraokulare Blutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Retroperitoneale Blutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Hämaturie	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Okkulte Blutungen mit Hb-Abfall > 2 g/dl	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		

Indikation für Marcumar

Neue Indikation für Marcumar seit Erstbesuch nein ja

Indikation für Marcumar

Thrombose /LE LV-Aneurysma
 Thrombus Septumdefekt
 Vorhofflimmern
 Herzklappenprothese → Mitralklappe Aortenklappe

Neuereignisse seit Erst-Untersuchung nein ja weiss nicht

Notaufnahme/Notarztbesuch nein ja Datum: _____ Ort: _____
 Grund: Blutung [1] anderes [2]

Stationäre Aufnahme nein ja Datum: _____ Ort: _____
 Grund: Blutung [1] anderes [2] → _____

Kardiale Ereignisse nein ja

stabile Angina pectoris nein ja Datum: _____

Akute Herzinsuffizienz nein ja Datum: _____

akutes Koronarsyndrom nein ja

 Instabile AP nein ja Datum: _____ Ort: _____

 NSTEMI nein ja Datum: _____ Ort: _____

 STEMI nein ja Datum: _____ Ort: _____

Klappenvitium nein ja Datum: _____ Ort: _____

Herzrhythmusstörungen
ausser VHF nein ja Datum: _____ Ort: _____

DCM nein ja Datum: _____

HCM nein ja Datum: _____

EF-Echo _____ % normal (>55%) [1] mittelgradig reduziert (35-45%) [3]
 leicht reduziert (45-55%) [2] höhergradig reduziert < 35% [4]

Non-kardiale Ereignisse nein ja

TIA nein ja Datum: _____

Schlaganfall nein ja Datum: _____

Tiefe Beinvenenthrombose/
 Lungenembolie nein ja Datum: _____

Herzkatheter-Untersuchung <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		
Datum_1: _____	Datum_2: _____	Datum_3: _____
Film-Nr_1: _____/_____	Film-Nr_2: _____/_____	Film-Nr_3: _____/_____
Ort_1: _____	Ort_2: _____	Ort_3: _____
Neue Stenosen <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		
<u>In-Stentstenose Einschlussgefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
<u>Neue Stenose Einschlussgefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
<u>In-Stentstenose Nicht-Einschlussgefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
<u>Stenose in anderem Gefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
EF-HK _____ % Datum: _____		
Intervention <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		
<u>erneute PTCA/Stent Einschlussgefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
<u>erneute PTCA/Stent Nicht-Einschlussgefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
<u>Bypass</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	

Kriterien für duale Therapie oder für Triple-Therapie:

Kriterien-Änderung zum Vorbesuch: nein ja weiss nicht

Alter: _____ [Jahren] nein ja

Leberzirrhose nein ja

Nierenerkrankung nein ja

Hämorrhagische Diathese nein ja

thrombozytär nein ja

plasmatisch nein ja

vaskulär nein ja

Spezifiziert _____

Anämie nein ja

Gastrointestinale Blutung nein ja

Magenulcus nein ja

Angiodysplasie nein ja

Polypen nein ja

Divertikulose nein ja

Kolon-CA nein ja

Colitis nein ja

Hirnblutung nein ja

Tumorerkrankungen ausser Colon-CA nein ja

Schwindel nein ja

Transplantat nein ja

Carotisstenose nein ja

Unverträglichkeit bzgl. des antithrombotischen Medikaments nein ja

V.a. Medikamenteninteraktion nein ja

Erneute Konversion in Sinusrhythmus nein ja

Nicht-organische Gründe nein ja

(oder nein, weil kein VHF vorbestand)

- * Geplante OP [1]
- * Sturzneigung [2]
- * Patientenwille [3]
- * Mentale Dysfunktion [4]
- * Compliance [5]
- * Patient vor Entscheidung verstorben [6]

7.4.3 Untersuchung 3

Stand: 18.02.2015 Stammdatenetikett	TRIPLE Untersuchung 3 Therapiegruppe (zum Zeitpunkt der Befragung)	Patienten-ID _____ Fall-Nr: _____ Datum _____ <input type="checkbox"/> TRIPLE [3] <input type="checkbox"/> Dual [2] <input type="checkbox"/> Mono [1] <input type="checkbox"/> keine Blutverdünnung [0]
Telefonnummer des Patienten _____ Name Hausarzt _____ Straße Hausnummer _____	Geschlecht <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> m Telefonnummer _____ PLZ Wohnort _____	

Blutproben vorhanden: ja nein retrospektive Beobachtung: nein ja

Kardiovaskuläre Risikofaktoren neu

Größe _____, _____ [m] Gewicht _____ [kg]

Arterielle Hypertonie nein ja RR Aufnahme _____ / _____ [mmHg]

Diabetes mellitus nein ja Erstdiagnose _____ Insulin nein ja → seit _____

Hyperlipidämie nein ja

pAVK nein ja Erstdiagnose _____ PTA nein ja

Rauchen aktuell nein ja Anzahl/Tag: _____

Alkohol nein ja

KHK in Familienanamnese nein ja z.B. Herzinfarkt, koronare Bypässe, PTCA, plötzlicher Herztod ≤ 65 Jahre

Blutungsanamnese neu		Blutung neu: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	BARC-SCORE: _____
Major-Blutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Minor-Blutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Gelenkeinblutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Hämatome	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Intrakranielle Blutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Petechien	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Blutungen mit konsekutiver Hospitalisierung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Nasenbluten/Hämoptysen/ Zahnfleischbluten	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Blutungen mit Transfusion	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Teerstuhl/GI-Blutung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Transfusion	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Intraokulare Blutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Retroperitoneale Blutungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Hämaturie	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Okkulte Blutungen mit Hb-Abfall > 2 g/dl	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		

Indikation für Marcumar

Neue Indikation für Marcumar seit Erstbesuch nein ja

Indikation für Marcumar

Thrombose /LE LV-Aneurysma
 Thrombus Septumdefekt
 Vorhofflimmern
 Herzklappenprothese → Mitralklappe Aortenklappe

Neuereignisse seit Erst-Untersuchung nein ja weiss nicht

Notaufnahme/Notarztbesuch nein ja Datum: _____ Ort: _____
 Grund: Blutung [1] anderes [2]

Stationäre Aufnahme nein ja Datum: _____ Ort: _____
 Grund: Blutung [1] anderes [2] → _____

Kardiale Ereignisse nein ja

stabile Angina pectoris nein ja Datum: _____

Akute Herzinsuffizienz nein ja Datum: _____

akutes Koronarsyndrom nein ja

 Instabile AP nein ja Datum: _____ Ort: _____

 NSTEMI nein ja Datum: _____ Ort: _____

 STEMI nein ja Datum: _____ Ort: _____

Klappenvitium nein ja Datum: _____ Ort: _____

Herzrhythmusstörungen ausser VHF nein ja Datum: _____ Ort: _____

DCM nein ja Datum: _____

HCM nein ja Datum: _____

EF-Echo _____ % normal (>55%) [1] mittelgradig reduziert (35-45%) [3]
EF-Datum _____ leicht reduziert (45-55%) [2] höhergrad reduziert (< 35%) [4]

Non-kardiale Ereignisse nein ja

TIA nein ja Datum: _____

Schlaganfall nein ja Datum: _____

Tiefe Beinvenenthrombose/
Lungenembolie nein ja Datum: _____

Herzkatheter-Untersuchung <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		
Datum_1: _____	Datum_2: _____	Datum_3: _____
Film-Nr_1: _____/_____	Film-Nr_2: _____/_____	Film-Nr_3: _____/_____
Ort_1: _____	Ort_2: _____	Ort_3: _____
<hr/>		
Neue Stenosen <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		
<u>In-Stentstenose</u> <u>Einschlussgefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
<u>Neue Stenose</u> <u>Einschlussgefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
<u>In-Stentstenose</u> <u>Nicht-Einschlussgefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
<u>Stenose in anderem Gefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
<hr/>		
EF-HK _____ %	Datum: _____	
<hr/>		
Intervention <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		
erneute <u>PTCA/Stent</u> <u>Einschlussgefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
erneute <u>PTCA/Stent</u> <u>Nicht-Einschlussgefäß</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	
<u>Bypass</u> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum_1: _____	Datum_2: _____
	Datum_3: _____	

Kriterien für duale Therapie oder für Triple-Therapie:

Kriterien-Änderung zum Vorbesuch: nein ja weiss nicht

Alter: _____ [Jahren] nein ja

Leberzirrhose nein ja

Nierenerkrankung nein ja

Hämorrhagische Diathese nein ja

thrombozytär nein ja

plasmatisch nein ja

vaskulär nein ja

Spezifiziert _____

Anämie nein ja

Gastrointestinale Blutung nein ja

Magenulcus nein ja

Angiodysplasie nein ja

Polypen nein ja

Divertikulose nein ja

Kolon-CA nein ja

Colitis nein ja

Hirnblutung nein ja

Tumorerkrankungen ausser Colon-CA nein ja

Schwindel nein ja

Transplantat

Carotisstenose nein ja

Unverträglichkeit bzgl. des antithrombotischen Medikaments nein ja

V.a. Medikamenteninteraktion nein ja

Erneute Konversion in Sinusrhythmus nein ja

Nicht-organische Gründe

(oder nein, weil kein VHF vorbestand)

- * Geplante OP [1]
- * Sturzneigung [2]
- * Patientenwille [3]
- * Mentale Dysfunktion [4]
- * Compliance [5]
- * Patient vor Entscheidung verstorben [6]

Therapieverlauf seit Zweitbesuch:		Codierung	Antithrombotische Therapie
Therapieänderung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			
Geplante Therapieänderung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			
Datum: _____	<input type="checkbox"/> Mono [1]		
Medikamentencode: _____	<input type="checkbox"/> Dual [2]		
	<input type="checkbox"/> TRIPLE [3]		
Datum: _____	<input type="checkbox"/> Mono [1]		
Medikamentencode: _____	<input type="checkbox"/> Dual [2]		
	<input type="checkbox"/> TRIPLE [3]		
Datum: _____	<input type="checkbox"/> Mono [1]		
Medikamentencode: _____	<input type="checkbox"/> Dual [2]		
	<input type="checkbox"/> TRIPLE [3]		

Medikation					
Medikamenteneinnahme: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja					
Präparat	Dosis	morgens	mittags	abends-	nachts
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					

7.5 Liste der bestimmten Laborwerte

Variablenname	Definition	Besonderheit
Quick	Quick in %	
INR	INR	
PTT	partielle Thromboplastinzeit in sec.	
Thrombinzeit	Thrombinzeit in sec.	
Leuko	Leukozytenanzahl pro pl	
Ery	Erythrozytenanzahl pro pl	
Hb	Hämoglobin in g/dl	
Hkt	Hämatokrit in %	
MCV	mittleres korpuskulares Volumen in fl	
MCH	mittleres korpuskulares Gewicht in pg	
MCHC	mittlere korpuskulare Konzentration in g/dl	
Ery_Streu	Erythrozytenstrebereite in fl	
Ery_Streu_VK	Erythrozytenstrebereite in %	
Thrombo	Thrombozyten Anzahl pro nl	
MTV	mittleres Thrombozytenvolumen in fl	
Thrombo_Streu	Thrombozytenstrebereite in fl	
Natrium	Natrium aus Serum in mmol/l	
Kalium	Kalium aus Serum in mmol/l	
Phosphat	Phosphat aus Serum in mmol/l	
Krea	Kreatinin aus Serum in mg/dl	
Glucose	Glucose aus Serum in mg/dl	
HbA1c_%	HbA1c in % nach NGSP	nur Untersuchung 1 und 3
HbA1c_	HbA1c in mmol/mol nach IFCC	nur Untersuchung 1 und 3
Harnstoff	Harnstoff aus Serum in mg/dl	
GFR	GFR nach MDRD in ml/min/1,73 qm	
Cystatin	Cystatin C aus Serum in mg/l	
CHE	CHE aus Serum in U/l	
Bili_ges	Bilirubin gesamt aus Serum in mg/dl	
Bili_dir	Bilirubin direkt aus Serum in mg/dl	
Bili_indir	Bilirubin indirekt aus Serum in mg/dl	
Eiweiss	Gesamt-Eiweiß aus Serum in g/l	
Albumin	Albumin aus Serum in g/l	
CRP	CRP aus Serum in mg/l	
LDH	LDH aus Serum in U/l	
GOT	GOT aus Serum in U/l	
GPT	GPT aus Serum in U/l	

7. Anhang

CK	CK aus Serum in U/l	
CHOL	Cholesterin aus Serum in mg/dl	
HDL	HDL-Cholesterin aus Serum in mg/dl	
Non_HDL	Non-HDL-Cholesterin aus Serum in mg/dl	
LDL	LDL-Cholesterin aus Serum in mg/dl	
TSH	TSH basal aus Serum in mU/l	
Krea_U	Kreatinin aus Urin in mg/dl	
Albumin_U	Albumin im Urin in mg/l	
Albumin_Krea_U	Albumin im Urin in mg/g Krea	
Protein_U	Eiweiß im Urin in mg/Liter	
Protein_Krea_U	Eiweiß im Urin in mg/g Krea	
Eiweiss_U	Eiweiß aus Urin in mg/dl	
Leuko_U	Leukozyten im Urin in Anzahl in μ l	
Ery_U	Erythrozyten im Urin in μ l	
Bili_U	Bilirubin im Urin	
Urobili_U	Urobilinogen im Urin in mg/dl	
Hb_U	Hämoglobin im Urin	
Keton_U	Ketone Urin in mg/dl	
Nitrit_U	Nitrit im Urin	
pH_U	pH-Wert im Urin	
Glucose_U	Glucose im Urin in mg/dl	
Gewicht_U	spezifisches Gewicht des Urin in g/ml	
Farbe_U	Urinfarbe	
Klarheit_U	Urinklarheit	
Ery_Sed_U	Erythrozyten im Urinsediment	
Leuko_Sed_U	Leukozyten im Urinsediment	
Rundepithel_Sed_U	Rundepithelien im Urinsediment	
Plattenepithel_Sed_U	Plattenepithelien im Urinsediment	
Hefe_Sed_U	Hefezellen im Urinsediment	
Tricho_Sed_U	Trichomonaden im Urinsediment	
Bakterien_Sed_U	Bakterien im Urinsediment	
Zylinder_U	Harnzylinder im Urin	
Kristalle_U	Kristalle im Urin	
ADP	Impedanz-Aggregometrie: ADP-Test in U	nur Untersuchung 2
ASPI	Impedanz-Aggregometrie: ASPI-Test in U	nur Untersuchung 2
TRAP	Impedanz-Aggregometrie: TRAP-Test in U	nur Untersuchung 2

7.6 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Marcus Fischer für die Überlassung des Themas, für die kompetente Betreuung und die wertvollen zielführenden Hinweise während des Entstehens dieser Arbeit sowie für die statistische Auswertung und die Korrektur.

Außerdem danke ich Herrn PD Dr. Daniele Camboni für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Lars Maier sowie seinem Vorgänger Herrn Prof. Dr. Günter Riegger, die es mir ermöglichten, an ihrer Klinik diese Dissertation zu verfassen.

Frau Ingrid Lugauer danke ich für die großartige Unterstützung bei allen kleinen und auch größeren Problemen, die während der Patientenrekrutierung und der Datenerhebung immer wieder auftauchten.

Herzlichen Dank auch an Frau Dr. Ute Hubauer für die vielen unermüdlichen fachlichen Diskussionen, die unsere Fragebögen optimierten sowie für die gewissenhafte Betreuung der Datenbank.

Meinen Mitdoktoranden, vor allem Lucas Velleuer, Rafael Vorreiter und Bettina Greiler, danke ich für die gute kollegiale Zusammenarbeit sowie für die positive Arbeitsatmosphäre, die so manchen langen anstrengenden Arbeitstag etwas auflockerte.

Danken möchte ich auch Herrn Georg Gebhardt sowie den Arzthelferinnen und Krankenschwestern und -pflegern der kardiologischen Ambulanz und der Stationen 17, 18 und 19 für die Hilfe bei der Gewinnung von Laborproben.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern und meiner Schwester Birgit für die liebevolle moralische Unterstützung und die große Geduld während meines gesamten Studiums sowie insbesondere während der Entstehung dieser Arbeit.

7.7 Eigenständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Freyung, im Juni 2016

Karin Drachsler

7.8 Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in dieser endgültigen Version der Dissertation nicht veröffentlicht.