

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

**Prasugrel versus Ticagrelor nach
ST-Hebungs-Myokardinfarkt:
Resultate des Düsseldorfer STEMI-Registers
(2009-2015)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Milad Golabkesh
2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Univ.-Prof. Dr. med. Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. med. Rana

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. rer. nat. Kojda

Meinen Eltern gewidmet.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Dimitroulis, D., Golabkesh, M., Naguib, D., Knoop, B., Dannenberg, L., Helten, C., Pöhl, M., Jung, C., Kelm, M., Zeus, T., Polzin, A., *Safety and efficacy in Prasugrel vs. Ticagrelor treated ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients*. J Cardiovasc Pharmacol, 2018. **72**(4): p. 186-190.

Zusammenfassung

Inzwischen sind die neuen P2Y12-Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor gegenüber Clopidogrel bevorzugt indiziert zur Sekundärprävention ischämischer Ereignisse bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI). In dieser retrospektiven Registeranalyse wurden STEMI-Patienten unter Ticagrelor-Therapie mit STEMI-Patienten unter Prasugrel-Therapie hinsichtlich des klinischen Outcomes verglichen.

318 Patienten wurden in dieser monozentrischen Studie erfasst. Nach 12 Monaten erfolgte eine ambulante Nachuntersuchung. Innerhalb dieses Zeitraums erhielten die Patienten eine duale Plättchenhemmung mit Aspirin und Ticagrelor oder Aspirin und Prasugrel. Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen (MACCE: Tod, Reinfarkt, Schlaganfall, ungeplante Reintervention) sowie Blutungsereignisse wurden während des Krankenhausaufenthaltes und des Follow-ups registriert.

Bei Ticagrelor-Patienten traten 35 MACCE auf. Dabei bestand kein Unterschied zu Prasugrel-Patienten (24 Ereignisse, HR 1.24, 95% KI 0.79-2.09; log-rank p-Wert = 0.41). Blutungen (*major and minor*) wurden in der Ticagrelor-Gruppe häufiger detektiert als in der Prasugrel-Gruppe (17 vs. 5 Patienten, *Hazardrate* [HR] 2.85, 95% Konfidenzintervall [KI] 1.2-6.6; log-rank p-Wert = **0.01**). Dieser Zusammenhang blieb nach Adjustierung möglicher Einflussfaktoren (Alter, Diabetes, Zugangsweg, Nierenfunktion) erhalten (Exp[B]: 3.01; p=0.043). Prasugrel-Patienten waren im Durchschnitt deutlich jünger als Ticagrelor-Patienten (Ticagrelor 63±12 Jahre vs. Prasugrel 57±10; p<**0.0001**). Ansonsten waren die Baseline-Charakteristika der Patienten in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass im *Follow-up* mehr Blutungen in der Ticagrelor-Gruppe auftraten. Das signifikant erhöhte Blutungsrisiko stellte sich unabhängig von Alter, Zugangsweg, Diabetes und Nierenfunktion dar.

Summary

Prasugrel and ticagrelor are recommended over clopidogrel in patients with STEMI. In this registry analysis we compared the efficacy and safety of ticagrelor and prasugrel P2Y12 inhibition in ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients.

We included 318 patients in this single-center analysis. 12 months follow-up was conducted during ambulatory care at our department. Patients were on dual antiplatelet therapy with aspirin and ticagrelor or prasugrel during the follow-up period. Prescription of prasugrel or ticagrelor respectively was according to the preference of the treating physician. Major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE; death, myocardial infarction [MI], stroke, unplanned reintervention) and TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) bleeding events (major/minor) were registered during hospitalization and follow-up.

TIMI bleeding events were more frequent in ticagrelor treated patients (17 vs. 5 patients, hazard ratio [HR] 2.85, 95% confidence interval [CI] 1.2-6.6; log-rank p-value = 0.01). Prasugrel treated patients were significantly younger (ticagrelor 63±12 years vs. prasugrel 57±10; p<0.0001). Besides, patient characteristics were similar in both groups. Multivariate analysis revealed that ticagrelor medication was independently associated with elevated bleeding risk after adjustment for age, PCI (*percutaneous coronary intervention*) approach (femoral vs. radial), diabetes mellitus and kidney function (Exp[B]: 3.01; p=0.043). In ticagrelor treated patients, 35 MACCE were detected. There was no difference as compared to prasugrel treated patients (24 events, HR 1.24, 95% CI 0.79-2.09; log-rank p-value = 0.41).

As a conclusion, TIMI bleeding events were more frequent in ticagrelor treated STEMI patients during 12 months follow-up. There were no differences in MACCE events between groups in this registry analysis.

Abkürzungsverzeichnis

μIU/mL	mikro-internationale Einheiten pro Milliliter
ACB	aortokoronarer Bypass
ACE	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT-1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BMS	<i>bare metal stent</i>
BVS	<i>Bioresorbable Vascular Scaffold</i>
CI	<i>confidence interval</i>
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-Myokardtyp
COX	Cyclooxygenase
CPU	<i>Chest pain unit</i>
CYP	Cytochrom P
DES	<i>drug-eluting stent</i>
DTAH	duale Thrombozytenaggregationshemmung
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
G-DRG	<i>German Diagnosis related Groups</i>

g/dL	Gramm pro Deziliter
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GP	Glykoprotein
HIT II	Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II
HR	<i>Hazardrate / Hazard-Ratio</i>
hs-cTnI	hochsensitives kardiales Troponin I
hs-cTnT	hochsensitives kardiales Troponin T
HTPR	<i>high on-treatment platelet reactivity</i>
i.v.	intravenös
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MACCE	<i>major adverse cardiac and cerebrovascular events</i>
mg	Milligramm
mg/d	Milligramm pro Tag
mg/dL	Milligramm pro Deziliter
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
mg/kg/h	Milligramm pro Kilogramm pro Stunde
mL/min	Milliliter pro Minute
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mV	Millivolt
ng/L	Nanogramm pro Liter

NMH	niedermolekulares Heparin
NNH	<i>number needed to harm</i>
NO	Stickstoffmonoxid
Non-TLR	<i>non-target lesion reintervention</i>
Non-TVR	<i>non-target vessel reintervention</i>
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCI	perkutane Koronarintervention / <i>percutaneous coronary intervention</i>
PLATO	<i>Platelet Inhibition and Patient Outcomes</i>
PTCA	perkutane transluminale Koronarangiografie
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt / <i>ST-elevation myocardial infarction</i>
TIA	transitorische ischämische Attacke
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TLR	<i>target lesion reintervention</i>
Triton-TIMI	<i>Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TSH	Thyreoidea-stimulierendes-Hormon
TX A ₂	Thromboxan A ₂
U/L	Einheiten pro Liter
UFH	unfraktioniertes Heparin
vWF	von-Willebrand-Faktor

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Inhaltsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 ST-Hebungsinfarkt - Pathophysiologie, Diagnostik und Klinik.....	2
1.2.1 Pathophysiologie.....	2
1.2.2 Labordiagnostik	2
1.2.3 EKG-Diagnostik	2
1.2.4 Klinik	3
1.3 Therapie des ST-Hebungsinfarktes	4
1.3.1 Akuttherapie.....	4
1.3.2 Reperfusion- Drei Therapiestrategien.....	5
1.4 Periprozedurale Tripletherapie - Antithrombotische Therapie	8
1.4.1 Primäre Hämostase	9
1.4.2 Acetylsalicylsäure	12
1.4.3 Parenterale Antikoagulation- Periprozedurale Antikoagulation bei STEMI ..	14
1.4.4 P2Y12-Rezeptor-Antagonisten	15
1.4.5 GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten.....	20
1.5 Langzeittherapie - Nachsorge.....	20
1.6 Ziele der Arbeit	21
2 Material und Methoden.....	22
2.1 Grundlegendes.....	22
2.2 Ablauf der Datenerfassung.....	22
2.2.1 Patientenrekrutierung.....	22
2.2.2 Das "STEMI-Register"	22
2.2.3 Vom "STEMI-Register" zum Studienkollektiv	25
2.2.4 Statistische Analysen	26
2.2.5 Ethikvotum.....	26
3 Ergebnisse	27
3.1 <i>Baseline</i> -Charakteristika	27
3.1.1 Patientendaten	27
3.1.2 Weitere Aspekte der Krankenvorgeschichte.....	30
3.2 Aufnahmelabor.....	32
3.2.1 Hämoglobin.....	32

3.2.2	Kreatinin	32
3.2.3	Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH)	33
3.2.4	Hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnT)	33
3.2.5	Creatinkinase (CK)	33
3.2.6	Creatinkinase-Myokardtyp (CK-MB).....	33
3.3	Studien-Endpunkte	34
3.3.1	MACCE - Primärer Endpunkt	34
3.3.2	Sekundäre Endpunkte	35
4	Diskussion.....	39
4.1	<i>Baseline</i> -Charakteristika - Studienkollektiv & Patientengruppen	39
4.1.1	Patientendaten	39
4.1.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	41
4.1.3	Krankenvorgeschichte.....	41
4.2	Aufnahmelabor.....	43
4.3	Auswertung des primären Studien-Endpunktes: MACCE.....	43
4.4	Auswertung der sekundären Studien-Endpunkte	48
4.4.1	MACCE-Komponenten	48
4.4.2	TIMI-Blutungsereignisse	52
4.5	Studienlimitationen	55
4.6	Schlussfolgerungen & Ausblick.....	56
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	58

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Laut dem Statistischen Bundesamt starben im Jahre 2015 bundesweit 49.210 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt. Betrachtet man die 10 häufigsten Todesursachen insgesamt, so nimmt der akute Myokardinfarkt nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit die zweite Stelle ein. Folglich sind die numerisch häufigsten Sterbefälle auf Herz- und Kreislaufkrankungen zurückzuführen [1]. Aufgrund der hohen Relevanz für unsere Bevölkerung gilt es als verpflichtende Aufgabe, die wissenschaftliche Forschung in diesem Themengebiet fortzuführen und weiter auszubauen.

Nach dem Einsetzen der infarkttypischen Symptome erreichen Patienten meist via Rettungswagen und Notarzt die *Chest Pain Unit* (CPU) eines Krankenhauses. Die Diagnostik des Infarktes besteht aus dem Schreiben eines EKGs (Elektrokardiogramm), der Abnahme myokardinfarktspezifischer Enzyme und der transthorakalen Echokardiographie. Nach Abschluss der Diagnostik wird dann zwischen den Diagnosen ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und der instabilen Angina Pectoris unterschieden. Diese drei klinischen Entitäten werden als Akutes Koronarsyndrom, abgekürzt ACS, zusammengefasst. Anschließend erfolgt zur weiteren Diagnostik und ggf. Therapie die Koronarangiographie und ggf. Koronarangioplastie [2, 3].

Da im Rahmen der Dissertation Patienten mit stattgehabtem STEMI untersucht wurden, fokussieren sich folgende Erläuterungen auf das Krankheitsbild des ST-Hebungsinfarktes. Systematisch bauen die Ausführungen der Einleitung auf den Schwerpunkt der Dissertation auf: Nach Vorstellung des Krankheitsbildes des ST-Hebungsinfarktes folgt eine intensive Auseinandersetzung mit der antithrombozytären Medikation. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf die beiden P2Y₁₂-Inhibitoren Ticagrelor und Prasugrel - die zentralen Medikamente, welche in unserer retrospektiven Studie verglichen wurden.

1.2 ST-Hebungsinfarkt - Pathophysiologie, Diagnostik und Klinik

1.2.1 Pathophysiologie

Die Mehrzahl der ST-Hebungsinfarkte entsteht auf Grundlage einer zuvor bestehenden koronaren Herzkrankheit (KHK). Die zugrundeliegende Pathophysiologie des STEMI beinhaltet die Ruptur atherosklerotischer Plaques innerhalb der Koronararterien [4, 5]. Entgegen der früheren Überlegung, eine progredient stenosierende Plaque führe zum Infarktgeschehen, geht man nach heutigem Kenntnisstand davon aus, dass die Mehrzahl fulminanter Myokardinfarkte durch eine Ruptur einer zuvor nicht okkludierenden, sogenannten "instabilen Plaque", ausgelöst wird [4]. Der Organismus antwortet darauf mit einer überschießenden, Thrombozyten-getriggerten Reaktion. Hierbei kommt es in der atherosklerotisch veränderten Engstelle zur Bildung eines Thrombus; in diesem Zusammenhang spricht man auch von einer "Koronarthrombose" [6, 7]. Die so ausgelöste Koronarobstruktion resultiert in einer myokardialen Minderperfusion [8]. Im Falle des STEMI handelt es sich um einen kompletten Verschluss eines Koronargefäßes, also um einen transmuralen Infarkt [9]. Folge der Myokardischämie ist eine irreversible Koagulationsnekrose der Kardiomyozyten im poststenotischen Gebiet [8].

1.2.2 Labordiagnostik

Korrelat des Untergangs von Herzmuskelgewebe ist die Freisetzung myokardinfarktspezifischer "Herzenzyme", welche im Blut diagnostisch nachgewiesen werden können: Der bedeutendste Akutmarker ist das kardiale Troponin, welches aus den Untereinheiten T, I oder C besteht. Hervorzuheben sind hier aufgrund ihrer Spezifität im Herzmuskel das hochsensitive kardiale Troponin T sowie I, kurz hs-cTnT bzw. hs-cTnI. Das hs-cTnT ist ca. 3-4 Stunden nach Einsetzen der Infarktsymptome nachweisbar [10, 11]. Die weniger spezifischen Indikatoren einer myokardialen Schädigung Kreatinkinase und Myoglobin werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht weiter aufgeführt [12]. Allerdings spielen die erwähnten Biomarker im *Setting* des eindeutigen STEMI keine diagnostische Rolle, da das Warten auf die Laborwerte eine zeitnahe Myokardrevaskularisation verzögern würde [13, 14].

1.2.3 EKG-Diagnostik

Im EKG ist das Akutstadium des ST-Hebungsinfarktes charakterisiert durch ST-Streckenhebungen in mindestens zwei benachbarten Ableitungen. Ein weiteres Kriterium für das

Vorliegen eines STEMI ist der Linksschenkelblock: Unabhängig davon, ob dieser vorbekannt ist, indiziert der klinische Verdacht auf eine Myokardischämie in Kombination mit dem Vorhandensein eines Linksschenkelblocks ein STEMI-analoges Management. Die "Sgarbossa-Kriterien" können weiterhin als Entscheidungshilfe zugezogen werden. Die aktuellen Leitlinien sehen zudem einen Rechtsschenkelblock mit persistierender Ischämie-Symptomatik ebenfalls als STEMI-Äquivalent [14, 15]. Gemessen wird die Hebung anhand des J-Punktes. Bei Männern mit einem Alter von unter 40 Jahren sind Hebungen $\geq 0,25$ mV, bei Männern über 40 Jahre 0,2 mV bzw. bei Frauen Hebungen von $\geq 0,1$ mV in allen Ableitungen außer V_2 und V_3 (dort $\geq 0,15$ mV) typisch [14, 16, 17]. Im Rahmen des STEMI erfolgt die Hebung typischerweise aus dem absteigenden R. Kurz nachweisbar im Initialstadium des Infarktes ist außerdem ein sogenanntes "Erstickungs-T" [9, 18]. Hierbei handelt es sich um eine stark positive, schmale T-Welle als Ausdruck der Myokardischämie. Anhand der betroffenen Ableitungen lässt sich auf die Lokalisation des Infarktes zurückschließen, dabei kommt es häufig zur Beteiligung mehrerer topografischer Abschnitte des Herzens am Infarktgeschehen: Ein Vorderwandinfarkt manifestiert sich durch elektrokardiografische Veränderungen in den Brustwandableitungen V_1 - V_6 , ein inferiorer (diaphragmaler) Hinterwandinfarkt in den Ableitungen II, III und aVF und ein Lateralinfarkt in den Ableitungen I, aVL, V_5 und V_6 [19]. Ein strikt posteriorer Infarkt lässt sich nicht anhand direkter EKG-Zeichen diagnostizieren; vielmehr findet man reziproke ST-Strecken-Senkungen in den dem Infarktareal abgewandten Ableitungen [16]. Bei Verdacht auf einen posterioren Infarkt empfehlen die Leitlinien die erweiterte Ableitung der posterioren Elektroden V_7 - V_9 [14]. Diese indirekten EKG-Veränderungen können grundsätzlich bei ST-Hebungsinfarkten jeglicher Lokalisation auftreten. Isoliert rechtsventrikuläre Infarkte sind in den Ableitungen III sowie den rechtspräkordialen erweiterten Ableitungen sichtbar [20].

1.2.4 Klinik

Typisch für ein Akutes Koronarsyndrom ist ein plötzlich einsetzender, über 20 Minuten andauernder retrosternaler Thoraxschmerz; häufig begleitet von vegetativer Symptomatik wie Übelkeit und kalter Schweiß. Je nach Verlaufsform sind Dyspnoe, Schock (Hypotonie und Tachykardie) und Unruhe bedeutsame Begleitsymptome [21]. Charakteristisch für inferiore Hinterwandinfarkte sind epigastrische Abdominalschmerzen. Besonderes Augenmerk sollte auf "atypische" Symptome gelegt werden: Aufgrund der Polyneuropathie verspüren Diabetiker oftmals keine Brustschmerzen, weshalb die Arbeitsdiagnose Myokardinfarkt übersehen werden kann. Frauen stellen ebenfalls eine diagnostische Risikopopulation dar: Nicht selten imponiert hier ein Myokardinfarkt mit rein vegetativer Symptomatik ohne

dem Lehrbuchsymptom "akuter Brustschmerz" [8, 16].

Zusammenfassend ist der STEMI also durch folgende Trias charakterisiert:

- über 20 Minuten andauernde Infarktsymptomatik
- spezifische EKG-Veränderungen
- positives Troponin

1.3 Therapie des ST-Hebungsinfarktes

1.3.1 Akuttherapie

Bei einem Akuten Koronarsyndrom ist die zeitnahe Einleitung entsprechender Erstmaßnahmen von immenser Bedeutung, gar prognosebestimmend: Gemäß des kardiologischen Leitsatzes "*Time is muscle*" zählt jede Minute bei der Durchführung der Therapie zum Schutz des Herzgewebes vor irreversiblen Nekrosen und folglich zu gravierenden Folgeschäden [22]. Zu den notfallmedizinischen Maßnahmen zählen:

- die Oberkörperhochlagerung um ca. 30°
- das Legen mindestens eines Gefäßzugangs als Grundlage jeglicher intravenösen (i.v.) Medikation,
- das Schreiben eines EKGs, idealerweise eines 12-Kanal-EKG, ggf. erweiterte Ableitungen [14, 16],
- das Monitoring der Vitalparameter Blutdruck und Puls [16],
- bei Atemnot oder erniedrigter Sauerstoffsättigung die Gabe von Sauerstoff über eine Maske oder eine Nasensonde [14, 16],
- die Analgosedierung mit Morphin i.v. [14, 16],
- ggf. die sublinguale oder i.v. Applikation von Nitraten [14, 16] sowie
- evtl. die Gabe von Betablockern [8, 23].

Die routinemäßige präklinische Applikation von **Sauerstoff** bei STEMI wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Mittlerweile ist die Indikation zur Sauerstoffgabe auf Patienten mit Hypoxämie und Atemnot beschränkt. Definiert ist Hypoxämie als Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO₂) auf unter 60 mmHg bzw. der arteriellen Sauerstoffsättigung

(SaO₂) auf unter 90 % [14]. Laut einer Studie führt die Sauerstoffapplikation bei normoxischen Patienten sogar zu negativen Folgen wie beispielsweise größere Infarkte [14, 24].

Hintergrund der **Morphingabe** ist die so bewirkte Analgosedierung. Die Reduktion des Sympathikotonus bringt außerdem eine Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs mit sich [14].

Nitraten kam bis vor kurzem in der Differentialdiagnostik des Akuten Koronarsyndroms eine besondere Bedeutung zu: Während ein Ansprechen auf Nitrate Hinweis für eine Instabile Angina Pectoris sowie für ein Koronarspasmus ist, spricht eine nitratrefraktäre Schmerzsymptomatik für das Vorliegen eines transmuralen Myokardinfarktes. Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder Angina Pectoris-Symptome bei STEMI stellen Indikationen für die Gabe von Nitraten dar. Über die enzymatische Freisetzung (Ausnahme: Molsidomin) von Stickstoffmonoxid (NO) kommt es zu einer Senkung der Vorlast über eine systemische, auch die Koronararterien betreffende Vasodilatation. Dabei verbessern Nitrate allerdings die Prognose des Myokardinfarktes nicht. Wesentliche Kontraindikation für die Nitratgabe ist ein bestehender Hypotonus [14, 16, 25]. In den aktuellen Leitlinien **distanziert** sich die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) allerdings von der Applikation von Nitraten aus diagnostischen Zwecken [14, 26].

Die hochdosierte i.v. Gabe von **Betablockern** kann im Akutstadium mit einer erhöhten Rate kardiogener Schocks einhergehen. Generell ist demnach akut eine bevorzugt orale Gabe von Betablockern bei hämodynamisch stabilen Niedrigrisiko-Patienten in Erwägung zu ziehen [27]. Die Mortalitätsreduktion der Betablocker-Langzeittherapie im Rahmen der Nachsorge steht dabei außer Frage. Auch hier gilt es, ein besonderes Augenmerk auf die Kontraindikationen der Betablocker-Gabe wie kardiogener Schock, Hypotonie und Bradykardie zu haben [8, 14, 27].

Auf die **antithrombotische** "Triple-Therapie", bestehend aus einem Antikoagulans und dualer Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH), wird in den folgenden Kapiteln ausführlich eingegangen [28].

Nach rascher Durchführung der Erstmaßnahmen ist die unmittelbare Wiedereröffnung des Gefäßes zur Wiederherstellung des Blutflusses indiziert.

1.3.2 Reperfusion- Drei Therapiestrategien

Es kommen prinzipiell drei Strategien zur Reperfusionstherapie des akuten ST-Hebungsinfarktes infrage: Die Koronarangiografie, die Fibrinolyse und die Bypass-Operation.

1.3.2.1 Perkutane Koronarangiografie

Bevorzugte Option ist die **perkutane Koronarintervention (PCI)** mit Stentimplantation (s.u.). Auf schnellstmöglichem Weg sollte die Einweisung des Patienten in ein Zentrum mit Möglichkeit zur primären PCI erfolgen. Dabei sollte die Zeitspanne von der Diagnosestellung bis zur PCI ≤ 60 Minuten betragen. Die sogenannte "*door-to-balloon time*" als Zeitintervall zwischen Klinikankunft und perkutane Koronarangiografie hat an Bedeutung verloren und ist in den Leitlinien nicht mehr aufgeführt [14].

Das Prozedere der **perkutanen transluminalen Koronarangiografie (PTCA)** beginnt mit der lokalen Betäubung der Einstichstelle. Anschließend wird nach der "Seldinger Technik" eine Schleuse in die Arteria femoralis oder Arteria radialis, je nach präferiertem Zugangsweg, eingeführt. Sie dient als Führungsschiene für die Drähte und den Katheter. Als nächstes wird ein aus flexiblem Material bestehender Führungsdraht bis in das Zielgebiet - unter stetiger Durchleuchtung - vorgeschoben. Über den Draht wird zunächst ein Diagnostikkatheter geschoben und darüber mit Kontrastmittel die Koronararterien dargestellt. Sobald die Stenose oder der Verschluss detektiert wird, erfolgt der Wechsel auf einen Führungskatheter. Dieser hat ein wesentlich dickeres Lumen, über das ein Koronardraht durch die Stenose geschoben werden kann. Über diesen Draht als "Wegweiser" wird schließlich ein Katheter mit integriertem, gefalteten Ballon und aufgespanntem Stent vorgebracht. Als Ballon-Angioplastie bezeichnet man den Vorgang der Aufdehnung des Ballons in der Blockade. Die so erreichte Eröffnung der Koronararterie beruht auf der Sprengung des Plaques in die Arterienwand. Simultan zur Ballonexpansion entfaltet sich der Stent (direktes Stenting). Der Stent dient als innerer Stabilisator der nun eröffneten Arterienwand und gewährleistet eine nachhaltige Reperfusion. Das Stenting ist dabei der isolierten Ballon-Angioplastie überlegen. Nach Sicherung des Interventionserfolges durch weitere Durchleuchtung werden Führungsdraht, Ballonkatheter und Schleuse wieder entfernt [2, 29-33]. Folgende, weiterführende Aspekte sind im Rahmen der PCI erwähnenswert: Methode der Wahl stellt nach aktueller Empfehlung der radiale Zugangsweg dar. Grund sind die beim transfemorale Zugang häufiger vorkommenden Blutungsereignisse, welche mit einer erhöhten Mortalität einhergehen [34-36]. Allerdings muss gesagt werden, dass das Outcome bezüglich des präferierten Zugangsweges der Expertise des interventionellen Kardiologen unterliegt; demzufolge ist in vielen Kliniken nach wie vor der transfemorale Zugang Methode der Wahl. Ferner sollte im Zuge der Initialintervention ausschließlich die betroffene Koronararterie behandelt werden. Die prophylaktische interventionelle Sanierung nicht un-

mittelbar infarzierter, jedoch stenosierter Läsionen, wird derzeit untersucht [37]. Indikationen zu einer Mehrgefäß-PCI sind persistierende Ischämie nach PCI der vermeintlich infarzierten Koronararterie, kardiogener Schock in Gegenwart multipler, kritischer Stenosen sowie hochgradig instabile Läsionen mit Rupturgefahr [32].

1.3.2.1.1 Überblick der Stenttypen

Über die Wahl des intrakoronaren Stents herrscht nach wie vor kein eindeutiger Konsens. Prinzipiell, der Übersicht halber verkürzt, unterscheidet man zwei Stenttypen:

- **DES (*drug-eluting stent*):** medikamentenbeschichteter Stent und
- **BMS (*bare metal stent*):** unbeschichteter, aus einfachem Metall bestehender Stent.

Drug-eluting stents sind Stents, welche mit Zytostatika oder Immunsuppressiva beschichtet sind. Die antiproliferative Wirkung verhindert eine überschießende Intimahyperplasie des Gefäßendothels, also eine Überwucherung des freiliegenden Stents vom Endothel. Dieser Schutz vor Überwucherung schützt letztendlich vor einer Restenose. Solange der Stent noch nicht endothelialisiert ist, besteht die Gefahr, dass sich Thrombozyten an den als "Fremdmaterial" erkannten Stent anheften und so eine akute Stent-Thrombose bewirken [38, 39]. Dies erklärt die prolongierte duale Thrombozytenaggregationshemmung nach elektiven Herzkatheter-Interventionen mit DES-Einsatz (Aspirin 100 mg/d + Clopidogrel 75 mg/d für ca. 6 Monate, anschließend lebenslang Aspirin 100 mg/d [2, 40, 41]). Somit ist selbsterklärend, dass eine hohe Compliance seitens des Patienten im Hinblick auf die Plättchenhemmung vorausgesetzt ist. Der aktuellen Studienlage zufolge führt der Einsatz von DES im Rahmen der primären PCI verglichen mit BMS zu einer geringeren Rate reinterventionsbedürftiger Läsionen der Zielgefäße [16, 42]. Dieses Ergebnis lässt sich ebenfalls im konkreten Fall der PCI bei ST-Hebungsinfarkt reproduzieren [43]. Demnach spricht die ESC eine Empfehlung zur Nutzung von DES in allen STEMI-Patienten ohne Kontraindikation für eine verlängerte duale Thrombozytenaggregationshemmung aus [14, 16]. Mittlerweile gibt es DES neuer Generation mit verbessertem und modernisiertem Sicherheitsprofil, welche besonders bei STEMI-Patienten indiziert sind und die Komplikationen der DES erster Generation nicht mehr aufzeigen [44, 45]. Beispiele für immunsupprimierende Substanzen der Stents neuer Generation sind Everolimus, Biolimus A9 und Zotarolimus [32]. Erst-Generations-DES spielen mittlerweile eine untergeordnete Rolle in der Behandlung der KHK [32]. Weiterhin gibt es seit einiger Zeit neuartige, vollständig resorbierbare Stents (*Bioresorbable Vascular Scaffolds*; BVS). Diese Stents weisen jedoch aufgrund ihrer gröberen Beschaffenheit höhere Raten an Stent-Thrombosen auf [46].

Nach elektiven Koronarinterventionen besteht die medizinische Weiterbehandlung in einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung über 1-3 bzw. 6-12 Monate, je nach Blutungsrisiko, mit anschließender lebenslanger Aspirin-Medikation [32]. **Die gerinnungshemmende Medikation bei ST-Hebungsinfarkt ist unabhängig vom Stenttyp; vorgesehen ist eine 12-monatige duale Thrombozytenaggregationshemmung [16].**

1.3.2.2 Fibrinolyse

Falls innerhalb von 120 Minuten nach STEMI-Diagnose die primäre PCI nicht durchgeführt werden kann, sollte eine **Fibrinolyse**, vorzugsweise mit einem fibrinspezifischen Fibrinolytikum, eingeleitet werden. Laut dem aktuellen Notfallalgorithmus wird selbst nach erfolgreicher Fibrinolyse eine zeitnahe Koronarangiografie empfohlen. Im Falle einer frustranen Fibrinolyse ist eine "Rescue"-PCI indiziert [14, 16, 30, 47]. Die Überlegenheit der primären PCI gegenüber der medikamentösen Notfallthrombolyse lässt sich im Wesentlichen über das seltenere Auftreten schwerwiegender Blutungskomplikationen, wie z.B. Schlaganfälle, erklären [48].

1.3.2.3 Bypass-Operation

Eine weitere Möglichkeit der Reperfusion stellt die **aortokoronare Bypass-Operation (ACB)** dar, welche bei STEMI-Patienten mit einer für die PCI ungünstigen Koronararterien-Anatomie bei durchgängiger Koronararterie, mit fehlgeschlagener primärer PCI sowie mit refraktären Symptomen nach PCI bevorzugt indiziert ist [32, 49]. Die Bypass-OP ist ein invasiver kardiochirurgischer Eingriff, welcher unter Stilllegung des Herzens mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine abläuft. Als Bypass-Material wird typischerweise die Vena saphena magna und/oder die Arteria thoracica interna (auch Arteria mammaria interna genannt) verwendet. Nach der Thorakotomie, der Eröffnung des Brustkorbes, folgt die Freilegung und Entnahme der Bypass-Gefäße. Ist die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, wird das Bypass-Gefäß End-zu-Seit hinter der kritischen Läsion der Koronararterie und End-zu-Seit an die Hauptschlagader angenäht [50]. Somit dient der Bypass als Überbrückung der koronaren Engstelle und gewährleistet nun die adäquate Perfusion des Herzens.

1.4 Periprozedurale Tripletherapie - Antithrombotische Therapie

STEMI-Patienten, bei denen eine primäre PCI mit Stentimplantation geplant ist, sollten möglichst früh periprozedural eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetyl-

salicylsäure (ASS) und einem P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten sowie ein parenterales Antikoagulans (Heparin) erhalten. In der Summe kann man also von einer *Tripletherapie* sprechen. Dabei gilt, je früher diese Tripletherapie eingeleitet wird, desto früher ist auch mit dem Eintritt der erwünschten Gerinnungshemmung zu rechnen [14, 16, 32, 51].

Im Folgenden werden die erwähnten Substanzklassen der Reihe nach aufgeschlüsselt. Dabei liegt der Schwerpunkt auf die Wirkweise der P2Y₁₂-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor vor dem Hintergrund des Krankheitsbildes des ST-Hebungsinfarktes. Vorerst jedoch eine kurze Erläuterung der primären Hämostase als Grundlage und Angriffspunkt der im Rahmen der Registeranalyse untersuchten Medikamente.

1.4.1 Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase beschreibt den Vorgang der raschen Blutstillung nach Verletzung des Gefäßendothels. Dies erfolgt unter Bildung eines weißen Thrombus (auch "Blutpfropf"). Eine entscheidende Rolle spielen hierbei die Thrombozyten. Grob lässt sich die primäre Hämostase in zwei Schritte unterteilen, der vaskulären Blutstillung und der thrombozytären Blutstillung [52].

Im Rahmen der vaskulären Blutstillung kommt es zunächst zu einer Vasokonstriktion des verletzten Gefäßes mit dem Ziel der Minderdurchblutung des betroffenen Areals [52].

Die darauffolgende thrombozytäre Blutstillung besteht aus drei Phasen:

1.4.1.1 Thrombozytenadhäsion

Die Verletzung des Gefäßendothels bringt eine Freisetzung subendothelialer Bindegewebskomponenten, im wesentlichen Kollagen, mit sich. Bindeglied für eine Adhäsion der Thrombozyten an das subendotheliale Kollagen stellt das im Blutplasma (mit Faktor VIII komplexiert) zirkulierende Glykoprotein von-Willebrand-Faktor (vWF) dar. Der von-Willebrand-Faktor besitzt eine Kollagen- und eine Thrombozytenbindestelle und schafft somit eine Brücke zwischen Thrombozyt und dem verletzten Areal (siehe Abb. 1). Den vWF-Rezeptor seitens des Thrombozyten bezeichnet man auch als Glykoprotein (GP) Ib-IX-V-Rezeptor-Komplex [52, 53].

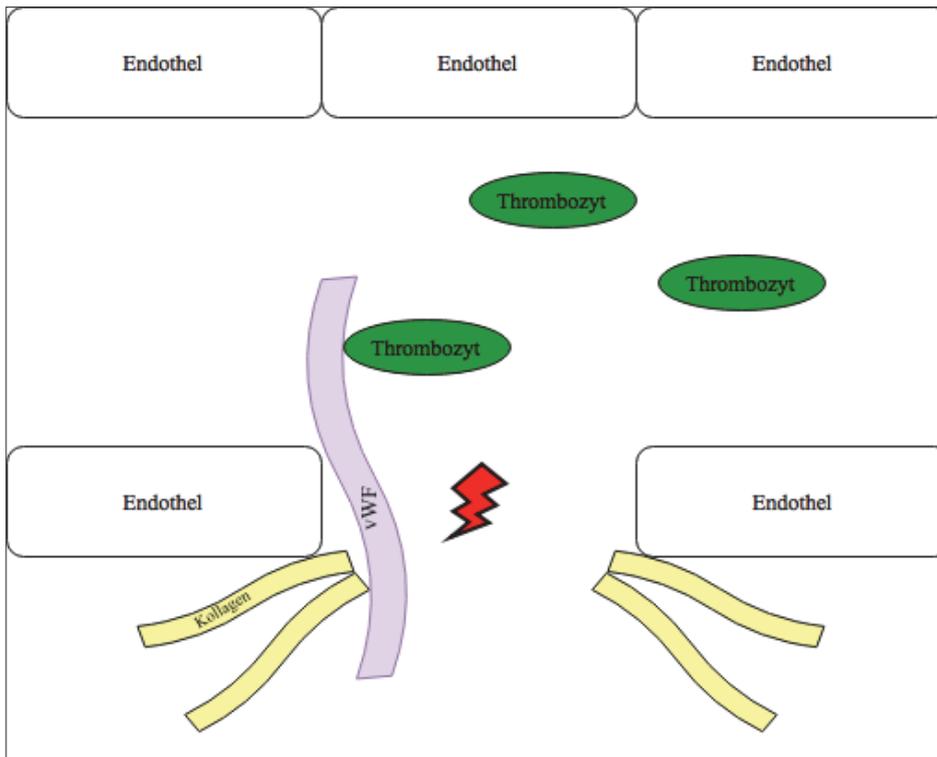


Abb. 1: Schema der Thrombozytenadhäsion

Gefäßwandverletzungen (roter Pfeil) bewirken eine subendotheliale Freisetzung von Kollagen, an welches über den von-Willebrand-Faktor (vWF) Thrombozyten andocken; roter Pfeil = Endothelverletzung.

1.4.1.2 Thrombozytenaktivierung

Der Adhäsion schließt sich die thrombozytäre Freisetzung von Adenosindiphosphat (ADP) an, welches an entsprechenden Rezeptoren weiterer Thrombozyten bindet. Die so aktivierten Thrombozyten verändern sich morphologisch über die Ausbildung von Pseudopodien, darunter versteht man lange Thrombozytenausläufer (siehe Abb. 2). Diese Form begünstigt die darauffolgende Aggregation. Außerdem vermittelt die ADP-Bindung die Cyclooxygenase (COX)-abhängige Synthese des Eicosanoids Thromboxan A_2 , welches vaso-konstriktorische und thrombozytenaggregierende Wirkung besitzt und die Degranulation weiterer Mediatoren bewirkt. Gemäß einer positiven Rückkopplungsreaktion kommt es demnach zu einer weiteren Aktivierung weiterer Thrombozyten [52, 54].

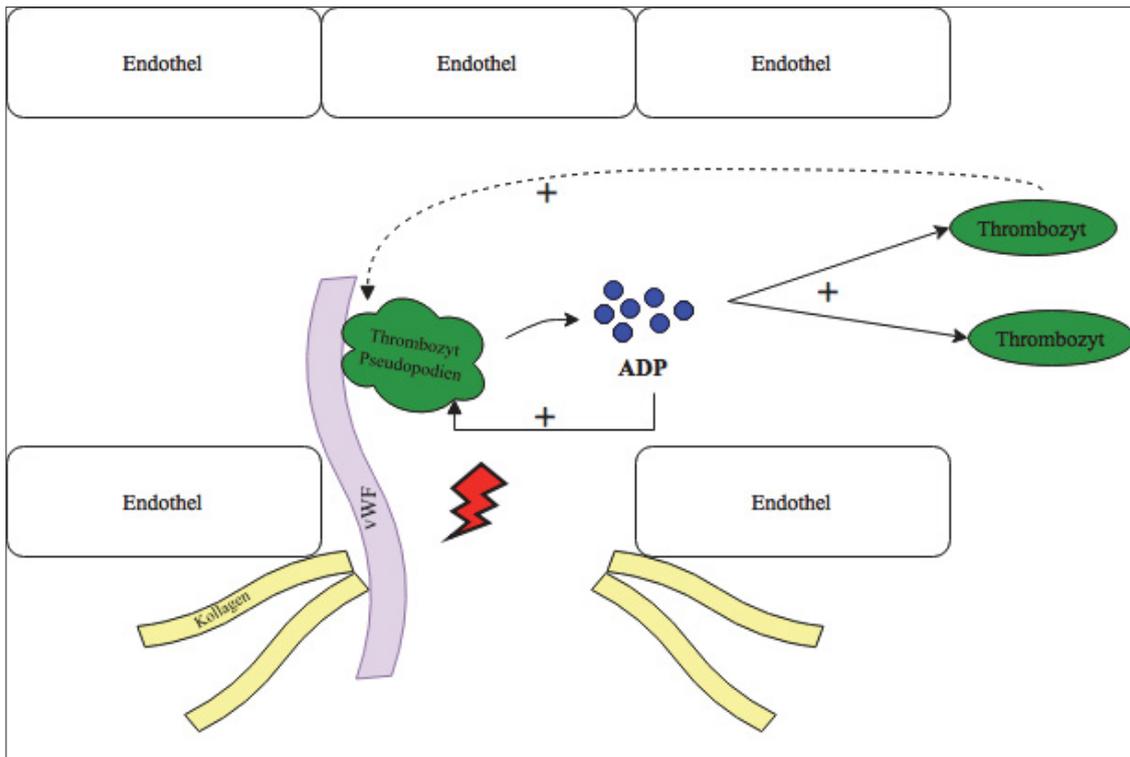


Abb. 2: Schema Thrombozytenaktivierung

Die thrombozytäre Adenosindiphosphat (ADP)- Freisetzung bewirkt die Ausbildung von Pseudopodien, die Thrombozytendegranulation sowie die Aktivierung weiterer Thrombozyten (positive Rückkopplung); vWF = von-Willebrand-Faktor; roter Pfeil = Endothelverletzung.

1.4.1.3 Thrombozytenaggregation

Im aktivierten Zustand exprimieren Thrombozyten den GPIIb/IIIa-Rezeptor, einen Fibrinogen-Rezeptor. Fibrinogen aus dem Blutplasma bindet sich an diesen Rezeptor und es entstehen Thrombozytenaggregate, welche mittels Fibrinogenbrücken miteinander quervernetzt sind (siehe Abb. 3). Der GPIIb/IIIa-Rezeptorkomplex besitzt im Übrigen eine von-Willebrand-Faktor-Bindestelle. Das so entstandene Thrombozytennetzwerk wird als weißer Thrombus bezeichnet [52, 55].

Als klinischer Parameter zur Beurteilung der primären Hämostase eignet sich die Bestimmung der Blutungszeit [56].

Die **sekundäre Hämostase** bezeichnet die plasmatische Gerinnung. Über eine Gerinnungskaskade kommt es letztendlich zur Bildung eines Fibrin-Fasernetzes. Man spricht in diesem Zusammenhang vom roten Thrombus, bzw. Blutgerinnsel [57]. Die plasmatische Gerinnung wird hier nicht weiter ausgeführt.

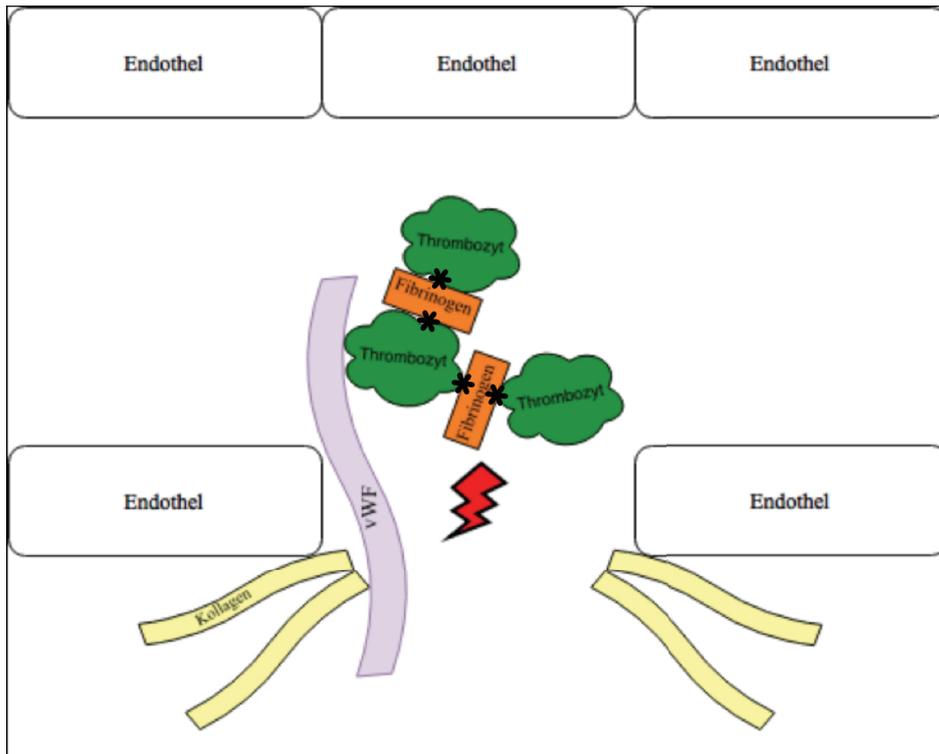


Abb. 3: GPIIb/IIIa-Rezeptor-Komplex

Grundlage der Thrombozytenaggregation ist der Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Rezeptor-Komplex, bestehend aus aktivierten Thrombozyten, welche mittels Fibrinogenbrücken miteinander quervernetzt sind; vWF = von-Willebrand-Faktor; roter Pfeil = Endothelverletzung; schwarze Sterne = GPIIb/IIIa-Rezeptor.

1.4.2 Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure, verkürzt ASS, trägt den von der Bayer-AG geprägten Markennamen Aspirin [58]. Die "International Union of Pure and Applied Chemistry" (IUPAC)-Nomenklatur des Wirkstoffs lautet 2-Acetyloxybenzoesäure. ASS zählt zur Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und besitzt folgende Wirkqualitäten:

- thrombozytenaggregationshemmend [59]
- analgetisch [59]
- antipyretisch & antiphlogistisch [59]

1.4.2.1 Wirkung

Die Wirkweise der Acetylsalicylsäure basiert auf einer irreversiblen, dosisabhängigen Hemmung der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 (s.o.) [59]. COX-1 und COX-2 sind Isoformen, welche die Bildung von Prostaglandin-H₂ aus Arachidonsäure, einem wesentlichen Bestandteil der Phospholipide der Zellmembran, katalysieren. Dies erfolgt in zwei Schritten, bedingt durch die Cyclooxygenase- (1. Schritt) und Peroxidase-Aktivität (2. Schritt) der COX-1 und COX-2 [60]. Der erste Reaktionsschritt kann durch NSAR gehemmt werden. Prostaglandin H₂ ist Ausgangssubstanz für verschiedene Prostaglandine,

Prostaglandin D, E, F und I, sowie Thromboxan A₂ (TX A₂). Im Magen-Darm-Trakt schützen die COX-1 abhängig synthetisierten Prostaglandine E und I die Magenwand durch Förderung der Schleimsekretion. Das von den Thrombozyten synthetisierte Thromboxan A₂ wirkt vasokonstriktorisch, thrombozytenaggregationsfördernd und vermittelt die Degranulation weiterer Mediatoren (s.o.) [59, 61, 62]. Somit hemmt Aspirin den Vorgang der Thrombozytenaktivierung und in der Folge die Thrombozytenaggregation. Eine verringerte Bildung der Prostaglandine führt zum relativen Übergewicht der Leukotriene. Diese vermitteln bronchokonstriktorische Wirkungen und fördern die bronchiale Schleimabsonderung, eine mögliche Nebenwirkung der Acetylsalicylsäure [63]. Da in den Thrombozyten ausschließlich die Cyclooxygenase-1 Isoform vorkommt, vermittelt sie die Thrombozytenaggregation. COX-2 hingegen wird vermehrt bei Entzündungen exprimiert. In geringen Dosen wirkt ASS COX-1-vermittelt antiaggregatorisch, in höheren Dosen zusätzlich COX-2-vermittelt antipyretisch und antiphlogistisch. ASS hemmt die COX-1 stärker als die COX-2, dies erklärt die dosisabhängige Wirkung des Pharmakons [64, 65]. Da Thrombozyten aufgrund ihres fehlenden Zellkerns keine gehemmten COX-1 nachsynthetisieren können, entspricht die Wirkdauer der Acetylsalicylsäure der Lebensdauer der Thrombozyten (8-11 Tage). Somit eignen sich Thrombozytenkonzentrate zur partiellen Aufhebung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung des Aspirins [66].

1.4.2.2 Indikationen

Im Wesentlichen eignet sich Aspirin zur Analgesie leichter bis mittelschwerer Schmerzen und zur Antipyrese. Aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung ist die Gabe von ASS bei ACS, als Reinfarktprophylaxe, im Rahmen der PTCA sowie als Prophylaxe von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und ischämischen Schlaganfällen indiziert [14, 67-69]. Die Rolle des Aspirins zur Primärprävention kolorektaler Karzinome bleibt kontrovers diskutiert [70].

1.4.2.3 STEMI - Periprozedurale Applikation

Im Rahmen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach STEMI wird periprozedural eine orale Applikationsdosis von 150-300 mg Aspirin empfohlen. Dies entspricht in etwa einer intravenösen korrespondierenden Dosis von 75-150 mg. Laut einer aktuellen Studie führt die intravenöse Dosis von 250 oder 500 mg Aspirin verglichen mit einer oralen Dosis von 300 mg zu einer effektiveren Thrombozytenaggregation bei vergleichbarem Blutungsrisiko [14, 71].

1.4.3 Parenterale Antikoagulation- Periprozedurale Antikoagulation bei STEMI

Als Optionen zur parenteralen periprozeduralen Antikoagulation bei STEMI bieten sich folgende Antikoagulantien als Optionen an:

- **unfraktioniertes Heparin (UFH):** 70-100 IE/kg (internationale Einheiten pro Kilogramm) i.v. als Bolus; Klasse-I Level-C Evidenz [14]
- **Enoxaparin als niedermolekulares Heparin (NMH):** 0,5 mg/kg i.v. als Bolus; Klasse-IIa Level-A Evidenz [14]
- **Bivalirudin:** 0,75 mg/kg i.v. als Bolus gefolgt von 1,75mg/kg/h i.v. per Infusion für bis zu 2h nach der Prozedur; Klasse-IIa Level-A Evidenz [14]

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die erwähnten Antikoagulantien lediglich basal pharmakologisch aufgeführt.

1.4.3.1 UFH

Die gerinnungshemmende Wirkung des UFH erklärt sich in der indirekten Hemmung der Endstrecke der plasmatischen Gerinnung (sekundäre Hämostase). Dies erfolgt durch Bindung an Antithrombin III, einem endogen synthetisierten Proteaseinhibitor, welches den Prothrombinasekomplex (bestehend aus den aktivierten Gerinnungsfaktoren Va und Xa sowie Phospholipiden und Calciumionen) und darüber hinaus Thrombin hemmt. Im aktivierten Zustand durch Bindung von Heparin erfolgt die Gerinnungshemmung des Antithrombins um ein Vielfaches stärker [72-74].

Im Vergleich zum NMH ist bei der Therapie mit UFH das Risiko des Auftretens der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) erhöht [75]. Es handelt sich hierbei um eine lebensbedrohliche, immunologisch vermittelte Nebenwirkung des Heparins, bei der Auto-Antikörper gegen Heparin und Plättchenfaktor 4 schwerwiegende Thrombozytopenien zur Folge haben [76].

Die Anwendungsbereiche des UFH sind äußerst vielfältig und beinhalten die Therapie arterieller Embolien, Thromboseprophylaxe, Therapie der tiefen Venenthrombose, der Lungenembolie und des akuten Myokardinfarktes [72]. Hier finden sich Überlappungen mit NMH, auf die jedoch nicht weiter eingegangen werden.

Zum Monitoring der Antikoagulation empfiehlt sich beim UFH die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) [77].

Als *Antidot* eignet sich Protamin [78].

1.4.3.2 NMH

Im Hinblick auf die Wirkung unterscheidet sich NMH von UFH dadurch, dass es im Wesentlichen den Prothrombinasekomplex inaktiviert, kaum jedoch Thrombin. Dies erklärt die langsamer eintretende Antikoagulation bei NMH-Therapie [79].

Neben der geringeren Wahrscheinlichkeit der Auslösung einer HIT II lässt sich die Wirkung des NMH nur partiell durch Protamin antagonisieren [79-81].

Ein wichtiger Vorteil des NMH besteht darin, dass die antikoagulatorische Wirksamkeit nicht überprüft werden muss. In speziellen Situationen bietet sich die Anti-Xa-Aktivität zum Monitoring an [79]. Aufgrund der erheblich besseren Bioverfügbarkeit eignet sich NMH zur subkutanen Applikation [82].

1.4.3.3 Bivalirudin

Bivalirudin zählt zur Gruppe der rekombinanten Hirudine und fungiert als direkter irreversibler Thrombininhibitor [83].

Die aktuellen Leitlinien raten von einer routinemäßigen **post**-prozeduralen Antikoagulation (nach primärer PCI) ab, sofern keine zusätzlichen Indikationen einer Antikoagulation, wie beispielsweise Vorhofflimmern oder die Prophylaxe venöser Thromboembolien, vorliegen [14].

1.4.4 P2Y12-Rezeptor-Antagonisten

P2Y12-Rezeptor-Antagonisten spielen im Rahmen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung eine essentielle Rolle bei der Sekundärprävention ischämischer Ereignisse bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom [2]. P2Y12-Rezeptor-Antagonisten zählen zur Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer. Sie entfalten ihre antithrombotische Wirkung durch Antagonismus am ADP-Rezeptor P2Y12 auf der Thrombozytenoberfläche. Auf diese Weise wird die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung, der entscheidende Schritt der primären Hämostase (s.o.), gehemmt und in der Folge die Thrombozytenaggregation unterbunden [84].

Im Hinblick auf ihre chemische Struktur unterscheidet man grob drei Klassen der ADP-Rezeptor-Antagonisten:

1. Thienopyridin-Derivate: Ticlopidin (1. Generation), **Clopidogrel** (2. Generation), **Prasugrel** (3. Generation) [85, 86]
2. Cyclopentyltriazolopyrimidine: **Ticagrelor** [87]

3. Nicht-Thienopyridin-Adenosintriphosphat (ATP)-Analoga: Cangrelor [88]

Traditionellerweise unterteilt man die ADP-Rezeptor-Antagonisten vereinfacht in alte und neue P2Y₁₂-Inhibitoren, wobei Prasugrel, Ticagrelor und Cangrelor zu den neuen Inhibitoren zählen [89].

Von der Anwendung von Ticlopidin wird mittlerweile aufgrund des ungünstigen Nutzen-Nebenwirkung-Profiles (Neutropenie, aplastische Anämie, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, gastrointestinale Nebenwirkungen) abgeraten [90]. Dementsprechend wird auf Ticlopidin weiter nicht eingegangen. Ebenfalls ist die Ausführung des neuen, intravenösen P2Y₁₂-Inhibitor Cangrelor nicht Bestandteil der Dissertation.

1.4.4.1 *Timing* - Periprozedurale P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten-Applikation bei STEMI

Bezüglich der möglichst frühen präklinischen Gabe der P2Y₁₂-Inhibitoren gibt es noch keine eindeutige Evidenz. Die prähospitalen Ticagrelor-Gaben haben laut der "ATLANTIC"-Studie keinen positiven Einfluss auf die koronare Reperfusion vor der PCI [91]. Dennoch wird, basierend auf Erfahrungen, eine zeitnahe Applikation empfohlen [14].

1.4.4.2 Clopidogrel

Bis vor kurzem galt das orale Thienopyridin zweiter Generation Clopidogrel als Goldstandard der P2Y₁₂-Inhibition [92]. Aufgrund optimiertem Sicherheitsprofil und besserer Verträglichkeit löste Clopidogrel zur Jahrtausendwende die Vorgängersubstanz Ticlopidin ab und wurde neuer Therapiestandard der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (in Kombination mit Aspirin) [90]. Seitdem stand Clopidogrel im Blickpunkt zahlreicher Studien, die dazu beitrugen, dass der ADP-Rezeptor-Antagonist als gut erforschtes Medikament etabliert wurde [90, 93, 94].

1.4.4.2.1 **Nachteil: Clopidogrel-Resistenz**

Ein essentielles Problem ist die bei einigen Patienten auftretende Clopidogrel-Resistenz [95-97]. Eine Ursache der Variabilität der Clopidogrel-Wirkung ist genetischer Natur: Bei sogenannten *Nonrespondern* liegt ein Funktionsverlust des Gens Cytochrom P450 (CYP)-2C19 vor. Es kodiert das Enzym Cytochrom P-450-2C19 (=CYP2C19), welches die inaktive Vorstufe des *Prodrugs* Clopidogrel in den aktiven Wirkstoff überführt [98, 99]. Weitere Faktoren für die interindividuell unterschiedliche antithrombozytäre Clopidogrel-Wirkung sind Arzneimittelinteraktionen (Protonenpumpeninhibitoren werden ebenfalls über CYP2C19 abgebaut; bei gleichzeitiger Gabe kommt es zu verminderten Plasmaspiegeln des aktiven Clopidogrel-Wirkstoffes) sowie patientenbezogene Komorbiditäten [100, 101].

Diese sogenannte Thrombozytenreaktivität (*high on-treatment platelet reactivity*; HTPR) bei *Nonrespondern* korreliert mit schlechterem klinischen *Outcome* nach ACS und PCI [102-105].

1.4.4.2.2 Paradigmenwechsel: Die neuen P2Y12-Inhibitoren

So intensiviert sich in den letzten Jahren die Forschung und Entwicklung der neuen P2Y12-Inhibitoren, welche eine potentere und verlässlichere thrombozytenaggregationshemmende Wirkung besitzen. Vor dem Hintergrund des ACS kommt es unter den neuen P2Y12-Inhibitoren zu weniger ischämischen Ereignissen [106, 107]. Dementsprechend wird die Gabe von Clopidogrel nicht mehr zur routinemäßigen periprozeduralen Therapie bei STEMI-Patienten empfohlen. Zu Situationen, in denen Clopidogrel indiziert ist, zählen eine fehlende Verfügbarkeit der neuen P2Y12-Inhibitoren sowie Kontraindikationen gegen die Gabe der neuen P2Y12-Inhibitoren [14]. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine periprozedurale Ladedosis von 600 mg oral, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 75 mg/Tag [14].

Die Bindung an den P2Y12-Rezeptor erfolgt **irreversibel** über eine Disulfidbrücke; demzufolge entspricht die Wirkdauer des Thienopyridins der Lebensdauer der Thrombozyten (ca. 7 Tage) [108-110]. Diese Eigenschaft stellt aufgrund des verlängerten Blutungsrisikos nach Absetzen einen Nachteil bei bevorstehenden Operationen dar [111].

1.4.4.2.3 Kontraindikationen

Zu den Kontraindikationen zählen Überempfindlichkeit, Organläsionen mit Blutungsneigung, eine schwere Leberinsuffizienz sowie hämorrhagische Diathesen [112].

1.4.4.3 Prasugrel

Das orale Thienopyridin-Derivat dritter Generation Prasugrel ist ebenfalls ein *Prodrug*. Es wird vom Cytochrom-P450-System in die aktive, thrombozyteninhibitorische Form R-138727 metabolisiert [113]. CYP2C19 (siehe Clopidogrel) hat bei der Aktivierung von Prasugrel nur geringe Relevanz; vielmehr sind hier Hydroxyesterasen sowie andere CYP-Enzyme, insbesondere CYP3A4, essentiell [114]. Die P2Y12-Inhibition erfolgt, analog zu Clopidogrel, ebenfalls **irreversibel** [110, 115]. Pharmakokinetisch und pharmakodynamisch unterscheidet sich Prasugrel im Wesentlichen von Clopidogrel in

- einer 10 -bis 100-fach potenteren ADP-Rezeptor-abhängigen Thrombozytenaggregationshemmung und damit auch verlängerten Blutungszeit [113, 116, 117],

- einem schnelleren Wirkeintritt bei ebenso langer Wirkdauer, bedingt durch die schnellere Bildung des aktiven Metaboliten [113, 118, 119],
- einem im Falle eines Cytochrom-Polymorphismus unbeeinflussten Wirklevel des aktiven Prasugrel-Metaboliten [120] sowie
- einer verringerten interindividuellen Variabilität der Prasugrel-Wirkung (*Nonresponder*) [121].

Mit Bezug auf die Meilensteinstudie des Thienopyridins Prasugrel schlechthin, "TRITON-TIMI 38", führt die Prasugrel-Therapie zu einer signifikanten Reduktion ischämischer Ereignisse im Sinne eines Myokardinfarktes, einer dringlichen Reintervention sowie einer Stentthrombose bei ACS-Patienten im Vergleich zu Clopidogrel. Allerdings ist die Rate an schweren Blutungen im Rahmen der Prasugrel-Therapie erhöht [106]. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei einem STEMI periprozedural eine orale Initialdosis von 60 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 10 mg / Tag [14].

Weitere Ausführungen folgen im Diskussionsabschnitt der Dissertation.

1.4.4.3.1 Hinweise / Kontraindikationen

Die Gabe von Prasugrel wird nicht empfohlen bei Patienten ≥ 75 Jahre und bei Patienten mit einem Gewicht < 60 kg. Sollte dennoch bei diesem Patientenkollektiv eine Prasugrel-Therapie in Erwägung gezogen werden, wird eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg / Tag empfohlen [14, 122].

Zu den Kontraindikationen zählen Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken (TIA) in der Anamnese, aktive pathologische Blutungen, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie eine schwere Leberfunktionsstörung [122].

1.4.4.4 Ticagrelor

Ticagrelor zählt zur chemischen Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine. Verglichen mit Clopidogrel besitzt es eine weitaus potentere, beständigere und schneller eintretende Thrombozytenaggregationshemmung [123, 124]. Im Wesentlichen unterscheidet sich Ticagrelor zu den oben ausgeführten Thienopyridinen in einer veränderten Rezeptor-Wechselwirkung:

Ticagrelor bindet **nicht-kompetitiv** am P2Y₁₂-Rezeptor, da es an eine von der ADP-Bindungsstelle unabhängigen Domäne bindet. Auf diese Weise wird dennoch die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation unterbunden [125].

Die Bindung von Ticagrelor am P2Y₁₂-Rezeptor ist zudem **reversibel**, weshalb seine Wirkdauer seiner Plasmahalbwertszeit von ca. 9 h entspricht [126, 127]. Nach Absetzen ist somit mit einer rascheren Wiederkehr der Thrombozytenfunktion zu rechnen als bei den Thienopyridinen [128]. Bedingt durch die Reversibilität der Bindung wird eine zweimal tägliche orale Einnahme von Ticagrelor empfohlen [129]. Die gute Steuerbarkeit im Rahmen der reversiblen Rezeptorhemmung ist ein Vorteil bei der Anwendung; allerdings sind, im Gegensatz zur Applikation von Thienopyridinen, Thrombozytentransfusionen unter Ticagrelor-Therapie nicht wirksam [130, 131].

Im Unterschied zu den Thienopyridinen muss Ticagrelor nicht zunächst metabolisch aktiviert werden: Ticagrelor ist **kein Prodrug** und besitzt somit eine **direkte** thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Dennoch wird es CYP-abhängig zu den im Plasma zirkulierenden Hauptmetaboliten AR-C124910XX konvertiert [132, 133].

Ticagrelor besitzt, anders als Prasugrel oder Clopidogrel, weitere einzigartige Effekte jenseits der thrombozytären P2Y₁₂-Inhibition [134]. Diese Phänomene werden im Diskussionsabschnitt der Dissertation aufgegriffen.

Laut der wegweisenden Studie "PLATO" führt die Ticagrelor-Therapie bei ACS-Patienten zu einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Todes, der Rate an Myokardinfarkte sowie Schlaganfälle im Vergleich zu Clopidogrel. Dabei ist kein Anstieg der Gesamtrate schwerer Blutungen festgestellt worden; allerdings sind bei Ticagrelor-Patienten nicht-prozedurale Blutungen häufiger festgestellt worden [107]. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei einem STEMI periprozedural eine orale Initialdosis von 180 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 90 mg 2x täglich [14]. Laut einer aktuellen Studie kann das Kauen der Aufladedosis vorteilhaft sein [135].

Weitere Ausführungen folgen im Diskussionsabschnitt der Dissertation.

1.4.4.4.1 Nebenwirkungen / Kontraindikationen

Assoziiert mit der Ticagrelor-Therapie können Dyspnoe (ohne Bronchospasmus), ventrikuläre Pausen sowie ein Anstieg des Harnsäurewertes im Blut als Nebenwirkungen auftreten [136-138].

Zu den Kontraindikationen zählen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, eine aktive pathologische Blutung, intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte sowie die simultane Therapie mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ritonavir) [139].

	chemische Struktur	Aktivierung	Rezeptorbindung	Applikation	Sonstiges
Clopidogrel	Thienopyridin	<i>Prodrug</i> ; CYP-abhängige Aktivierung	irreversibel	peroral	Clopidogrel-Resistenz
Prasugrel	Thienopyridin	<i>Prodrug</i> , keine metabolische Aktivierung	irreversibel	peroral	geringere interindividuelle Variabilität; rascherer Wirkeintritt
Ticagrelor	Cyclopentyltriazolopyrimidin / ATP-Analoga	kein <i>Prodrug</i> , aktive Form	reversibel	peroral	gute Steuerbarkeit; weitere Effekte

Tabelle 1: Vergleich ausgewählter P2Y₁₂-Inhibitoren
CYP = Cytochrom P450; ATP = Adenosintriphosphat

1.4.5 GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Von einer routinemäßigen periprozeduralen Gabe von GPIIb/IIIa-Inhibitoren bei STEMI-Patienten raten die Leitlinien ab. Mögliche Indikationen einer Anwendung stellen eine Hochrisiko-PCI oder das *No-Reflow-Phänomen* im Rahmen der PCI dar [14, 140].

1.5 Langzeittherapie - Nachsorge

Im Rahmen einer DTAH mit Ticagrelor ist bei Patienten mit einem hohen Ischämie-Risiko eine Fortführung der DTAH für bis zu 36 Monate in Erwägung zu ziehen [14, 141, 142]. Bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko besteht die Möglichkeit des Abbruchs der DTAH nach 6 Monaten [14, 142-144]. Selbst im Falle einer Lysetherapie bei ST-Hebungsinfarkt ist die duale Thrombozytenaggregationshemmung indiziert; mindestens für die Dauer von einem Monat und idealerweise von ca. 12 Monaten [14, 142].

Nach Beendigung der DTAH besteht weiterhin die langfristige Indikation für eine **Aspirin**-Therapie [14, 142].

Wesentliche Aspekte der Nachsorge stellen die **Lifestyle-Modifikation** (mediterrane Diät, körperliche Aktivität) sowie die **Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren** (Blutdruckeinstellung, Alkoholbeschränkung, Gewichtskontrolle, Einstellung des Zigarettenkonsums) dar [14].

Vor dem Hintergrund der Sekundärprävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse ist eine hochdosierte Gabe von **Statinen** indiziert. Sie bewirkt eine schnelle Reduktion des LDL-

Cholesterins (*Low Density Lipoprotein*). Dabei kann die Therapie ohne vorheriges Ermitteln der Blutfettwerte bereits initiiert werden. Das von den Leitlinien empfohlene Regime besteht in einer initialen Hochdosis-Statin-Therapie, die, sofern keine Kontraindikationen bestehen, langfristig fortgesetzt werden sollte. Ein weiterer positiver Effekt der Statine im Rahmen der Akutphase des Infarktgeschehens ist deren plaquestabilisierende Wirkung, wodurch weitere Plaquerupturen unterbunden werden können [145, 146].

Die Gabe von **Betablockern** wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion empfohlen [14].

Eine weitere elementare Therapieoption stellen **Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer** dar. Hintergrund ist die Verhinderung des ungünstigen "Remodeling" im Infarktareal. Alternativ kann auf **AT-1 Antagonisten** (Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten) zurückgegriffen werden [14, 147].

Weiterhin kommen **Aldosteron-Rezeptorantagonisten** bei Patienten mit Herzinsuffizienz als Therapieeskalation zusätzlich zur Betablocker- und ACE-Hemmer-Therapie in Betracht [14].

1.6 Ziele der Arbeit

Die Überlegenheit der mittlerweile etablierten neuen P2Y12-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor gegenüber Clopidogrel ist mittlerweile in großflächigen Studien nachgewiesen worden [106, 107]. Allerdings ist die Datenlage im Hinblick auf den direkten Vergleich von Prasugrel und Ticagrelor im STEMI-Management unzureichend: Neben Subgruppen-Analysen der Meilenstein-Studien "PLATO" und "TRITON-TIMI 38" konnte die erste wegweisende und mittlerweile abgeschlossene Studie "PRAGUE-18" keinen Unterschied im klinischen *Outcome* nachweisen [106, 107, 148, 149]. In meiner retrospektiven Registeranalyse prüften wir, ob sich diese Arbeitshypothese bestätigen lässt.

Ziel der Arbeit ist ein Vergleich adverser kardiovaskulärer Komplikationen und Blutungsereignissen bei STEMI-Patienten unter DTAH mit Prasugrel versus Ticagrelor.

2 Material und Methoden

2.1 Grundlegendes

Grundlage unserer monozentrischen Analyse ist das sogenannte "STEMI-Register", eine von uns erstellte komplexe *Excel*-Datentabelle. In dieser sind 711 Patienten aufgeschlüsselt, die im Zeitraum von 2009 bis 2015 mit der Aufnahmediagnose STEMI in die Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf eingeliefert wurden.

Aus dem *Datenpool* des STEMI-Registers selektierten wir **318 Patienten**, die das Patientenkollektiv unserer Studie darstellen. Diese teilten sich auf in 249 Patienten männlichen Geschlechts (78 %) und 69 weiblichen Geschlechts (22 %). Das Durchschnittsalter lag bei 60 ± 12 Jahren, bei einem Median von 58 Jahren. Weitere Patientenangaben finden sich im Abschnitt "Ergebnisse".

2.2 Ablauf der Datenerfassung

2.2.1 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten für das "STEMI-Register" erfolgte über das digitale Patientenarchiv "Medico", dem Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikums Düsseldorf: Mithilfe des *German Diagnosis related Groups (G-DRG)* -Systems wurde das *International Classification of Diseases (ICD)* -Kürzel für den ST-Hebungsinfarkt im Medico als Suchwort eingegeben. Daraus ergaben sich potenzielle Fälle, die in einer folgenden Phase anhand von Einschluss- und Ausschlusskriterien (s.u.) weiter selektiert wurden.

2.2.2 Das "STEMI-Register"

2.2.2.1 Einschlusskriterien

Entscheidendes Kriterium für den Einbezug der Patienten ins "STEMI-Register" war der erfolgte Nachweis eines STEMI (Diagnosekriterien: s.o.). Dabei stellte eine erfolgte Revaskularisationsmaßnahme kein zwingendes Einschlusskriterium dar, auch konservativ behandelte Patienten wurden ins Register aufgenommen. Zeitlich beschränkten wir uns auf Patienten, die zwischen dem 18.04.2009 (Etablierung der Software "Medico" am Universitätsklinikum Düsseldorf) und dem 13.09.2015 mit einem STEMI diagnostiziert wurden - unwesentlich war hierbei, ob sie selbstständig in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellig wurden oder ob sie per Notarzt eintrafen. Nicht zwingend war, dass der STEMI Aufnahmediagnose für die Patienteneinweisung darstellte,

selbst Herzinfarkte während eines Krankenhausaufenthalts bei einer anderen Aufnahme- diagnose wurden ins Register eingeschlossen. Von keiner Bedeutung war ebenfalls, ob der STEMI auswärts oder vor Ort diagnostiziert wurde.

2.2.2.2 Ausschlusskriterien

Von den potenziellen Fällen für das "STEMI-Register" wurden Patienten ausgeschlossen, die nicht die obengenannten Diagnosekriterien erfüllten. Diese wurden fälschlicherweise im "Medico" kodiert. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die Diagnose STEMI nicht sicher gestellt wurde. In wenigen Fällen fanden wir ausschließlich kurze Sterbebriefe von STEMI-Patienten, die nach notärztlicher Diagnosestellung nicht mehr lebend im Klinikum eintrafen. Bei diesen wurden folglich keine Laborparameter abgenommen und auch Herzkatheterberichte etc. waren nicht vorhanden. Solche Patienten schlossen wir aus dem "STEMI-Register" mangels verwertbarer Daten aus.

2.2.2.3 Format des "STEMI-Registers"

Hintergrund für die Erstellung des "STEMI-Registers" war die Generierung eines umfassenden, bis dato nicht verfügbaren *Datenpools* als Grundlage unserer kardiologischen Forschung. Da nur ein Bruchteil des "STEMI"-Registers für unsere Studie verwendet wurde, sind die folgenden Ausführungen bezüglich des Designs des Registers und der genaueren Unterteilung vereinfacht. Im Groben kodierten wir tabellarisch für die nun aufgenommenen Patienten: STEMI-Datum, Patientenummer, grundlegende Patientendaten (Alter, Gewicht, Größe), vorbestehende kardiovaskuläre und sonstige Risikofaktoren, sämtliche Laborparameter bei Aufnahme (Hämoglobin, Kreatinin, etc.), prozedurale Angaben (Zugangsweg, Ausmaß der Koronarstenosen, etc.), periprozedurale antithrombozytäre Medikation (Aspirin, Heparin, **P2Y12-Antagonist**), sämtliche zeitlich nach dem STEMI auftretende kardiovaskuläre Komplikationen (Reinfarkt, Endokarditis, etc.), ungeplante dringliche Reinterventionen, Mortalität und Entlassmedikation (siehe Tabelle 2 und 3). Dabei wurden stets für jeden erhobenen Ereignisparameter (z.B. Schlaganfall, Mortalität) der Zeitpunkt sowie der Abstand des Auftretens in Abhängigkeit vom STEMI-Datum über die "Datedif-Formel" via *Excel* protokolliert. Kategoriale "ja-nein" Variablen wie Mortalität wurden mit "1-0" kodiert. Für ordinalskalierte Variablen, wie beispielsweise linksventrikuläre Funktion, wurden geeignete Zahlen verwendet und in der Legende angegeben. Werte, die nicht verfügbar waren, wurden mit einem Zahlenkürzel, oft "99", kodiert (siehe Tabelle 2 und 3). Bei jedem STEMI-Patient erfolgte 1 Jahr nach Diagnosestellung eine ambulante Nachuntersuchung. Diese ermöglichte uns, eingetretene, mit dem Infarkt assoziierte Kom-

pplikationen zu kodieren (siehe "Studienendpunkte"). Außerdem wurde auch bei jedem Patienten das Datum des aktuellsten auffindbaren medizinischen Berichtes im "Medico" notiert. Dies erlaubte Rückschlüsse auf aktuellere *Follow-up*-Untersuchungen des Patienten sowie die Überlebensdauer nach dem Infarkt. Die obengenannten Patientendaten für die *Excel-Tabelle* "STEMI-Register" generierten wir aus allen im "Medico" verfügbaren Dokumenten: Arztbriefe, Herzkatheterberichte, Laborergebnisse, etc.

					[years]	[kilograms]	
				1=female			0=no
				2=male			1=yes
						n.a.=not available	99=not available
NO	Year	Pat. No.	STEMI date	gender	age	weight	smoking
71	2012	32214767	22.07.12	2	77	100	99
72	2012	32219087	26.07.12	2	49	95	1
73	2012	32219292	26.07.12	1	76	70	0
74	2012	32220403	28.07.12	1	80	75	0
75	2012	32220511	28.07.12	2	56	85	1

Tabelle 2: Ausschnitt A aus dem "STEMI-Register"

Die Abbildung zeigt das Schema der Kodierung mit obenstehender Legende. Unter der Rubrik "smoking" sieht man, dass der unklare Raucherstatus der Patientenummer 71 mit dem Kürzel "99" kodiert wurde.

			[days]
0=no			
1=yes			
MACCE events			
(Tod, re-MI, Stroke, Reintervention)	MACCE Date	Datedif-formel	last med. report
1	29.03.15	1	29.03.15
0	25.12.15	271	25.12.15
1	04.04.15	1	04.04.15
1	26.04.15	22	26.04.15
0	14.04.15	6	14.04.15
1	10.04.15	1	20.04.15
0	13.04.15	4	13.04.15
0	30.04.15	18	30.04.15
0	20.04.15	4	20.04.15
0	05.05.15	14	05.05.15

Tabelle 3: Ausschnitt B aus dem "STEMI-Register"

Die Abbildung zeigt das Schema der Kodierung von Ereignis-Variablen: Das kombinierte Endpunkt "MACCE" (*major adverse cardiac and cardiovascular events*) wurde in einer eigenen Spalte mit dem Datum des Auftretens versehen. In einer weiteren Spalte wurde mithilfe der "Datedif-Formel" die zeitliche Differenz zum STEMI-Datum kodiert. Bei Nichtauftreten des Ereignisses wurde unter Datum der Zeitpunkt des letzten verfügbaren Arztbriefes angegeben (*last med. report*). Dies ist Grundlage der Kaplan-Meier-Kurven (siehe "Ergebnisse").

Auf zeitlich nach dem ST-Hebungsinfarkt folgende Krankenhausaufenthalte in externen Krankenhäusern hatten wir keinen Zugriff.

2.2.3 Vom "STEMI-Register" zum Studienkollektiv

Die Fragestellung dieser Registerstudie, der Vergleich des klinischen *Outcomes* von Prasugrel-Patienten mit Ticagrelor-Patienten, entstand nach Finalisierung des "STEMI-Registers". Wir selektierten diejenigen STEMI-Fälle des Registers, welche periprozedural mit dem P2Y12-Inhibitor Prasugrel oder Ticagrelor therapiert wurden. Ausschlusskriterien waren Clopidogrel-Therapie und **orale Antikoagulation**. Auch schlossen wir Fälle, wo die genaue Zuweisung des P2Y12-Inhibitors nicht ersichtlich war, aus der Studie aus.

2.2.3.1 Patientenkollektiv, Studiendesign und *Follow-up*

Dies führte dazu, dass sich unser Ausgangs-Patientenkollektiv von 711 auf 318 Patienten reduzierte.

Wir führten eine monozentrische, retrospektive Registeranalyse dieser 318 Patienten durch, welche sich von 2009 bis 2015 im Universitätsklinikum Düsseldorf mit einem ST-Hebungsinfarkt präsentierten. Es erfolgte eine 12-monatige *Follow-up-Untersuchung* auf unserer allgemeinen kardiologischen Ambulanz (s.o.). Während dieser *Follow-up-Periode* erhielten die Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel oder Ticagrelor. Die Verschreibung des P2Y12-Inhibitors unterlag der Präferenz des behandelnden Arztes.

2.2.3.2 Studienendpunkte und Definitionen

Primärer Endpunkt unserer Studie stellten adverse kardialer und zerebrovaskuläre Ereignisse (MACCE; *major adverse cardiac and cerebrovascular events*) dar. Wir definierten diesen Endpunkt als Zusammensetzung aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder ungeplante Reintervention [150, 151].

Sekundäre Endpunkte waren die einzelnen, obengenannten Komponenten der MACCE sowie Blutungsereignisse (TIMI major/minor; *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) [152]. Sowohl MACCE als auch *TIMI-Blutungsereignisse* wurden im Rahmen der Hospitalisierung und beim *Follow-up* eruiert.

Die Definition von STEMI ist den obengenannten Einschlusskriterien zu entnehmen. Wir definierten den kombinierten Endpunkt MACCE wie zuvor beschrieben [151]. Unsere Definition des Myokardinfarktes war in Übereinstimmung mit der universalen Definition [11]. Jegliche Episode neurologischer Dysfunktion über 24 Stunden, welche durch fokale arterielle Ischämie ausgelöst wurde, zählten wir als Schlaganfall [153]. Wir definierten ungeplante Reintervention als jede dringliche Koronarintervention, welche nicht-elektiv

erfolgte und nicht-Myokardinfarkt-bezogen war. Jegliche intrakranielle Blutung, tödliche Blutung oder klinisch prominente Blutung mit einem Hämoglobin-Abfall ≥ 5 g/dL wurde als *TIMI major-Blutung* gezählt, während jede klinisch prominente Blutung mit einem Hämoglobin-Abfall von 3 bis < 5 g/dL einer *TIMI minor-Blutung* entsprach [154].

2.2.4 Statistische Analysen

Die *IBM SPSS*®-Software (New York, USA) wurde zur Durchführung statistischer Analysen genutzt. *Hazard-Ratios* (HR) mit dem 95 % Konfidenz-Intervall (KI) und der *Logrank-Test* wurden zur Überlebensanalyse verwendet. Multivariate Analysen wurden über die Verwendung von logistischer Regression durchgeführt. Histogramme, Quantil-Quantil-Diagramme, der *Levene-F-Test* sowie der *Kolmogorov-Smirnov-Test* wurden zur Prüfung der Normalverteilung kontinuierlicher Variablen verwendet. Normalverteilte Variablen wurden mithilfe des t-Tests und nicht-normalverteilte Variablen mithilfe des *Mann-Whitney-U-Tests* analysiert. Kategoriale Variablen wurden unter Zuhilfenahme des Chi-Quadrat-Tests oder des Exakten Tests nach Fischer analysiert. P Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet.

2.2.5 Ethikvotum

Da es sich um eine rein retrospektive pseudonymisierte Studie handelte (es wurde lediglich die Patientenaufnahmenummer in die Excel-Tabelle eingetragen, dies erübrigte die Nennung des Patientennamens), entfiel die Einholung der Einverständniserklärung der in der Studie eingeschlossenen Patienten. Der Ethikantrag zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Düsseldorf genehmigt (Referenznummer: 5286; Datum: 06.06.2016).

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

3.1.1 Patientendaten

3.1.1.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs unserer Studie lag bei 60 ± 12 Jahren, bei einem Median von 58 Jahren. Dabei betrug die Altersspanne 23 bis 92 Jahre. Beim jüngsten Patienten unseres Studienkollektivs handelte es sich um einen 23-jährigen STEMI-Patienten männlichen Geschlechts. Die Person mit dem Höchstalter von 92 Jahren war weiblichen Geschlechts. Der *Kolmogorov-Smirnov-Test* ergab für die Altersvariable der Studienpopulation einen p-Wert unter 0,05. Das Histogramm (Abb. 4) veranschaulicht die Altersverteilung des gesamten Studienkollektivs.

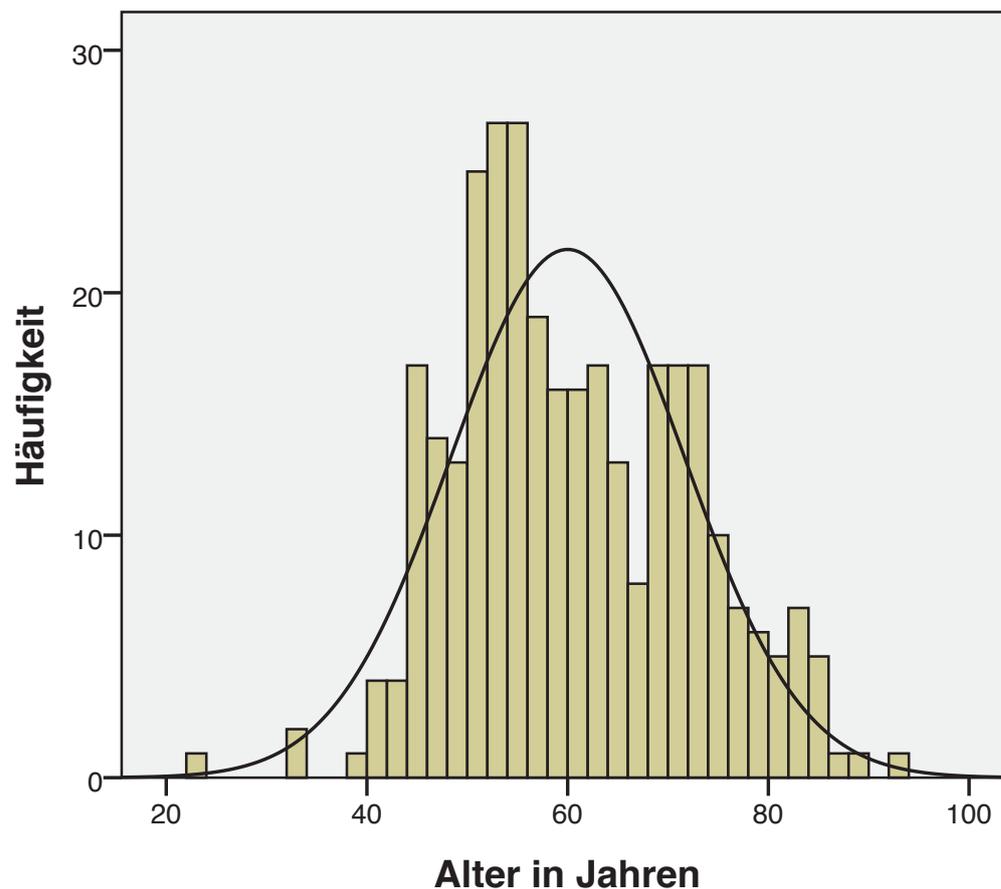


Abb. 4: Altersverteilung der gesamten Studienpopulation

Das Histogramm zeigt die Altersverteilung des Studienkollektivs. Eingezeichnet ist die Verteilungskurve.

Patienten der **Ticagrelor-Gruppe** waren im Durchschnitt $63 \text{ Jahre} \pm 12 \text{ Jahre}$ alt, bei einem Median von 62 Jahren. Der *Kolmogorov-Smirnov-Test* lieferte einen p-Wert unter

0,05. In der **Prasugrel-Gruppe** lag das Durchschnittsalter der Patienten bei 57 ± 10 Jahren, bei einem Median von 56 Jahren. Die Altersspanne betrug 23 bis 85 Jahre. Der *Kolmogorov-Smirnov-Test* lieferte ebenfalls einen p-Wert unter 0,05.

Der t-Test für die Variable "Alter", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert < 0,0001** (siehe Tabelle 4 und 7).

3.1.1.2 Geschlecht

Das Patientenkollektiv unserer Studie bestand aus 249 Patienten männlichen Geschlechts (78 %) und 69 weiblichen Geschlechts (22 %).

Ticagrelor-Gruppe waren zu 76 % männlichen Geschlechts (125 Patienten) und zu 24 % weiblichen Geschlechts (39 Patientinnen). Die Prasugrel-Gruppe bestand aus 124 Männern (81 %) und 30 Frauen (19 %).

Der Chi-Quadrat-Test für die Variable "männliches Geschlecht", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert von 0,35** (siehe Tabelle 4 und 7).

3.1.1.3 Körpergewicht

Das Durchschnittsgewicht der Patienten der Ticagrelor-Gruppe betrug 84 ± 18 kg, das der Prasugrel-Gruppe 85 ± 20 kg.

Der Chi-Quadrat-Test für die Variable "Körpergewicht", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert von 0,80** (siehe Tabelle 4 und 7).

Patientendaten	Ticagrelor-Gruppe (N=164)	Prasugrel-Gruppe (N=154)	p-Wert
Alter - Jahren (Mittelwert ± Standardabweichung)	63 ± 12	57 ± 10	< 0,0001
Männliches Geschlecht - Anzahl (%)	125 (76 %)	124 (81 %)	0,35
Gewicht - Kilogramm (Mittelwert ± Standardab- weichung)	84 ± 18	85 ± 20	0,80

Tabelle 4: Patientendaten
N = Summe

3.1.1.4 Arterielle Hypertonie

Bei 101 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (65 %) und 79 Patienten der Prasugrel-Gruppe (53 %) handelte es sich um Hypertoniker. Wir definierten Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg als arterielle Hypertonie.

Der Chi-Quadrat-Test für die Variable "Hypertonie", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,07** (siehe Tabelle 5 und 7).

3.1.1.5 Hypercholesterinämie

Bei 39 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (24 %) und 34 Patienten der Prasugrel-Gruppe (22 %) lag eine Hypercholesterinämie vor. Wir definierten das Vorliegen eines Gesamtcholesterin-Wertes ≥ 200 mg/dL als Hypercholesterinämie.

Der Chi-Quadrat-Test für die Variable "Hypercholesterinämie", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,74** (siehe Tabelle 5 und 7).

3.1.1.6 Diabetes mellitus

Bei 30 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (19 %) und 32 Patienten der Prasugrel-Gruppe (22 %) handelte es sich um Diabetiker.

Der Chi-Quadrat-Test für die Variable "Diabetes mellitus", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,63** (siehe Tabelle 5 und 7).

3.1.1.7 Raucherstatus

75 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (49 %) und 86 Patienten der Prasugrel-Gruppe (58 %) gaben regelmäßigen Nikotinkonsum an.

Der Chi-Quadrat-Test für die Variable "Nikotinabusus", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,10** (siehe Tabelle 5 und 7).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren - Anzahl (%)	Ticagrelor-Gruppe (N=164)	Prasugrel-Gruppe (N=154)	p-Wert
Arterielle Hypertonie	101 (65 %)	79 (53 %)	0,07
Hypercholesterinämie	39 (24 %)	34 (22 %)	0,74
Diabetes mellitus	30 (19 %)	32 (22 %)	0,63
Raucherstatus	75 (49 %)	86 (58 %)	0,10

Tabelle 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren
N = Summe

3.1.2 Weitere Aspekte der Krankenvorgeschichte

3.1.2.1 Vorheriger Myokardinfarkt

12 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (7 %) und 9 Patienten der Prasugrel-Gruppe (6 %) erlitten mindestens einen vorangegangenen Herzinfarkt.

Der Exakte Test nach Fischer für die Variable "vorheriger Myokardinfarkt", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,60** (siehe Tabelle 6 und 7).

3.1.2.2 Vorherige Bypass-Operation

5 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (3 %) hatten mindestens eine Bypass-Operation. In der Prasugrel-Gruppe erfolgte bei keinem Patienten eine Bypass-Operation.

Der Exakte Test nach Fischer für die Variable "vorherige Bypass-Operation", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,06** (siehe Tabelle 6 und 7).

3.1.2.3 Vorheriger Schlaganfall

Sowohl in der Ticagrelor-Gruppe (2 %) als auch in der Prasugrel-Gruppe (2 %) erlitten 3 Patienten einen vorangegangenen Schlaganfall.

Der Exakte Test nach Fischer für die Variable "vorheriger Schlaganfall", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** **> 0,9999** (siehe Tabelle 6 und 7).

3.1.2.4 Koronare Herzkrankheit

Bei 105 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (64 %) und 88 Patienten (58 %) der Prasugrel-Gruppe war eine koronare Herzkrankheit vorbeschrieben.

Der Chi-Quadrat-Test für die Variable "KHK", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,24** (siehe Tabelle 6 und 7).

3.1.2.5 Chronische Niereninsuffizienz

Bei 84 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (52 %) und 78 Patienten (51 %) der Prasugrel-Gruppe war eine chronische Niereninsuffizienz vorbeschrieben. Das Vorliegen einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Aufnahme < 60 mL/min und eines Aufnahme-Kreatinin-Wertes $> 1,2$ mg/dL definierten wir als chronische Niereninsuffizienz.

Der Chi-Quadrat-Test für die Variable "Niereninsuffizienz", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,83** (siehe Tabelle 6 und 7).

3.1.2.6 Vorhofflimmern

Bei 11 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (7 %) und 7 Patienten (5 %) der Prasugrel-Gruppe war ein Vorhofflimmern vorbeschrieben.

Der Exakte Test nach Fischer für die Variable "Vorhofflimmern", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,38** (siehe Tabelle 6 und 7).

3.1.2.7 Reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion

Bei 51 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (32 %) und 57 Patienten (38 %) der Prasugrel-Gruppe war ein Vorhofflimmern vorbeschrieben. Wir definierten die reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion als systolische Ejektionsfraktion < 40 %.

Der Chi-Quadrat-Test für die Variable "reduzierte linksventrikuläre Fraktion", bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,24** (siehe Tabelle 6 und 7).

Krankenvorgeschichte	Ticagrelor-Gruppe (N=164)	Prasugrel-Gruppe (N=154)	p-Wert
Vorheriger Myokardinfarkt	12 (7 %)	9 (6%)	0,60
Vorherige Bypass-Operation	5 (3 %)	0 (0 %)	0,06
Vorheriger Schlaganfall	3 (2 %)	3 (2 %)	> 0,9999
Koronare Herzkrankheit	105 (64 %)	88 (58 %)	0,24
Chronische Niereninsuffizienz	84 (52 %)	78 (51 %)	0,83
Vorhofflimmern	11 (7%)	7 (5 %)	0,38
Reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion	51 (32 %)	57 (38 %)	0,24

Tabelle 6: **Krankenvorgeschichte**
N = Summe

<i>Baseline</i> -Charakteristika		Ticagrelor-Gruppe (N=164)	Prasugrel-Gruppe (N=154)	p-Wert
Patientendaten	Alter - Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung)	63 \pm 12	57 \pm 10	< 0,0001
	Männliches Geschlecht - Anzahl (%)	125 (76 %)	124 (81 %)	0,35
	Gewicht - Kilogramm (Mittelwert \pm Standardabweichung)	84 \pm 18	85 \pm 20	0,80
Kardiovaskuläre Risikofaktoren - Anzahl	Arterielle Hypertonie	101 (65 %)	79 (53 %)	0,07
	Hypercholesterinämie	39 (24 %)	34 (22 %)	0,74
	Diabetes mellitus	30 (19 %)	32 (22 %)	0,63
	Raucherstatus	75 (49 %)	86 (58 %)	0,10
Krankenvorgeschichte	Vorheriger Myokardinfarkt	12 (7 %)	9 (6%)	0,60
	Vorherige Bypass-Operation	5 (3 %)	0 (0 %)	0,06
	Vorheriger Schlaganfall	3 (2 %)	3 (2 %)	> 0,9999
	Koronare Herzkrankheit	105 (64 %)	88 (58 %)	0,24
	Chronische Niereninsuffizienz	84 (52 %)	78 (51 %)	0,83
	Vorhofflimmern	11 (7%)	7 (5 %)	0,38
	Reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion	51 (32 %)	57 (38 %)	0,24

Tabelle 7: Gesamtübersicht der *Baseline*-Charakteristika
N = Summe

3.2 Aufnahmelabor

3.2.1 Hämoglobin

Der Hämoglobin-Wert bei Aufnahme betrug im Durchschnitt $13,9 \pm 1,7$ g/dL in der Ticagrelor-Gruppe und $13,8 \pm 2,0$ g/dL in der Prasugrel-Gruppe.

Der t-Test für den durchschnittlichen Hämoglobin-Wert bei Aufnahme, bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,82** (siehe Tabelle 8).

3.2.2 Kreatinin

Der Kreatinin-Wert bei Aufnahme betrug im Durchschnitt $1,01 \pm 0,54$ mg/dL in der Ticagrelor-Gruppe und $0,96 \pm 0,40$ mg/dL in der Prasugrel-Gruppe.

Der t-Test für den durchschnittlichen Hämoglobin-Wert bei Aufnahme, bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,32** (siehe Tabelle 8).

3.2.3 Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

Der Thyreoidea-stimulierende-Hormon-Wert (TSH) bei Aufnahme betrug im Durchschnitt $2,7 \pm 6,5$ $\mu\text{IU/mL}$ in der Ticagrelor-Gruppe und $2,4 \pm 2,3$ $\mu\text{IU/mL}$ in der Prasugrel-Gruppe.

Der t-Test für den durchschnittlichen Hämoglobin-Wert bei Aufnahme, bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,54** (siehe Tabelle 8).

3.2.4 Hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnT)

Der maximale hochsensitive kardiale Troponin T-Wert (hs-cTnT) bei Aufnahme betrug im Durchschnitt 4384 ± 6192 ng/L in der Ticagrelor-Gruppe und 5615 ± 10749 ng/L in der Prasugrel-Gruppe.

Der t-Test für den durchschnittlichen hs-cTnT-Höchstwert bei Aufnahme, bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,23** (siehe Tabelle 8).

3.2.5 Creatinkinase (CK)

Der maximale Creatinkinase-Wert (CK) bei Aufnahme betrug im Durchschnitt 1741 ± 2318 U/L in der Ticagrelor-Gruppe und 1929 ± 2252 U/L in der Prasugrel-Gruppe.

Der t-Test für den durchschnittlichen CK-Höchstwert bei Aufnahme, bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,47** (siehe Tabelle 8).

3.2.6 Creatinkinase-Myokardtyp (CK-MB)

Der maximale Creatinkinase-Myokardtyp-Wert (CK-MB) bei Aufnahme betrug im Durchschnitt 220 ± 431 U/L in der Ticagrelor-Gruppe und 217 ± 264 U/L in der Prasugrel-Gruppe.

Der t-Test für den durchschnittlichen CK-MB-Höchstwert bei Aufnahme, bezogen auf die beiden Patientengruppen, ergab einen **p-Wert** von **0,96** (siehe Tabelle 8).

Aufnahmelabor	Ticagrelor-Gruppe (N=164)	Prasugrel-Gruppe (N=154)	p-Wert
Hämoglobin - g/dL (Mittelwert ± Standardabweichung)	13,9 ± 1,7	13,8 ± 2,0	0,82
Kreatinin - mg/dL (Mittelwert ± Standardabweichung)	1,01 ± 0,54	0,96 ± 0,40	0,32
TSH - µIU/mL (Mittelwert ± Standardabweichung)	2,7 ± 6,5	2,4 ± 2,3	0,54
Hs-cTnT - ng/L (Mittelwert ± Standardabweichung)	4384 ± 6192	5615 ± 10749	0,23
CK - U/L (Mittelwert ± Standardabweichung)	1741 ± 2318	1929 ± 2252	0,47
CK-MB - U/L (Mittelwert ± Standardabweichung)	220 ± 431	217 ± 264	0,96

Tabelle 8: **Aufnahmelabor**

N = Summe, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, hs-cTnT = hochsensitives kardiales Troponin T, CK = Creatinkinase, CK-MB = Creatinkinase-Myokardtyp, g/dL = Gramm pro Deziliter, mg/dL = Milligramm pro Deziliter, µIU/mL = mikro-internationale Einheiten pro Milliliter, ng/L = Nanogramm pro Liter, U/L = Einheiten pro Liter

3.3 Studien-Endpunkte

3.3.1 MACCE - Primärer Endpunkt

Den primären Endpunkt unserer Studie stellte der zusammengesetzte Endpunkt MACCE dar. 35 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (21 %) und 24 Patienten der Prasugrel-Gruppe (16 %) erreichten diesen im betrachteten Zeitraum.

Die *Hazard-Ratio* der Variable "MACCE" der Ticagrelor-Patientengruppe, verglichen mit der Prasugrel-Gruppe, betrug 1,24 (0,79 - 2,09). Der *Logrank-Test* ergab einen **p-Wert** von **0,41** (siehe Tabelle 10). Abb. 5 stellt die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Patientengruppen dar.

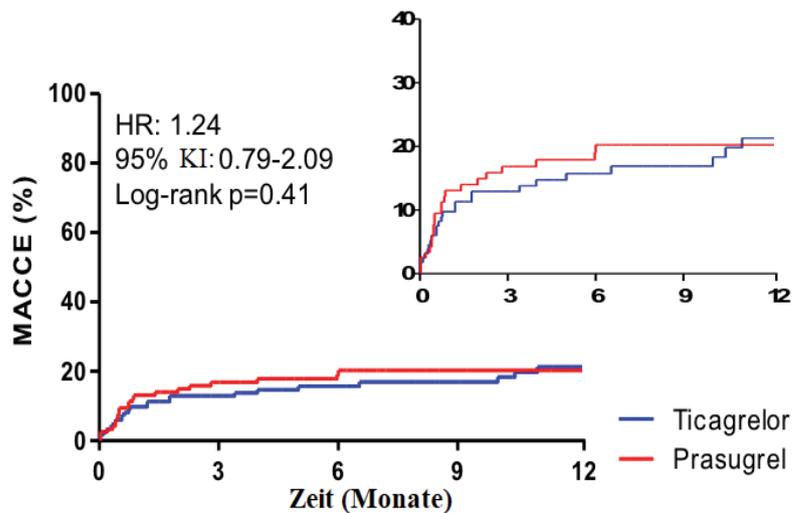


Abb. 5: MACCE - Kaplan-Meier-Kurven

Die Grafiken zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Patientengruppen, bezogen auf die Variable "MACCE" (*major adverse cardiac and cerebrovascular events*). Die rechte Grafik illustriert dieselben Daten auf einer vergrößerten Y-Achse. HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall

3.3.2 Sekundäre Endpunkte

3.3.2.1 Tod

11 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (7 %) und 9 Patienten der Prasugrel-Gruppe (6%) erreichten den sekundären Endpunkt "Tod" im betrachteten Zeitraum. Davon starben in beiden Patientengruppen 6 Patienten (4 %) an kardiovaskulären Ursachen. 5 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (3 %) und 1 Patient der Prasugrel-Gruppe (1 %) starben an Ursachen anderer, nicht-kardiovaskulärer Genese.

Die *Hazard-Ratio* der Variable "Tod" der Ticagrelor-Patientengruppe, verglichen mit der Prasugrel-Gruppe, betrug 1,04 (0,43 - 2,52). Der *Logrank-Test* ergab einen **p-Wert** von **0,93** (siehe Tabelle 10).

Wir erhoben neben kardiovaskulär und nicht-kardiovaskulär bedingtem Tod zusätzlich die Variable "Tod gemischter Genese", welche wir allerdings im Nachhinein herausfilterten. Dies ist der Grund dafür, dass sich im Falle von Ticagrelor die Todes-Häufigkeit nicht ausschließlich aus den Komponenten "kardiovaskulärer Tod" und "nicht-kardiovaskulärer Tod" subsumieren lässt.

3.3.2.2 Myokardinfarkt

17 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (10 %) und 12 Patienten der Prasugrel-Gruppe (8 %) erreichten den sekundären Endpunkt "Myokardinfarkt" im betrachteten Zeitraum.

Die *Hazard-Ratio* der Variable "Myokardinfarkt" der Ticagrelor-Patiengruppe, verglichen mit der Prasugrel-Gruppe, betrug 1,18 (0,56 - 2,47). Der *Logrank-Test* ergab einen **p-Wert** von **0,66** (siehe Tabelle 10).

3.3.2.3 Schlaganfall

2 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (1 %) und 3 Patienten der Prasugrel-Gruppe (2 %) erreichten den sekundären Endpunkt "Schlaganfall" im betrachteten Zeitraum.

Die *Hazard-Ratio* der Variable "Schlaganfall" der Ticagrelor-Patiengruppe, verglichen mit der Prasugrel-Gruppe, betrug 0,58 (0,10 - 3,48). Der *Logrank-Test* ergab einen **p-Wert** von **0,55** (siehe Tabelle 10).

3.3.2.4 Ungeplante Reintervention

10 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (6 %) und 8 Patienten der Prasugrel-Gruppe (5 %) erreichten den sekundären Endpunkt "ungeplante Reintervention" im betrachteten Zeitraum.

Die *Hazard-Ratio* der Variable "ungeplante Reintervention" der Ticagrelor-Patiengruppe, verglichen mit der Prasugrel-Gruppe, betrug 1,10 (0,43 - 2,80). Der *Logrank-Test* ergab einen **p-Wert** von **0,84** (siehe Tabelle 10).

3.3.2.5 TIMI-Blutungsereignisse

17 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (10 %) und 5 Patienten der Prasugrel-Gruppe (3 %) erreichten den sekundären Endpunkt "**TIMI-Blutung**" im betrachteten Zeitraum. Wir definierten diese Variable als Summe aus *TIMI major-Blutung* und *TIMI minor-Blutung*. Sowohl *TIMI major-Blutung* als auch *TIMI minor-Blutung* eruierten wir differenziert in einem weiteren Schritt (siehe unten).

Die *Hazard-Ratio* der Variable "**TIMI-Blutung**" der Ticagrelor-Patiengruppe, verglichen mit der Prasugrel-Gruppe, betrug 2,85 (1,2 - 6,6). Der *Logrank-Test* ergab einen **p-Wert** von **0,01** (siehe Tabelle 10). Abbildung 6 stellt die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Patientengruppen dar. Die **multivariate Analyse**, unter Berücksichtigung potenzieller Einflussfaktoren Alter, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz sowie PCI-Zugangsweg, ergab eine korrigierte *Hazard-Ratio* der Variable "**TIMI-Blutung**" von 3,01 (1,03 - 8,74) mit einem korrigierten **p-Wert** von **0,04** (siehe Tabelle 9).

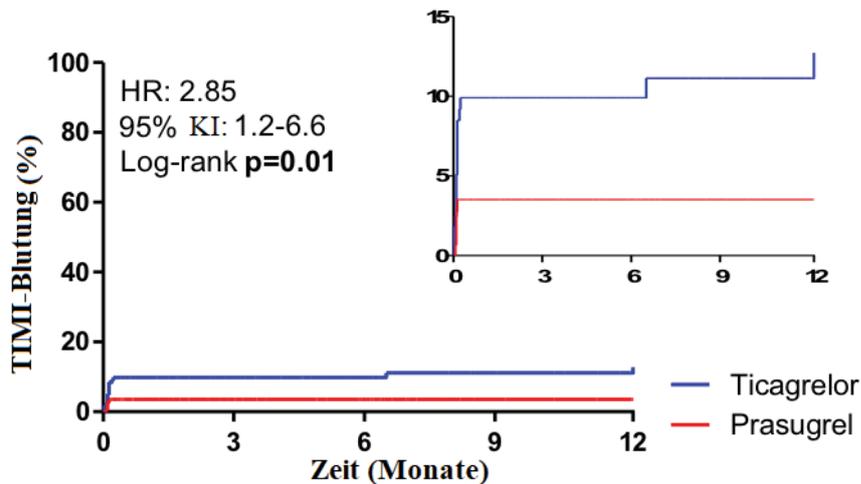


Abb. 6: *TIMI-Blutung* - Kaplan-Meier-Kurven

Die Grafiken zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Patientengruppen, bezogen auf die Variable "*TIMI-Blutung*" (*TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction*). Die rechte Grafik illustriert dieselben Daten auf einer vergrößerten Y-Achse. HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall

Multivariate Analyse	HR (95 % KI)	p-Wert
Thrombozytenaggregationshemmende Medikation	3,01 (1,03 - 8,74)	0,04
Alter	1,03 (0,99 - 1,08)	0,14
Diabetes mellitus	1,41 (0,44 - 4,54)	0,57
Chronische Niereninsuffizienz	0,35 (0,12 - 1,06)	0,06
PCI-Zugangsweg	0,35 (0,03 - 3,55)	0,37

Tabelle 9: **Multivariate Analyse**

HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall, PCI = perkutane Koronarintervention

Davon traten bei 6 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (4 %) und 1 Patienten der Prasugrel-Gruppe (1 %) eine "*TIMI major-Blutung*", sowie bei 11 Patienten der Ticagrelor-Gruppe (7 %) und bei 4 Patienten der Prasugrel-Gruppe (3 %) eine "*TIMI minor-Blutung*" im betrachteten Zeitraum auf.

Die Hazard-Ratio der Variable "*TIMI major-Blutung*" der Ticagrelor-Patientengruppe, verglichen mit der Prasugrel-Gruppe, betrug 3,87 (0,87 - 17,3). Der Logrank-Test ergab einen p-Wert von **0,08**. Für die Variable "*TIMI minor-Blutung*" ergab dies eine Hazard-Ratio von 3,75 (0,85 - 16,7) mit einem p-Wert von **0,09** (siehe Tabelle 10).

	Ticagrelor-Gruppe (N=164)	Prasugrel-Gruppe (N=154)	HR (95 % KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt - Anzahl (%)				
MACCE	35 (21 %)	24 (16 %)	1,24 (0,79 - 2,09)	0,41
Sekundäre Endpunkte - Anzahl (%)				
Tod	11 (7 %)	9 (6 %)	1,04 (0,43 - 2,52)	0,93
- kardiovaskulär	6 (4 %)	6 (4 %)		
- nicht-kardiovaskulär	5 (3 %)	1 (1 %)		
Myokardinfarkt	17 (10 %)	12 (8 %)	1,18 (0,56 - 2,47)	0,66
Schlaganfall	2 (1 %)	3 (2 %)	0,58 (0,10 - 3,48)	0,55
Ungeplante Reintervention	10 (6 %)	8 (5 %)	1,10 (0,43 - 2,80)	0,84
TIMI-Blutung	17 (10 %)	5 (3 %)	2,85 (1,2 - 6,6)	0,01
- TIMI major-Blutung	6 (4 %)	1 (1 %)	3,87 (0,87 - 17,3)	0,08
- TIMI minor-Blutung	11 (7 %)	4 (3 %)	3,75 (0,85 - 16,7)	0,09

Tabelle 10: Gesamtübersicht der Studien-Endpunkte

N = Summe, HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall, MACCE = major adverse cardiac and cerebrovascular events, TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction

4 Diskussion

Der Vergleich der peri- bzw. postprozeduralen Wirksamkeit von Prasugrel und Ticagrelor im *Setting* des ST-Hebungsmyokardinfarkt ist aus pharmakologischer, epidemiologischer und gesundheitspolitischer Sicht von Interesse.

Im Folgenden werden chronologisch die Ergebnisse unserer Erhebung diskutiert und schwerpunktmäßig vor dem Hintergrund der drei wegweisenden P2Y12-Studien, "PRAGUE-18", "Triton-TIMI 38" sowie "PLATO", kritisch beleuchtet. Hervorzuheben ist hierbei die ähnlich aufgebaute Studie "PRAGUE-18", welche eine entsprechend unserer Studie analoge Fragestellung behandelte [106, 107, 148, 155].

4.1 *Baseline*-Charakteristika - Studienkollektiv & Patientengruppen

4.1.1 Patientendaten

Die **Altersvariable** der Studien-Gesamtpopulation ist nicht normalverteilt (*Kolmogorov-Smirnov-Test*: $p < 0,05$). Das Histogramm (Abb. 4) suggeriert jedoch eine annähernd glockenförmige Kurve. Aufgrund der Stichprobengröße kann nach dem zentralen Grenzwerttheorem dennoch eine **Normalverteilung** angenommen werden [156]. Folglich wurden nicht-parametrische Tests zugunsten parametrischer Tests abgelehnt. Ähnliche Überlegung gilt für die Altersverteilung der beiden Patientengruppen.

Das Durchschnittsalter von 60 ± 12 Jahren legt nahe, dass der ST-Hebungsinfarkt ein Ereignis des höheren Alters ist. Ähnlich große Mittelwerte liefern vergleichbare Studien [148]. Eine besondere Patientengruppe stellen junge Patienten dar, die eine Infarktkonstellation aufweisen; im Rahmen unserer Studie ein 23-jähriger Proband. In dieser Situation besteht die Gefahr, die Symptome des Patienten als Stigmata nicht-kardiovaskulärer Genese fehlzuinterpretieren.

Das Durchschnittsalter der Prasugrel-Gruppe unterscheidet sich signifikant vom Durchschnittsalter der Ticagrelor Gruppe (t-Test: $p < 0,0001$). Prasugrel-Patienten sind somit signifikant jünger als Ticagrelor-Patienten (57 ± 10 Jahre, Median: 56 Jahre versus 63 ± 12 Jahre, Median: 62 Jahre). Diese Erkenntnis deckt sich mit den Indikationen beider Medikamente: Während die Gabe von Prasugrel bei Patienten ≥ 75 Jahre nicht empfohlen wird (Ausnahme: Reduzierte Erhaltungsdosis, s.o.), herrscht für die Applikation von Ti-

cagrelor keine Alterseinschränkung [122]. Demzufolge wurde in unserer Kardiologie-Abteilung des Universitätsklinikums anstelle einer Dosisanpassung von Prasugrel (s.o.) bei älteren Patienten bevorzugt Ticagrelor verwendet. Interessanterweise lässt sich ein Alterstrend analog zu unserer Beobachtung in ähnlichen Studien nicht eruieren: In der Studie "PRAGUE-18" lagen identische Alters-Mittelwerte hinsichtlich der Prasugrel- und Ticagrelor-Patientenkohorte vor [148]. In diesem *Setting* wurde wahrscheinlich mit einer reduzierten Erhaltungsdosis des Thienopyridins Prasugrel gearbeitet. Tabelle 11 veranschaulicht die durchschnittliche Altersverteilung beider Patientengruppen im Studien-Vergleich.

Studie	Durchschnittsalter Prasugrel-Gruppe / Jahren	Durchschnittsalter Ticagrelor-Gruppe / Jahren	p-Wert
Unsere Erhebung	56	62	< 0,0001
"PRAGUE-18"	62	62	0,76

Tabelle 11: Studienübergreifender Vergleich der Durchschnittsalter beider Patientengruppen [148]
Der Median ist hier Parameter der Alters-Mittelwerte.

Die Variablen männliches **Geschlecht** (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,35$) sowie **Gewicht** (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,80$) unterscheiden sich in beiden Patientengruppen **nicht signifikant** voneinander. Da die Gabe von Prasugrel für Patienten < 60 kg nicht empfohlen wird (Ausnahme: Reduzierte Erhaltungsdosis), ließ sich vermuten, dass ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen herrschen würde [122]. Eine genauere Betrachtung zeigte jedoch, dass die Prasugrel-Patienten mit Ausnahme eines Patienten (Körpergewicht: 54 kg) allesamt ein Körpergewicht ≥ 60 kg besaßen. In dem konkreten Fall wurde wahrscheinlich mit einer reduzierten Erhaltungsdosis therapiert. Abgesehen davon kam die einschränkende Indikation nicht zu tragen. Zudem besaßen lediglich zwei Patienten der Ticagrelor-Gruppe ein Körpergewicht von < 60 kg (55 kg und 59 kg), sodass sich kein statistisch signifikanter Unterschied eruieren ließ. In Bezug auf Geschlechts- und Gewichtsunterschiede (erweitert: BMI; *Body-Mass-Index*) bei STEMI-Patienten unter DTAH mit Prasugrel versus Ticagrelor liefern weitere Studien (siehe Tabelle 12) ebenso nichtsignifikante Ergebnisse [148].

Studie	Männliches Geschlecht	Männliches Geschlecht	p-Wert
	Prasugrel-Gruppe (%)	Ticagrelor-Gruppe (%)	
Unsere Erhebung	81 %	76 %	0,35
"PRAGUE-18"	77 %	74 %	0,16

Tabelle 12: Studienübergreifender Vergleich des Männeranteils beider Patientengruppen [148]
Sowohl unsere Erhebung als auch die "PRAGUE-18" Studie lieferten nichtsignifikante Ergebnisse.

4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im Hinblick auf die kardiovaskulären Risikofaktoren **arterielle Hypertonie**, **Hypercholesterinämie**, **Diabetes mellitus** sowie **Raucherstatus** herrscht **kein signifikanter** Unterschied in den beiden Patientengruppen. Somit besaßen die Probanden beider DTAH-Regime ein ähnliches kardiovaskuläres Risikoprofil. Im Rahmen der analogen Studie "PRAGUE-18" zeigten die Patienten des Prasugrel- und Ticagrelor-DTAH-Regimes (siehe Tabelle 13) ebenfalls vergleichbare Risikoprofile [148]. Eine differenziertere Analyse dieser Risikofaktoren folgt im Rahmen der Auswertung des primären Endpunktes.

Variable	Unsere Erhebung	p-Wert	"PRAGUE-18"	p-Wert
Arterielle Hypertonie (%)	T: 65 %	0,07	T: 51 %	0,93
	P: 53 %		P: 51 %	
Hypercholesterinämie (%)	T: 24 %	0,74	T: 35 %	0,47
	P: 22 %		P: 33 %	
Diabetes mellitus (%)	T: 19 %	0,63	T: 21 %	0,74
	P: 22 %		P: 20 %	
Tabakkonsum (%)	T: 49 %	0,10	T: 66 %	0,52
	P: 58 %		P: 64 %	

Tabelle 13: Studienübergreifender Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren beider Patientengruppen [148]
T = Ticagrelor-Gruppe, P = Prasugrel-Gruppe

4.1.3 Krankenvorgeschichte

Die Variablen vorheriger **Myokardinfarkt**, vorherige **Bypass-Operation**, vorbestehende **KHK**, vorbestehende **chronische Niereninsuffizienz**, vorbekanntes **Vorhofflimmern** und vorbestehende **eingeschränkte systolische linksventrikuläre Funktion** unterscheiden sich in beiden Patientengruppen **nicht signifikant** voneinander. Daraus lässt sich ableiten,

dass die kardiovaskuläre Krankenvorgeschichte der beiden Patientengruppen statistisch ähnlich ist. Diese Erkenntnis deckt sich bezogen auf vorherigem Myokardinfarkt, vorheriger Bypass-Operation sowie vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz mit den "PRAGUE-18"-Ergebnissen (siehe Tabelle 14). Die anderen erwähnten Parameter aus unserer Studie wurden nicht erhoben [148].

Variable	Unsere Erhebung	p-Wert	"PRAGUE-18"	p-Wert
Vorheriger Myokardinfarkt (%)	T: 7 %	0,60	T: 9 %	0,25
	P: 6 %		P: 7 %	
Vorherige Bypass-Operation (%)	T: 3 %	0,06	T: 2 %	0,61
	P: 0 %		P: 2 %	
vorbestehende chronische Niereninsuffizienz (%)	T: 52 %	0,83	T: 1 %	0,90
	P: 51 %		P: 1 %	

Tabelle 14: Studienübergreifender Vergleich von Aspekten der Krankenvorgeschichte beider Patientengruppen [148]
T = Ticagrelor-Gruppe, P = Prasugrel-Gruppe

Ein interessantes Ergebnis liefert der Vergleich der Variable "vorheriger ischämischer **Schlaganfall**". Sowohl in der Prasugrel- als auch in der Ticagrelor-Gruppe gaben drei Patienten an, zuvor einen Schlaganfall erlitten zu haben. Dieser Unterschied zeigt **keine statistische Signifikanz**. Mit Bezug auf die Kontraindikation für die Gabe von Prasugrel, nämlich vorbekannte Schlaganfälle, erwarteten wir vor Durchführung der Studie einen signifikanten Unterschied dahingehend, dass Ticagrelor-Patienten signifikant mehr vorbekannte Schlaganfälle besitzen würden [122]. Hintergrund der erwähnten Kontraindikation ist das relevant schlechtere *Outcome* dieser Patienten-Subgruppe (NNH; *number needed to harm* von 15 bezogen auf die Variablen Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder TIMI major-Blutung über 14,5 Monaten) im Rahmen der "Triton-TIMI 38" Studie [106]. Eine weiterführende Recherche unseres Ergebnisses zeigte, dass bei den Patienten des Prasugrel-Therapieregimes mit Zustand nach Schlaganfall dieser etliche Jahre zurücklag. Ferner trat bei diesen Patienten sowohl im Rahmen der initialen Hospitalisation als auch beim 12-monatigen *Follow-up* kein Blutungs- oder kardiovaskuläres Ereignis auf, welches mit der Prasugrel-Therapie assoziiert sein könnte. Im Rahmen der Studie "PRAGUE-18" wurde diese Variable nicht eruiert. Wir untersuchten daraufhin die wegweisende Studie "Triton-TIMI 38" auf Prasugrel-Patienten, welche bereits zuvor Schlaganfälle erlitten hatten. Es waren keine konkreten Zahlen angegeben, aber es wurde hervorgehoben, dass durchaus

Schlaganfall-Patienten (ebenso TIA-Patienten) mit Prasugrel therapiert wurden. In diesen Fällen ließ interessanterweise verglichen mit **Clopidogrel** eine **statistisch signifikant** erhöhte Mortalitätsrate nachweisen [106]. Eine ähnlich vergleichende Gegenüberstellung mit Ticagrelor wäre wünschenswert.

4.2 Aufnahmelabor

Die erhobenen Aufnahmelabor-Parameter Hämoglobin, Kreatinin, TSH, hs-cTnT, CK sowie CK-MB unterscheiden sich in den beiden Gruppen **nicht signifikant** voneinander. Die Gegenüberstellung kardiologisch-relevanter Laborbefunde in den beiden DTAH-Regimen ist bisher noch nicht in großen, randomisierten Studien erfolgt. Unsere Erhebung liefert diesbezüglich erste, wegweisende Ergebnisse. Zur umfassenderen Eruiierung sind weitere Studien erforderlich.

Der Vergleich der *Baseline*-Charakteristika der Patienten beider Medikamentengruppen zeigt, dass die Probanden des Prasugrel- und Ticagrelor-Regimes, mit Ausnahme der Variable "Alter", ähnliche Ausgangskonstellationen aufwiesen. Folglich lassen sich eruierbare Unterschiede der Studien-Endpunkte (s.u.) verstärkt auf die DTAH-Medikation zurückführen.

4.3 Auswertung des primären Studien-Endpunktes: MACCE

Im Hinblick auf die *Hazard-Ratio* des primären Endpunktes unserer Studie, MACCE, zeigte sich ein um 24 % erhöhtes MACCE-Risiko seitens der Ticagrelor-Patienten im beobachteten Zeitraum. Dieser Zusammenhang ist allerdings statistisch **nicht signifikant** (siehe Abb. 10 und Tabelle 4). Demnach herrschte kein relevanter Unterschied im Auftreten von adversen kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen in den beiden Gruppen.

Ähnliches Ergebnis lieferte die Studie "PRAGUE-18": Im randomisierten klinischen Direktvergleich zwischen 634 Prasugrel-Patienten versus 596 Ticagrelor-Patienten mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt zeigte sich im 12-monatigen *Follow-up* eine *Hazard-Ratio* von 1,167 hinsichtlich eines ähnlichen Studien-Endpunktes (bestehend aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nichtletalem Myokardinfarkt sowie Schlaganfall). Demnach besaßen Prasugrel-Patienten ein um ca. 17 % erhöhtes Risiko, den Endpunkt im betrachteten Zeitraum zu erreichen. Doch auch dieser Zusammenhang ist **nicht signifikant** [149].

Somit sahen wir den ausschlaggebenden Grund für die vergleichbaren MACCE-Risiken in der **ähnlich starken antiischämischen Effizienz** der beiden P2Y12-Inhibitoren Prasugrel

und Ticagrelor. Diese Erkenntnis spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien wieder: Die periprozedurale Anwendung beider Substanzen bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt ist gleichermaßen (Ausnahme: ischämischer Schlaganfall als Kontraindikation der Prasugrel-Therapie) mit einer Klasse-I Level-A Evidenz versehen [14, 122]. Bezogen auf deren Pharmakodynamik ergaben in einer prospektiven randomisierten Studie Thrombozytenfunktions-tests beider Substanzen **vergleichbar große Maße an P2Y12-Inhibition** [157]. Die Datenlage ist hier jedoch nicht eindeutig; im Rahmen der Diskussion der Blutungsereignisse werden abweichende Studienergebnisse aufgeführt [158, 159]. Ferner sollte als Randbemerkung zur Kenntnis genommen werden, dass verschiedene Thrombozytenfunktions-tests substanziiell-heterogene Ergebnisse liefern [160].

Ein interessantes Ergebnis liefert der studienübergreifende Vergleich der prozentualen Häufigkeiten beider Patientengruppen bezogen auf den primären Studien-Endpunkt: Während im Rahmen der "PRAGUE-18" Studie lediglich ca. 7 % (42 Patienten) der Prasugrel-Gruppe bzw. ca. 6 % (34 Patienten) der Ticagrelor-Gruppe diesen erreichten, detektierten wir in unserer Erhebung bei 16 % (24 Patienten) der Prasugrel-Therapierten bzw. 21 % (35 Patienten) der Ticagrelor-Therapierten MACCE-Ereignisse (siehe Tabelle 15).

Variable	Unsere Erhebung	p-Wert	"PRAGUE-18"	p-Wert
Primärer Studien-Endpunkt (%)	T: 21 %	0,41	T: 6 %	0,50
	P: 16 %		P: 7 %	

Tabelle 15: Studienübergreifender Vergleich des primären Endpunktes bei beiden Patientengruppen [149]
T = Ticagrelor-Gruppe, P = Prasugrel-Gruppe.

Der wahrscheinlichste Grund für **unsere relevant erhöhte Ereignisrate** ist die **erweiterte Definition des Endpunktes**: Neben kardiovaskulärem Tod, nichtletalem Myokardinfarkt sowie Schlaganfall beinhaltete unser Endpunkt zusätzlich nicht-kardiovaskulärer Tod, letaler Myokardinfarkt sowie ungeplante Reintervention als weitere Ereignisvariablen. Nach Anpassung unseres kombinierten Endpunktes analog zur "PRAGUE-18" Definition erhielten wir folgende adjustierte Häufigkeiten: 14 % (21 Patienten) der Prasugrel- bzw. 15 % (25 Patienten) der Ticagrelor-Kohorte erreichten diesen Endpunkt (siehe Tabelle 16). Folglich bleibt trotz Adjustierung ein relevanter Unterschied bestehen.

Variable	Unsere Erhebung	"PRAGUE-18"
Adjustierter primärer Studien-Endpunkt - Anzahl (%)	T: 25 (15 %)	T: 34 (6 %)
	P: 21 (14 %)	P: 42 (7 %)

Tabelle 16: Studienübergreifender Vergleich des adjustierten primären Endpunktes bei beiden Patientengruppen [149]

T = Ticagrelor-Gruppe, P = Prasugrel-Gruppe. Der adjustierte Endpunkt setzt sich analog "PRAGUE-18" zusammen aus kardiovaskulärem Tod, nichtletalem Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Mit Bezug auf die *Baseline*-Charakteristika beider Studienpopulationen fällt außerdem auf, dass Patienten der beiden Studien ein **divergierendes Risikoprofil** aufwiesen:

Während Hauptrisikofaktoren für das Auftreten von Atherosklerose als Grundlage der koronaren Herzkrankheit, **Tabakkonsum** (unsere Studie: Prasugrel-Gruppe: 58 %, Ticagrelor-Gruppe: 49 %; "PRAGUE-18": Prasugrel-Gruppe: 64 %, Ticagrelor-Gruppe: 66 %) sowie **Hypercholesterinämie** (unsere Studie: Prasugrel-Gruppe: 22 %, Ticagrelor-Gruppe: 24 %; "PRAGUE-18": Prasugrel-Gruppe: 33 %, Ticagrelor-Gruppe: 35 %) bei "PRAGUE-18" häufiger repräsentiert waren, lagen weitere entscheidende Risikofaktoren, **arterielle Hypertonie** (unsere Studie: Prasugrel-Gruppe: 53 %, Ticagrelor-Gruppe: 65 %; "PRAGUE-18": Prasugrel-Gruppe: 51 %, Ticagrelor-Gruppe: 51 %) sowie **männliches Geschlecht** (unsere Studie: Prasugrel-Gruppe: 81 %, Ticagrelor-Gruppe: 76 %; "PRAGUE-18": Prasugrel-Gruppe: 77 %, Ticagrelor-Gruppe: 73 %) in unserem Studienkollektiv häufiger vor [148, 161, 162]. Die Variable **Diabetes mellitus** (unsere Studie: Prasugrel-Gruppe: 22 %, Ticagrelor-Gruppe: 19 %; "PRAGUE-18": Prasugrel-Gruppe: 20 %, Ticagrelor-Gruppe: 21 %) ist in ähnlicher Häufigkeit (siehe Tabelle 12 und 13) vertreten [148].

Letztendlich ist auch zu beachten, dass im Rahmen der "PRAGUE-18" Studie neben STEMI-Patienten auch Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt eingeschlossen worden [148]. Der **STEMI** als tendenziell invasivere Entität des akuten Myokardinfarktes könnte somit im Vergleich zum NSTEMI die **ausschlaggebendere Variable** für das Auftreten adverser kardiovaskulärer Ereignisse darstellen. Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls unter anderem in einer koreanischen Erhebung festgestellt [163]. Hier sind weitere (Subgruppen-) Studien mit identischen Einschlusskriterien notwendig.

Die demnach **differenten Patientenpopulationen** stellen einen weiteren Erklärungsansatz der unterschiedlichen Endpunkt-Ereignisrate beider Studien dar. Es ist zudem möglich,

dass Variablen jenseits der Patienteneigenschaften, wie beispielsweise **regionale Unterschiede** und **Studiengröße** diesbezüglich als potenzielle Einflussfaktoren fungieren können.

Wie bereits in der Einleitung erläutert wurde, repräsentiert "TRITON-TIMI 38" die Meilenstein-Studie für das Thienopyridin Prasugrel. In Bezug auf den primären Endpunkt, welcher exakt der "PRAGUE-18" Definition entsprach, führte im Vergleich zu Clopidogrel ein Prasugrel-DTAH-Regime zu einer **signifikanten** Reduktion ischämischer Ereignisse bei ACS-Patienten [154]. In dieser Studie erreichten **ca. 10 %** der Probanden der Prasugrel-Gruppe diesen Endpunkt, eine Häufigkeit, die sich zwischen unserer (16 %) und der von "PRAGUE-18" (7 %) einordnen lässt [149]. Dies erscheint zunächst verwunderlich, da die *Baseline*-Charakteristika ein im Vergleich zu sowohl unserer Studie als auch "PRAGUE-18" relevant **multimorbideres Patientenkollektiv** mit potenziell schlechterem *Outcome* suggerieren: Die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie (64 %), Hypercholesterinämie (56 %), Diabetes mellitus (23 %) sowie vorbekannter Myokardinfarkt (18 %) waren stark erhöht vertreten.

Wir vermuteten, dass ein Grund im Patienten-**Einschlusskriterium**, dem ACS, lag. Die Tatsache, dass neben STEMI-Patienten auch Patienten mit NSTEMI und instabiler Angina Pectoris untersucht wurden, könnte zu einer verzerrten Risikokonstellation und folglich zu modifizierten Ergebnissen führen. Diesbezüglich existiert bereits eine STEMI-Subgruppen-Analyse von "Triton-TIMI 38", laut welcher STEMI-Patienten verglichen mit der ACS-Kohorte **geringer präsent** (siehe Tabelle 17) **Risikofaktoren** (Arterielle Hypertonie: 49 %, Diabetes mellitus: 19 %) aufwiesen [164]. Diese für STEMI-Patienten adjustierten Wahrscheinlichkeiten suggerieren eine weniger morbide Patientenkohorte verglichen mit der ACS-Gruppe. Demnach erwarteten wir eine weiter erniedrigte Endpunkt-Ereignisrate. Allerdings lag diese, identisch wie im ACS-Ausgangskollektiv, weiterhin bei **10 %** [164]. Dieser nur geringe Zusammenhang sollte in weiteren Studien evaluiert werden. **Solche Subgruppen-Analysen und studienübergreifende Vergleiche sind jedoch mit Vorsicht zu genießen**; die damit verbundene Problematik wird jedoch im Rahmen dieser Dissertation nicht weiter ausgeführt [165]. Weitere Analysen sind somit notwendig, um die Diskordanz aus relativ **niedriger Ereigniswahrscheinlichkeit** (verglichen mit unserer Studie sowie "PRAGUE-18") und **ausgeprägter Risikokonstellation** erneut zu evaluieren. Auch hier kommen Studiengröße sowie regionale Aspekte in Frage.

Variable	"Triton-TIMI 38"	"Triton-TIMI 38" - STEMI-Subgruppe	Unsere Erhebung	"PRAGUE-18"
Arterielle Hypertonie (%)	64 %	49 %	53 %	51 %
Hypercholesterinämie (%)	56 %	41 %	24 %	35 %
Diabetes mellitus (%)	23 %	19 %	22 %	20 %
Vorbekannter Myokardinfarkt (%)	18 %	10 %	6 %	7 %

Tabelle 17: Studienübergreifender Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren der Prasugrel-Gruppe [106, 148, 164]
 Patienten der "Triton-TIMI 38"-ACS-Kohorte sind multimorbider als Patienten unserer Erhebung sowie Patienten der "PRAGUE-18" Studie. In der "Triton-TIMI 38" STEMI-Subgruppe sind die Risikofaktoren geringer präsent.

Im Rahmen der Ticagrelor-Meilenstein-Studie "PLATO" führte die Ticagrelor-DTAH im Vergleich zu Clopidogrel *post* ACS zu einem **signifikant** reduzierten Erreichen des primären Endpunktes (Definition analog "PRAGUE-18" und "Triton-TIMI 38") [107]. Bezogen auf die Ticagrelor-Gruppe kam es bei **ca. 10 % der Patienten** zu adversen kardiovaskulären Ereignissen. Auch diese Häufigkeit lässt sich zwischen dem von uns (21 %) und "PRAGUE-18" (6 %) eruierten Zahlenwert einordnen. Bezogen auf die *Baseline*-Charakteristika des Studienkollektives zeigten, ähnlich "Triton-TIMI 38", "PLATO"-Patienten eine relevant **erhöhte Risikokonstellation** (arterielle Hypertonie: 66 %, Hypercholesterinämie: 47 %, Diabetes mellitus: 25 %, vorbekannter Myokardinfarkt: 20 %), welche sich in der STEMI-Subgruppe (siehe Tabelle 18) verglichen mit dem ACS-Kollektiv ebenfalls **erniedrigt**, aber in Relation zu unseren Häufigkeiten **dennoch leicht erhöht zeigte** (Hypercholesterinämie: 39 %, vorbekannter Myokardinfarkt: 13 %) [166]. In dieser Subgruppe kam es bei **10 %** der Patienten, identisch wie im ACS-Ausgangskollektiv, zum Erreichen des primären Endpunktes. Auch hier gelten ähnliche weiterführende Überlegungen analog zum obigen Abschnitt, im Hinblick auf die **paradox niedrige ACS-Kollektiv-Ereignisrate** bei Ticagrelor-Patienten mit **ausgeprägten Risikofaktoren**.

Variable	"PLATO"	"PLATO" - STEMI-Subgruppe	Unsere Erhebung	"PRAGUE-18"
Arterielle Hypertonie (%)	66 %	59 %	65 %	51 %
Hypercholesterinämie (%)	47 %	39 %	22 %	33 %
Diabetes mellitus (%)	25 %	19 %	19 %	21 %
Vorbekannter Myokardinfarkt (%)	20 %	13 %	7 %	9 %

Tabelle 18: Studienübergreifender Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren der Ticagrelor-Gruppe [107, 148, 166] Patienten der "PLATO"-ACS-Kohorte sind multimorbider als Patienten unserer Erhebung sowie Patienten der "PRAGUE-18" Studie. In der "PLATO"-STEMI-Subgruppe sind die Risikofaktoren geringer, aber verglichen mit unseren Häufigkeiten dennoch ausgeprägt präsent.

In einem finalen Schritt eruierten wir zur epidemiologischen Vervollständigung Mittelwerte der beiden Patientengruppen für die MACCE-freie Überlebenszeit. Diese betrug für Ticagrelor-Patienten im Durchschnitt 301 ± 12 Tage (95 % KI: 288 - 330) und für Prasugrel-Patienten 309 ± 11 Tage (95 % KI: 276 - 325). Der *Logrank-Test* ergab einen nichtsignifikanten **p-Wert**.

4.4 Auswertung der sekundären Studien-Endpunkte

4.4.1 MACCE-Komponenten

4.4.1.1 Tod

Die Variable **Tod** (= Gesamtmortalität) als Komponente unseres primären Endpunktes unterscheidet sich, gesondert betrachtet, in beiden Patientengruppen (Prasugrel-Gruppe: 6 %, Ticagrelor-Gruppe: 7 %) **nicht signifikant** ($p = 0,93$) voneinander. Mit einer *Hazard-Ratio* von 1,04 zeigte sich ein um vier Prozent (nicht signifikant, s.o.) erhöhtes Todes-Risiko seitens der Ticagrelor-Patienten im beobachteten Zeitraum (siehe Tabelle 19).

Der wahrscheinlichste Grund für die analogen Mortalitätsraten unter Ticagrelor versus Prasugrel ist die bereits oben erwähnte **ähnlich potente** pharmakodynamische Wirkweise beider Substanzen im Hinblick auf die Thrombozytenaggregationsinhibition und die damit verbundene gleichartige antiischämische Effizienz [157].

Ähnliches **nichtsignifikantes** Ergebnis ($p = 0,65$) lieferte die Studie "PRAGUE-18": Im 12-monatigen *Follow-up* zeigte sich bezogen auf Prasugrel eine *Hazard-Ratio* von 1,13 hinsichtlich der Gesamtmortalität (siehe Tabelle 19). Demnach besäßen Prasugrel-Patienten ein um ca. 13 % (nicht signifikant, s.o.) erhöhtes Todes-Risiko [149].

Variable	Unsere Erhebung	HR (p-Wert)	"PRAGUE-18"	HR (p-Wert)
Gesamtmortalität (%)	T: 7 %	1,04 (0,93)	T: 4 %	1,13 (0,65)
	P: 6 %		P: 5 %	

Tabelle 19: Studienübergreifender Vergleich der Gesamtmortalität in beiden Patientengruppen [149]
HR = *Hazard-Ratio*, T = Ticagrelor-Gruppe, P = Prasugrel-Gruppe, HR = *Hazard-Ratio*

Betrachtet man studienübergreifend die Mortalitätsraten unter den neuen P2Y12-Inhibitoren, fällt auf, dass die prozentualen Häufigkeiten der Studien "PLATO", "Triton-TIMI 38" samt ihrer STEMI-Subgruppen-Studien sowie "PRAGUE-18" verglichen mit unserer Erhebung (siehe Tabelle 19 und 20) ähnlich verteilt sind [106, 107, 149, 164, 166]. Dies unterstreicht nachträglich unsere eruierte Annahme, dass keines der beiden Thrombozytenaggregationshemmer mit einer signifikant geringeren Gesamtmortalität assoziiert sind. Die mit 3 % und 2% auffallend niedrigen Todesraten der Prasugrel-Patienten von "Triton-TIMI 38" und ihrer STEMI-Kohorte stechen hier jedoch etwas hervor.

In einem weiteren Schritt differenzierten wir die Variable Gesamtmortalität in **kardiovaskulären** sowie **nicht-kardiovaskulären Tod**. Während Ticagrelor- und Prasugrel-Patienten zu gleichen Anteilen (4 %) an kardiovaskulären Ereignissen starben, fiel auf, dass zwei Prozent mehr Ticagrelor-Patienten (3 %, versus 1 % Prasugrel) einen nicht-kardiovaskulären Tod erlitten (siehe Tabelle 10). Aufgrund der geringen Fallzahlen verzichteten wir auf eine weiterführende Interpretation dieser Divergenz und die Bestimmung der *Hazard-Ratio* samt statistischer Signifikanz. Bedeutsamer ist in diesem Zusammenhang die generell niedrige Todesrate beider P2Y12-Inhibitoren als essentieller Parameter zur Einstufung der Sicherheit ihrer klinischen Nutzung. Verglichen mit der Substanz Clopidogrel ist Ticagrelor im *Setting* des Akuten Koronarsyndroms mit einer hochsignifikanten Mortalitäts-Reduktion (Gesamtmortalität: $p < 0,001$; kardiovaskuläre Mortalität: $p = 0,001$) assoziiert [107]. Ein im Übrigen ähnliches Ergebnis zu unserer Erhebung lieferte die "PRAGUE-18" Studie: Zu jeweils drei Prozent starben beide Patientengruppen an einem kardiovaskulären Tod. Demgegenüber war die nicht-kardiovaskuläre Mortalität mit vier (Ticagrelor-Gruppe) und 5 (Prasugrel-Gruppe) Prozent minimal erhöht [149].

4.4.1.2 Myokardinfarkt

Die Variable **Myokardinfarkt** als Komponente unseres primären Endpunktes unterscheidet sich, gesondert betrachtet, in beiden Patientengruppen (Prasugrel-Gruppe: 8 %, Ticagrelor-Gruppe: 10 %) **nicht signifikant** ($p = 0,66$) voneinander. Mit einer *Hazard-Ratio* von 1,18 zeigte sich ein um 18 % (nicht signifikant, s.o.) erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko seitens der Ticagrelor-Patienten im beobachteten Zeitraum (siehe Tabelle 10).

Auch hier betrachteten wir obige Gründe als wahrscheinlichsten Erklärungsansatz.

Einen ebenfalls **nichtsignifikanten** Unterschied eruierte die randomisierte Studie "PRAGUE-18" ($p = 0,61$): Mit einer *Hazard-Ratio* von 1,19 lag eine (nicht signifikant, s.o.) 19 % höhere Reinfarkt-Rate seitens der Prasugrel-Patienten vor [149].

Bezogen auf die Häufigkeitsdistribution stellten wir fest, dass bei "PRAGUE-18"-Patienten relevant weniger Reinfarkte auftraten (Prasugrel: 3 %, Ticagrelor: 3 %; siehe Tabelle 19) im direkten Vergleich zu unseren Daten [149]. Ein möglicher Grund ist die modifizierte Definition des "PRAGUE-18"-Endpunktes: Es wurden, anders als in unserer Erhebung, ausschließlich nichtfatale Myokardinfarkte detektiert. Dementsprechend erhoben wir retrospektiv den prozentualen Anteil der nichtfatalen Reinfarkte. Unsere analog zu "PRAGUE-18" adjustierte Variable ergab für die Ticagrelor-Gruppe eine unveränderte Häufigkeit von 10 %, für die Prasugrel-Gruppe allerdings eine auf 7 % erniedrigte (siehe Tabelle 20). Die weiterhin erhöhte Reinfarkt-Rate könnte mit Bezug auf die *Baseline*-Charakteristika unserer Studienpatienten an deren individueller Risikokonstellation liegen.

Variable	Unsere Erhebung	p-Wert	"PRAGUE-18"	p-Wert
Nichtfataler Reinfarkt (%)	T: 10 %	0,66	T: 4 %	0,61
	P: 7 %		P: 5 %	

Tabelle 20: Studienübergreifender Vergleich der nichtfatalen Reinfarkte in beiden Patientengruppen [148]

T = Ticagrelor-Gruppe, P = Prasugrel-Gruppe. Die adjustierte Variable "nichtfataler Reinfarkt" ist in unserer Erhebung weiterhin relevant erhöht repräsentiert.

Die Meilenstein-Studien "Triton-TIMI 38" und "PLATO" verzeichneten Reinfarkt-Häufigkeiten, welche sich prozentual zwischen unseren und denen von "PRAGUE-18" bewegten ("Triton-TIMI 38"-Prasugrel-Gruppe: 7 %, "PLATO"-Ticagrelor-Gruppe: 6 %) [106, 107]. Dies gilt ebenfalls für die STEMI-Subgruppen-Analysen (Prasugrel-Gruppe: 7 %, Ticagrelor-Gruppe: 5 %) dieser Studien [164, 166].

4.4.1.3 Schlaganfall

Die Variable ischämischer **Schlaganfall** als Komponente unseres primären Endpunktes unterscheidet sich, gesondert betrachtet, in beiden Patientengruppen (Prasugrel-Gruppe: 2 %, Ticagrelor-Gruppe: 1%) **nicht signifikant** ($p = 0,55$) voneinander. Mit einer *Hazard-Ratio* von 0,58 zeigte sich ein um 42 % (nicht signifikant, s.o.) erniedrigtes Schlaganfall-Risiko seitens der Ticagrelor-Patienten im beobachteten Zeitraum (siehe Tabelle 10).

Analog zu obigen Ausführungen schrieben wir dies der ähnlichen antithrombozytäre Wirkung und somit Effizienz beider P2Y12-Inhibitoren zu.

Mit Bezug auf die Kontraindikation der Prasugrel-Therapie (s.o.) ließ sich vermuten, dass signifikant mehr ischämische Schlaganfälle in der Prasugrel-Kohorte auftreten würden. Diese These konnten wir somit verwerfen.

Die Studie "PRAGUE-18" detektierte ebenfalls einen **nichtsignifikanten** Unterschied im Direktvergleich ($p = 0,42$): Mit einer *Hazard-Ratio* von 1,65 lag eine (nicht signifikant, s.o.) 65 % höhere Schlaganfall-Rate seitens der Prasugrel-Patienten vor [149].

Bezogen auf die Häufigkeitsverteilung eruierten unsere Erhebung sowie die "PRAGUE-18" Studie in ähnliche prozentuale Anteile (siehe Tabelle 21), was erneut die Repräsentanz unserer retrospektiven Registerstudie im Hinblick auf die Rolle der beiden neuen P2Y12-Inhibitoren unterstreicht.

Variable	Unsere Erhebung	p-Wert	"PRAGUE-18"	p-Wert
Schlaganfall (%)	T: 1 %	0,55	T: 1 %	0,42
	P: 2 %		P: 1 %	

Tabelle 21: Studienübergreifender Vergleich der Schlaganfall-Rate in beiden Patientengruppen [149]

T = Ticagrelor-Gruppe, P = Prasugrel-Gruppe. Beide Studien verzeichneten ähnliche Häufigkeiten, welche statistisch nicht signifikant waren.

Die Studien "Triton-TIMI 38" sowie "PLATO" kamen analog zu unserer Erhebung auf ähnliche Raten ("Triton-TIMI 38"-Prasugrel-Gruppe: 1 %, "PLATO"-Ticagrelor-Gruppe: 1 %). Diese Verteilung blieb in den STEMI-Subgruppen-Erhebungen beider Studien grob bestehen ("Triton-TIMI 18"-STEMI-Subgruppe: 0,4 %, "PLATO"-STEMI-Subgruppe: 1%) [106, 107, 164, 166].

4.4.1.4 Ungeplante Reintervention

Die Variable "**ungeplante Reintervention**" als Komponente unseres primären Endpunktes unterscheidet sich, gesondert betrachtet, in beiden Patientengruppen (Prasugrel-Gruppe: 5

%, Ticagrelor-Gruppe: 6 %) **nicht signifikant** ($p = 0,84$) voneinander. Mit einer Hazard-Ratio von 1,10 zeigte sich ein um 10 % (nicht signifikant, s.o.) erhöhtes Risiko einer ungeplanten Reintervention seitens der Ticagrelor-Patienten im beobachteten Zeitraum (siehe Tabelle 10).

Auch hier betrachteten wir obige Gründe als wahrscheinlichsten Erklärungsansatz für den nicht signifikanten Unterschied beider Substanzen im Hinblick auf diesen sekundären Endpunkt.

Essentiell ist in Bezug auf die Variable "ungeplante Reintervention" unsere präzise Definition (siehe Methoden-Abschnitt) dieses invasiven sekundären Endpunktes. Unsere Intention war es, erstmals einen prognostisch relevanten Parameter zu erheben, der nicht ausschließlich TLR (*target lesion reintervention*, Zielläsions-Reintervention), sondern ebenfalls Non-TLR (*non-target lesion reintervention*, Nicht-Zielläsions-Reintervention) bzw. Non-TVR (*non-target vessel reintervention*, Nicht-Zielgefäß-Reintervention) in ihrer Gesamtheit erfasst. Aufgrund fehlender statistischer Signifikanz verzichteten wir retrospektiv auf eine Aufschlüsselung dieser Komponenten.

Weder "PRAGUE-18", noch die Studien "Triton-TIMI 38" sowie "PLATO" erfassten einen analogen Endpunkt [106, 107, 149]. Dieser hochrelevante Parameter für ein invasives kardiovaskuläres Ereignis sollte in weiteren Studien erneut geprüft und eruiert werden. Ein eventueller Unterschied könnte wegweisend die Empfehlungsgrade der Prasugrel- bzw. Ticagrelor-Therapie beeinflussen. Die Reinterventions-Raten von fünf (Prasugrel-Gruppe) bzw. sechs Prozent (Ticagrelor-Gruppe) aus unserer Erhebung sind **nicht** vernachlässigbar und sollten demnach Bestandteil primärer kardiovaskulärer Endpunkte analoger Studien sein.

4.4.2 TIMI-Blutungsergebnisse

Der sekundäre Endpunkt **TIMI-Blutung** unterscheidet sich in beiden Patientengruppen (Ticagrelor-Gruppe: 10 %, Prasugrel-Gruppe: 3 %) **signifikant** ($p = 0,01$) voneinander. Mit einer *Hazard-Ratio* von 2,85 zeigte sich ein 2,85-fach signifikant erhöhtes TIMI-Blutungs-Risiko seitens der Ticagrelor-Patienten im beobachteten Zeitraum (siehe Tabelle 10).

Die Gründe für diese bisher **unerforschte** Beobachtung sind nicht eindeutig eruiert. Wir vermuteten, dass die pharmakodynamischen sowie pharmakokinetischen Besonderheiten der Substanz Ticagrelor im Unterschied zu den Thienopyridinen, nämlich die Reversibilität der Rezeptorbindung und die direkte antithrombozytäre Wirkung (Ticagrelor ist, anders als

Prasugrel, kein *Prodrug*; siehe Einleitung), einen potenziellen Erklärungsansatz für das erhöhte Blutungsrisiko darstellen können [126, 132]. Diese pharmakologischen Mechanismen sehen auch Sakurai *et al.* dafür verantwortlich: Im Rahmen einer Metaanalyse randomisierter Studien zeigte sich ebenfalls die Tendenz einer geringeren TIMI-Blutungs-Inzidenz bei PCI-Patienten mit koronarer Herzerkrankung unter Prasugrel- versus Ticagrelor-Therapie [167]. Ferner liefern kontroverse pharmakodynamische Studien Evidenz darüber, dass Ticagrelor, verglichen mit Prasugrel, mit einer erniedrigten Thrombozytenreaktivität sowie einer erhöhten thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung (im *Setting* des Akuten Koronarsyndroms bzw. Myokardinfarktes) assoziiert ist [168, 169]. In der Folge führt diese **stärkere antithrombozytäre Potenz** zu mehr Blutungsereignissen. Als finalen Grund für unser signifikantes Ergebnis vermuteten wir die mit Ticagrelor in Zusammenhang gebrachten, in der Einleitung angerissenen, einzigartigen Effekte dieser Substanz. Dazu zählen die **Adenosin-Uptake-Hemmung** in Erythrozyten sowie die durch P2Y12-Rezeptoren glatter Muskelzellen vermittelte **Vasodilatation** [134]. Es sind hier Studien gefordert, welche die Beeinflussung der thrombozytären P2Y12-Inhibition durch diese beiden Phänomene untersuchen.

Dieses Ergebnis unterscheidet sich elementar von der "PRAGUE-18" Studie. Diese eruierte **keinen signifikanten** Unterschied der Blutungsereignisse ($p = 0,93$): Mit einer *Hazard-Ratio* von 0,99 lag eine (nicht signifikante, s.o.) um ein Prozent niedrigere Blutungs-Rate seitens der Ticagrelor-Patienten vor [149]. Einen Faktor für diese Diskordanz zu unserer Erhebung könnte die bereits oben erwähnte heterogene Risikokonstellation des Patientenkollektivs beider Studien darstellen. Erwähnenswert ist hier, dass der sekundäre Endpunkt in der "PRAGUE-18" Studie neben der TIMI-Definition zusätzlich die BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) -Definition zur Detektion von Blutungsereignissen nutzte [149, 170].

Bezogen auf die **Häufigkeiten** detektierte "PRAGUE-18", bezogen auf Ticagrelor, unserer Erhebung ähnliche Prozentzahlen ("PRAGUE-18": Ticagrelor-Blutungs-Rate: 11 %). Die Blutungs-Inzidenz der Prasugrel-Gruppe von 11 % ist jedoch im Vergleich zu unserer (3 %) relevant (siehe Tabelle 22) höher.

Variable	Unsere Erhebung	p-Wert	"PRAGUE-18"	p-Wert
Blutungsereignisse (%)	T: 10 %	0,01	T: 11 %	0,93
	P: 3 %		P: 11 %	

Tabelle 22: Studienübergreifender Vergleich der Blutungsereignisse in beiden Patientengruppen [149]

T = Ticagrelor-Gruppe, P = Prasugrel-Gruppe. Im Rahmen unserer Erhebung detektierten wir erstmals einen statistisch signifikanten Unterschied der Blutungsereignisse in beiden Patientengruppen.

Die Studien "Triton-TIMI 38" und "PLATO" 11% untermauern den von uns eruierten Trend der **erhöhten TIMI-Blutungs-Rate der Ticagrelor-Gruppe**: Während die Blutungs-Inzidenz der Prasugrel-Gruppe, ähnlich unserer Erhebung und entgegen der "PRAGUE-18" Studie, bei fünf Prozent lag, betrug diese für Ticagrelor-Patienten 11 %. Diese Tendenz blieb ebenfalls im Rahmen ihrer STEMI-Subgruppen-Studien (Prasugrel-Gruppe: 6 %, Ticagrelor-Gruppe: 9 %) erhalten [106, 107, 149, 164, 166]. Zu beachten sind in diesem Zusammenhang die Limitationen der "PRAGUE-18" Studie, die hier allerdings nicht weiter ausgeführt werden [149].

Wir vermuteten, dass, mit Bezug auf die *Baseline*-Charakteristika unseres Studienkollektivs, die Variablen **Alter**, **Diabetes mellitus**, **PCI-Zugangsweg** sowie **chronische Niereninsuffizienz** potenzielle *Confounder* (Einflussfaktoren) der Blutungs-Rate darstellten und folglich unsere Ergebnisse verfälschen könnten. Um dies auszuschließen, wandten wir die **multivariate Analyse** an, mit dem Ergebnis, dass allein die antithrombozytäre P2Y12-Medikation einen statistisch **signifikanten** Einfluss (adjustierter p-Wert: **0,04**) auf die Blutungswahrscheinlichkeit der Patienten hat (siehe Tabelle 9).

In einem finalen Schritt differenzierten wir die TIMI-Blutungsereignisse in **TIMI major-** und **TIMI minor-Blutungen**. Sowohl für TIMI major-Blutungen (Ticagrelor-Gruppe: 4 %, Prasugrel-Gruppe: 1 %; p-Wert: 0,08) als auch für TIMI minor-Blutungen (Ticagrelor-Gruppe: 7 %, Prasugrel-Gruppe: 3 %; p-Wert: 0,09) zeigte sich **kein statistisch signifikanter** Unterschied in beiden Patientengruppen. Mit *Hazard-Ratios* von 3,87 bzw. 3,75 zeigte sich eine 3,87-fach erhöhte (nicht signifikant, s.o.) TIMI major- bzw. 3,75-fach erhöhte (nicht signifikante, s.o.) TIMI minor-Blutungs-Rate für Ticagrelor-Patienten. Im Hinblick auf die Häufigkeiten blieb die **Tendenz zu höheren Blutungen** seitens der **Ticagrelor-Patienten** nach Differenzierung in TIMI-Untergruppen dennoch bestehen (siehe Tabelle 10). Ein ähnlicher Trend ließ sich in den wegweisenden Studien "Triton-TIMI 38" (Prasugrel-Gruppe: 2 % TIMI major-Blutung) und "PLATO" (Ticagrelor-Gruppe: 8 %

TIMI major-Blutung) samt ihren STEMI-Subgruppen-Studien (Prasugrel-Gruppe: 2 % TIMI major-Blutung, Ticagrelor-Gruppe: 6 %) beobachten [106, 107, 164, 166].

Die "PRAGUE-18" Studie konnte ebenfalls **keinen statistisch signifikanten** Unterschied der **TIMI major-Blutungen** in den beiden Patientengruppen (Ticagrelor-Gruppe: 1 %, Prasugrel-Gruppe: 1 %; p-Wert: 0,75) eruieren (siehe Tabelle 23). **TIMI minor-Blutungen** wurden nicht gesondert erhoben [149].

Variable	Unsere Erhebung	p-Wert	"PRAGUE-18"	p-Wert
TIMI major-Blutung (%)	T: 4 %	0,08	T: 1 %	0,75
	P: 1 %		P: 1 %	
TIMI minor-Blutung (%)	T: 7 %	0,09	-	-
	P: 3 %			

Tabelle 23: Studienübergreifender Vergleich der TIMI-Blutungsereignisse in beiden Patientengruppen [149]
T = Ticagrelor-Gruppe, P = Prasugrel-Gruppe, TIMI = *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. Im Rahmen der "PRAGUE-18" Studie wurden TIMI minor-Blutungen nicht differenziert erhoben.

4.5 Studienlimitationen

Die Limitationen der von uns durchgeführten Studie sind im **nichtrandomisierten, retrospektiven** Design begründet.

Die Zuweisung des P2Y12-Inhibitors unterlag der Präferenz des behandelnden interventionellen Kardiologen, wodurch der Aspekt der Randomisierung verloren ging. Dies wäre nicht der Fall, wenn die Zuordnung der Probanden zur Ticagrelor- oder Prasugrel-Gruppe zufällig erfolgen würde.

Zudem war unsere Erhebung nicht (doppelt) **verblindet**, was Verzerrungseffekte seitens der Patienten (z.B. *Hawthorne*-Effekt) oder des Arztes (z.B. *Rosenthal*-Effekt) mit sich bringt.

Mit einer Gesamtzahl von 318 Studienpatienten ist unsere Studie, verglichen mit Erhebungen ähnlicher Thematik, als klein bis mittelgroß einzuordnen. Dennoch ist, mit Bezug auf die **Studiengröße**, fraglich ob unsere Studie adäquat "**gepowert**" ist.

Ein weiteres elementares Problem stellte die Auswertung des digitalen Patientenarchives "Medico" dar: Die dort abgespeicherten **Arztbriefe** dienten als Grundlage für diese Arbeit. In einigen Fällen erfassten sie nicht oder lediglich unvollständig essentielle Kenngrößen. Beispielsweise wurden aus aktuelleren Briefen relevante zurückliegende Vorerkrankungen,

wie eine vorbekannte chronische Niereninsuffizienz, gelöscht. Diese Information ginge somit verloren (oder würde im Register aufgrund der Diskordanz zu älteren / neueren Briefen mit einer "99" zensiert) und könnte zu einer Verfälschung unserer Ergebnisse führen. Um diese Fehlerquelle zu minimieren, prüften wir sowohl zeitlich vor dem STEMI-Ereignis zurückliegende als auch darauf folgende Arztbriefe auf Parameter unserer Fragestellung.

Eine weitere Verzerrung der Ergebnisse könnte dadurch bewirkt worden sein, dass dem STEMI-Ereignis folgende externe Krankenhausaufenthalte nicht erfasst wurden.

Im Hinblick auf einen potenziellen Informationsverlust stellte die **Umkodierung** der im "Medico" befindlichen Arztbriefe in die statistisch-operationalisierten Variablen des "STEMI-Registers" kein Problem dar: Bei der Erstellung des Registers hielten wir uns an standardisierte und logische Algorithmen.

4.6 Schlussfolgerungen & Ausblick

Unsere monozentrische Registerstudie untersuchte den klinischen *Outcome* von STEMI-Patienten unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Ticagrelor versus Aspirin und Prasugrel.

Im beobachteten Zeitraum ergab sich ein statistisch **signifikant häufigeres** Auftreten von **TIMI-Blutungsereignissen** in der **Ticagrelor**-Gruppe. Dieser Zusammenhang blieb nach Adjustierung potenzieller Einflussfaktoren bestehen. Als Erklärungsansatz für diese bisher unerforschte Beobachtung kommen die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Besonderheiten der Substanz Ticagrelor in Frage [126, 132]. Die Assoziation der periprozeduralen Ticagrelor-Therapie mit einem erhöhten Blutungsrisiko sollte erneut in großflächigen randomisierten Studien belegt werden.

Bezogen auf den primären Endpunkt **MACCE** herrschte in beiden Patientengruppen **kein signifikanter** Unterschied. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der "PRAUGE-18" Studie [149]. Analog dazu ließen sich keine signifikanten Unterschiede der MACCE-Komponenten als sekundäre Endpunkte eruieren. Die **Baseline-Charakteristika** beider Patientengruppen waren **ähnlich** verteilt, mit der relevanten Ausnahme der Variable "Patientenalter". Die Beobachtung, dass Prasugrel-Patienten signifikant jünger waren, ist mit den Kontraindikationen des Thienopyridins begründet.

Zusammenfassend lässt sich demnach schlussfolgern, dass die neuen P2Y12-Inhibitoren mit Ausnahme der abweichenden Blutungs-Risiken ein **ähnliches Sicherheitsprofil** aufweisen. Die heterogenen studienübergreifenden Ergebnisse unserer Erhebung gegenüber "PRAGUE-18" sollten als Initialzündung weiterer Studien dieser Thematik fungieren. Die von uns eruierte signifikant höhere TIMI-Gesamtblutungs-Rate deckt eine eventuelle **Sicherheitslücke** der **Ticagrelor**-Therapie auf: Patienten mit erhöhter Blutungsneigung stellen somit eine neue Risikogruppe dar, bei der die Anwendung des Cyclopentyltriazolopyrimidins tendenziell nicht zu empfehlen wäre. Dies würde in der Folge eine modifizierte Indikationsstellung in den Leitlinien bewirken. Eine analoge Erhebung, welche Patienten in verschiedene Blutungsrisiko-Gruppen präselektiert, wäre diesbezüglich hilfreich.

Im jetzigen Zeitalter der optimierten Gesundheitsversorgung gilt es als verpflichtende Aufgabe, die Nachsorge der hochgefährdeten STEMI-Patienten so effizient wie möglich zu gestalten. Vor diesem Hintergrund sind **großflächige Patienten-Register** fundamental. Die nordischen Staaten (insbesondere Dänemark) dienen mit ihrem Registerdaten-orientierten epidemiologischen Forschungskonzept als Vorreiter [171].

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Sterbefälle 2015 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018. In www.destatis.de (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Todesursachen - Dokumentart: Tabelle). Abrufdatum 26.06.2018.
2. Roffi, M., et al., *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)*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 267-315.
3. Gumina, R.J., *New trials and therapies for acute myocardial infarction*. Med Clin North Am, 2007. **91**(4): p. 729-49; xii.
4. Ambrose, J.A. and M. Singh, *Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes*. F1000Prime Rep, 2015. **7**.
5. Kolodgie, F.D., et al., *Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma*. N Engl J Med, 2003. **349**(24): p. 2316-25.
6. Brener, S.J., *Insights into the pathophysiology of ST-elevation myocardial infarction*. Am Heart J, 2006. **151**(6 Suppl): p. S4-10.
7. Libby, P. and P. Theroux, *Pathophysiology of coronary artery disease*. Circulation, 2005. **111**(25): p. 3481-8.
8. Kumar, A. and C.P. Cannon, *Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I*. Mayo Clin Proc, 2009. **84**(10): p. 917-38.
9. Coppola, G., et al., *ST segment elevations: Always a marker of acute myocardial infarction?* Indian Heart J, 2013. **65**(4): p. 412-23.
10. Xu, R.Y., et al., *High-sensitive cardiac troponin T*. J Geriatr Cardiol, 2013. **10**(1): p. 102-9.
11. Thygesen, K., et al., *Third universal definition of myocardial infarction*. Eur Heart J, 2012. **33**(20): p. 2551-67.
12. Chiu, A., et al., *Troponin-I, myoglobin, and mass concentration of creatine kinase-MB in acute myocardial infarction*. Qjm, 1999. **92**(12): p. 711-8.
13. Daubert, M.A. and A. Jeremias, *The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings*. Vasc Health Risk Manag, 2010. **6**: p. 691-9.
14. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017. **70**(12): p. 1082.
15. Sgarbossa, E.B., et al., *Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block*. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. N Engl J Med, 1996. **334**(8): p. 481-7.
16. Steg, P.G., et al., *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. Eur Heart J, 2012. **33**(20): p. 2569-619.
17. Hwang, C. and J.T. Levis, *ECG Diagnosis: ST-Elevation Myocardial Infarction*. Perm J, 2014. **18**(2): p. e133.
18. Zorzi, A., et al., *Interpretation of acute myocardial infarction with persistent 'hyperacute T waves' by cardiac magnetic resonance*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2012. **1**(4): p. 344-8.

19. Nikus, K., et al., *Updated Electrocardiographic Classification of Acute Coronary Syndromes*. Current Cardiology Reviews, 2014. **10**(3): p. 229-236.
20. Moye, S., et al., *The electrocardiogram in right ventricular myocardial infarction*. Am J Emerg Med, 2005. **23**(6): p. 793-9.
21. Cervellin, G. and G. Rastelli, *The clinics of acute coronary syndrome*. Ann Transl Med, 2016. **4**(10).
22. National Clinical Guideline, C., *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation: The Acute Management of Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation*. 2013, Royal College of Physicians (UK) National Clinical Guideline Centre.: London.
23. Bjorck, L., et al., *Medication in relation to ST-segment elevation myocardial infarction in patients with a first myocardial infarction: Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA)*. Arch Intern Med, 2010. **170**(15): p. 1375-81.
24. Stub, D., et al., *Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction*. Circulation, 2015. **131**(24): p. 2143-50.
25. *ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group*. Lancet, 1995. **345**(8951): p. 669-85.
26. Henrikson, C.A., et al., *Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease*. Ann Intern Med, 2003. **139**(12): p. 979-86.
27. Chen, Z.M., et al., *Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1622-32.
28. Valgimigli, M. and M. Minarelli, *Triple antiplatelet therapy in acute coronary syndromes*. Drugs, 2011. **71**(13): p. 1703-19.
29. Levine, G.N., et al., *2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*. Circulation, 2011. **124**(23): p. e574-651.
30. Kumar, A. and C.P. Cannon, *Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part II*. Mayo Clin Proc, 2009. **84**(11): p. 1021-36.
31. Archbold, R.A., N.M. Robinson, and R.J. Schilling, *Radial artery access for coronary angiography and percutaneous coronary intervention*. Bmj, 2004. **329**(7463): p. 443-6.
32. Kolh, P., et al., *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **46**(4): p. 517-92.
33. Nordmann, A.J., et al., *Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Med, 2004. **116**(4): p. 253-62.
34. Jolly, S.S., et al., *Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial*. Lancet, 2011. **377**(9775): p. 1409-20.

35. Montalescot, G., et al., *Recommendations on percutaneous coronary intervention for the reperfusion of acute ST elevation myocardial infarction*. Heart, 2004. **90**(6): p. e37.
36. Valgimigli, M., et al., *Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial*. Lancet, 2015. **385**(9986): p. 2465-76.
37. Kornowski, R., et al., *Prognostic impact of staged versus "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(7): p. 704-11.
38. Young, J.J., *Neointimal formation following drug-eluting stents: physiology, timeline, and the influence of drug delivery systems*. Rev Cardiovasc Med, 2007. **8 Suppl 1**: p. S3-10.
39. Villa, A., et al., *Comparison of neointimal hyperplasia with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients undergoing intracoronary bone-marrow mononuclear cell transplantation following acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2009. **103**(12): p. 1651-6.
40. Montalescot, G., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
41. Tsoi, M.F., et al., *Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: Meta-analysis of large randomised controlled trials*. Sci Rep, 2015. **5**.
42. Kastrati, A., et al., *Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction*. Eur Heart J, 2007. **28**(22): p. 2706-13.
43. Sethi, A., et al., *Drug-eluting stents versus bare metal stents in ST elevation myocardial infarction at a follow-up of three years or longer: A meta-analysis of randomized trials*. Exp Clin Cardiol, 2012. **17**(4): p. 169-74.
44. Raber, L., et al., *Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial*. Jama, 2012. **308**(8): p. 777-87.
45. Sabate, M., et al., *Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial*. Lancet, 2012. **380**(9852): p. 1482-90.
46. Ellis, S.G., et al., *Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease*. N Engl J Med, 2015. **373**(20): p. 1905-15.
47. Wijns, W., et al., *Guidelines on myocardial revascularization*. Eur Heart J, 2010. **31**(20): p. 2501-55.
48. Keeley, E.C., J.A. Boura, and C.L. Grines, *Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials*. Lancet, 2003. **361**(9351): p. 13-20.
49. Van de Werf, F., et al., *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2008. **29**(23): p. 2909-45.
50. Alexander, J.H. and P.K. Smith, *Coronary-Artery Bypass Grafting*. N Engl J Med, 2016. **374**(20): p. 1954-64.

51. Koul, S., et al., *Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention*. Eur Heart J, 2011. **32**(23): p. 2989-97.
52. Clemetson, K.J., *Platelets and primary haemostasis*. Thromb Res, 2012. **129**(3): p. 220-4.
53. Bergmeier, W., et al., *The role of platelet adhesion receptor GPIIb/IIIa far exceeds that of its main ligand, von Willebrand factor, in arterial thrombosis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(45): p. 16900-5.
54. Hanasaki, K. and H. Arita, *Characterization of thromboxane A₂/prostaglandin H₂ (TXA₂/PGH₂) receptors of rat platelets and their interaction with TXA₂/PGH₂ receptor antagonists*. Biochem Pharmacol, 1988. **37**(20): p. 3923-9.
55. Fullard, J.F., *The role of the platelet glycoprotein IIb/IIIa in thrombosis and haemostasis*. Curr Pharm Des, 2004. **10**(14): p. 1567-76.
56. Reininger, A.J., *Primary haemostasis and its assessment by laboratory tests*. Hamostaseologie, 2006. **26**(1): p. 42-4, 46-7.
57. Palta, S., R. Saroa, and A. Palta, *Overview of the coagulation system*. Indian J Anaesth, 2014. **58**(5): p. 515-23.
58. Sneader, W., *The discovery of aspirin: a reappraisal*. Bmj, 2000. **321**(7276): p. 1591-4.
59. Flower, R., *What are all the things that aspirin does?* Bmj, 2003. **327**(7415): p. 572-3.
60. Smith, W.L., *The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action*. Biochem J, 1989. **259**(2): p. 315-24.
61. Ricciotti, E. and G.A. FitzGerald, *Prostaglandins and inflammation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011. **31**(5): p. 986-1000.
62. Schror, K., *Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis*. Semin Thromb Hemost, 1997. **23**(4): p. 349-56.
63. Hallstrand, T.S. and W.R. Henderson, Jr., *An update on the role of leukotrienes in asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010. **10**(1): p. 60-6.
64. Kerola, M., et al., *Effects of nimesulide, acetylsalicylic acid, ibuprofen and nabumetone on cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-mediated prostanoid production in healthy volunteers ex vivo*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2009. **104**(1): p. 17-21.
65. Seibert, K. and J.L. Masferrer, *Role of inducible cyclooxygenase (COX-2) in inflammation*. Receptor, 1994. **4**(1): p. 17-23.
66. Taylor, G., et al., *Is platelet transfusion efficient to restore platelet reactivity in patients who are responders to aspirin and/or clopidogrel before emergency surgery?* J Trauma Acute Care Surg, 2013. **74**(5): p. 1367-9.
67. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration*. Bmj, 1994. **308**(6921): p. 81-106.
68. Hart, R.G., et al., *Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses*. Arch Neurol, 2000. **57**(3): p. 326-32.
69. ten Berg, J.M., H.T. Plokker, and F.W. Verheugt, *Antiplatelet and anticoagulant therapy in elective percutaneous coronary intervention*. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2001. **2**(3): p. 129-140.
70. Patrignani, P. and C. Patrono, *Aspirin and Cancer*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(9): p. 967-76.

71. Zeymer, U., et al., *Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE)*. *Thromb Haemost*, 2017. **117**(3): p. 625-635.
72. Hirsh, J., et al., *Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(7): p. 1094-6.
73. Ellis, V., M.F. Scully, and V.V. Kakkar, *Inhibition of prothrombinase complex by plasma proteinase inhibitors*. *Biochemistry*, 1984. **23**(24): p. 5882-7.
74. Olson, S.T., et al., *Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement*. *J Biol Chem*, 1992. **267**(18): p. 12528-38.
75. Junqueira, D.R., L.M. Zorzela, and E. Perini, *Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **4**: p. Cd007557.
76. Reilly, R.F., *The pathophysiology of immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia*. *Semin Dial*, 2003. **16**(1): p. 54-60.
77. Marlar, R.A., B. Clement, and J. Gausman, *Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations*. *Semin Thromb Hemost*, 2017. **43**(3): p. 253-260.
78. Newall, F., *Protamine titration*. *Methods Mol Biol*, 2013. **992**: p. 279-87.
79. Gray, E., B. Mulloy, and T.W. Barrowcliffe, *Heparin and low-molecular-weight heparin*. *Thromb Haemost*, 2008. **99**(5): p. 807-18.
80. van Veen, J.J., et al., *Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective?* *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011. **22**(7): p. 565-70.
81. Chawla, L.S., G. Moore, and M.G. Seneff, *Incomplete reversal of enoxaparin toxicity by protamine: implications of renal insufficiency, obesity, and low molecular weight heparin sulfate content*. *Obes Surg*, 2004. **14**(5): p. 695-8.
82. Boneu, B., C. Caranobe, and P. Sie, *Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin*. *Baillieres Clin Haematol*, 1990. **3**(3): p. 531-44.
83. Warkentin, T.E., *Bivalent direct thrombin inhibitors: hirudin and bivalirudin*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004. **17**(1): p. 105-25.
84. Damman, P., et al., *P2Y12 platelet inhibition in clinical practice*. *J Thromb Thrombolysis*, 2012. **33**(2): p. 143-53.
85. Hagihara, K., et al., *Comparison of human cytochrome P450 inhibition by the thienopyridines prasugrel, clopidogrel, and ticlopidine*. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2008. **23**(6): p. 412-20.
86. Porto, I., et al., *Platelet P2Y12 receptor inhibition by thienopyridines: status and future*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009. **18**(9): p. 1317-32.
87. Wijeyeratne, Y.D., R. Joshi, and S. Heptinstall, *Ticagrelor: a P2Y12 antagonist for use in acute coronary syndromes*. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012. **5**(3): p. 257-69.
88. Nylander, S. and R. Schulz, *Effects of P2Y12 receptor antagonists beyond platelet inhibition--comparison of ticagrelor with thienopyridines*. *Br J Pharmacol*, 2016. **173**(7): p. 1163-78.
89. Marczewski, M.M., M. Postula, and D. Kosior, *Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications--focus on ticagrelor*. *Vasc Health Risk Manag*, 2010. **6**: p. 419-29.
90. Bertrand, M.E., et al., *Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS)*. *Circulation*, 2000. **102**(6): p. 624-9.

91. Montalescot, G., et al., *Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction*. N Engl J Med, 2014. **371**(11): p. 1016-27.
92. Gachet, C., *Regulation of platelet functions by P2 receptors*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2006. **46**: p. 277-300.
93. Gerschutz, G.P. and D.L. Bhatt, *The CURE trial: using clopidogrel in acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. Cleve Clin J Med, 2002. **69**(5): p. 377-8, 380, 382 passim.
94. Chen, Z.M., et al., *Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1607-21.
95. Polzin, A., et al., *High on-treatment platelet reactivity in transcatheter aortic valve implantation patients*. Eur J Pharmacol, 2015. **751**: p. 24-7.
96. Polzin, A., et al., *Antiplatelet effects of clopidogrel and aspirin after interventional patent foramen ovale/ atrium septum defect closure*. Platelets, 2016. **27**(4): p. 317-21.
97. Polzin, A., et al., *Platelet reactivity in MitraClip patients*. Vascul Pharmacol, 2016. **77**: p. 54-9.
98. Park, K.J., et al., *Clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic determinants of clopidogrel resistance in Korean patients with acute coronary syndrome*. Korean J Lab Med, 2011. **31**(2): p. 91-4.
99. Mega, J.L., et al., *Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel*. N Engl J Med, 2009. **360**(4): p. 354-62.
100. Geisler, T., et al., *Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation*. Diabetes Care, 2007. **30**(2): p. 372-4.
101. Gilard, M., et al., *Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(3): p. 256-60.
102. Aleil, B., et al., *Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(1): p. 85-92.
103. Bliden, K.P., et al., *Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate?* J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(6): p. 657-66.
104. Gurbel, P.A., et al., *Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(10): p. 1820-6.
105. Matetzky, S., et al., *Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction*. Circulation, 2004. **109**(25): p. 3171-5.
106. Wiviott, S.D., et al., *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
107. Wallentin, L., et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
108. Savi, P., et al., *Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel*. Thromb Haemost, 2000. **84**(5): p. 891-6.
109. Weber, A.A., et al., *Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers*. Br J Clin Pharmacol, 2001. **52**(3): p. 333-6.

110. van Giezen, J.J., et al., *Comparison of ticagrelor and thienopyridine P2Y₁₂ binding characteristics and antithrombotic and bleeding effects in rat and dog models of thrombosis/hemostasis*. Thromb Res, 2009. **124**(5): p. 565-71.
111. Ferraris, V.A., S.P. Ferraris, and S.P. Saha, *Antiplatelet drugs: mechanisms and risks of bleeding following cardiac operations*. Int J Angiol, 2011. **20**(1): p. 1-18.
112. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6918456, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6918456> (accessed June 26, 2019).
113. Niitsu, Y., et al., *Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity*. Semin Thromb Hemost, 2005. **31**(2): p. 184-94.
114. Rehmel, J.L., et al., *Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450*. Drug Metab Dispos, 2006. **34**(4): p. 600-7.
115. Ferri, N., A. Corsini, and S. Bellosta, *Pharmacology of the new P2Y₁₂ receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties*. Drugs, 2013. **73**(15): p. 1681-709.
116. Brandt, J.T., et al., *A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation*. Am Heart J, 2007. **153**(1): p. 66.e9-16.
117. Matsushima, N., et al., *Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor: a multiple-dose study in healthy humans*. Platelets, 2006. **17**(4): p. 218-26.
118. Sugidachi, A., et al., *The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite*. J Thromb Haemost, 2007. **5**(7): p. 1545-51.
119. Erlinge, D., et al., *Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(24): p. 1968-77.
120. Mega, J.L., et al., *Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes*. Circulation, 2009. **119**(19): p. 2553-60.
121. Weerakkody, G.J., et al., *Greater inhibition of platelet aggregation and reduced response variability with prasugrel versus clopidogrel: an integrated analysis*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2007. **12**(3): p. 205-12.
122. Information, N.C.f.B. PubChem Compound Database.
123. Storey, R.F., et al., *Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(19): p. 1852-6.
124. Husted, S., et al., *Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin*. Eur Heart J, 2006. **27**(9): p. 1038-47.
125. JJ, V.A.N.G., et al., *Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation*. J Thromb Haemost, 2009. **7**(9): p. 1556-65.
126. Husted, S. and J.J. van Giezen, *Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist*. Cardiovasc Ther, 2009. **27**(4): p. 259-74.

127. Butler, K. and R. Teng, *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers*. Br J Clin Pharmacol, 2010. **70**(1): p. 65-77.
128. Gurbel, P.A., et al., *Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study*. Circulation, 2009. **120**(25): p. 2577-85.
129. Nawarskas, J.J. and S.S. Snowden, *Critical appraisal of ticagrelor in the management of acute coronary syndrome*. Ther Clin Risk Manag, 2011. **7**: p. 473-88.
130. Godier, A., G. Taylor, and P. Gaussem, *Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor*. N Engl J Med, 2015. **372**(2): p. 196-7.
131. Vilahur, G., et al., *Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects*. J Thromb Haemost, 2007. **5**(1): p. 82-90.
132. Giorgi, M.A., et al., *Beyond efficacy: pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor*. Expert Opin Pharmacother, 2011. **12**(8): p. 1285-95.
133. Teng, R., et al., *Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects*. Drug Metab Dispos, 2010. **38**(9): p. 1514-21.
134. van Giezen, J.J., et al., *Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2012. **17**(2): p. 164-72.
135. Asher, E., et al., *Effect of Chewing vs Swallowing Ticagrelor on Platelet Inhibition in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Cardiol, 2017. **2**(12): p. 1380-1384.
136. Storey, R.F., et al., *Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes*. Eur Heart J, 2011. **32**(23): p. 2945-53.
137. Nardin, M., et al., *Serum uric acid levels during dual antiplatelet therapy with ticagrelor or clopidogrel: Results from a single-centre study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016. **26**(7): p. 567-74.
138. Scirica, B.M., et al., *The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(19): p. 1908-16.
139. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=9871419, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9871419> (accessed June 26, 2019).
140. Crouch, M.A., J.M. Nappi, and K.I. Cheang, *Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in percutaneous coronary intervention and acute coronary syndrome*. Ann Pharmacother, 2003. **37**(6): p. 860-75.
141. Bonaca, M.P., et al., *Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction*. N Engl J Med, 2015. **372**(19): p. 1791-800.
142. Valgimigli, M., et al., *2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS*. Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **53**(1): p. 34-78.
143. Valgimigli, M., S. Ariotti, and F. Costa, *Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: will we ever reach a consensus?* Eur Heart J, 2015. **36**(20): p. 1219-22.

144. Costa, F., et al., *Incremental Value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED Risk Scores for the Prediction of Hemorrhagic Events After Coronary Stent Implantation in Patients Undergoing Long or Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy*. J Am Heart Assoc, 2015. **4**(12).
145. Cannon, C.P., et al., *Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2004. **350**(15): p. 1495-504.
146. Schwartz, G.G., et al., *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial*. Jama, 2001. **285**(13): p. 1711-8.
147. Reddy, R., G. Chahoud, and J.L. Mehta, *Modulation of cardiovascular remodeling with statins: fact or fiction?* Curr Vasc Pharmacol, 2005. **3**(1): p. 69-79.
148. Motovska, Z., et al., *Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study*. Circulation, 2016. **134**(21): p. 1603-1612.
149. Motovska, Z., et al., *One-year Outcomes of Prasugrel Versus Ticagrelor In Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: The PRAGUE-18 Study*. J Am Coll Cardiol, 2017.
150. Capodanno, D., et al., *Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(14): p. 1426-32.
151. Deb, S., et al., *Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review*. Jama, 2013. **310**(19): p. 2086-95.
152. Pham, P.A., et al., *Implications of bleeding in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention*. Vasc Health Risk Manag, 2011. **7**: p. 551-67.
153. Sacco, R.L., et al., *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. **44**(7): p. 2064-89.
154. Wiviott, S.D., et al., *Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38)*. Am Heart J, 2006. **152**(4): p. 627-35.
155. Dimitroulis, D., et al., *Safety and Efficacy in Prasugrel- Versus Ticagrelor-Treated Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction*. J Cardiovasc Pharmacol, 2018. **72**(4): p. 186-190.
156. G., P., *Über den zentralen Grenzwertsatz der Wahrscheinlichkeitsrechnung und das Momentenproblem*, in *Mathematische Zeitschrift* 1920.
157. Rollini, F., et al., *A head-to-head pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study*. Eur Heart J, 2016. **37**(35): p. 2722-30.
158. Lhermusier, T., et al., *Meta-analysis of direct and indirect comparison of ticagrelor and prasugrel effects on platelet reactivity*. Am J Cardiol, 2015. **115**(6): p. 716-23.
159. Lemesle, G., et al., *High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis*. J Thromb Haemost, 2015. **13**(6): p. 931-42.
160. Helten, C., et al., *P5366 Four tests, four results: monitoring platelet reactivity in patients on aspirin and clopidogrel therapy*. European Heart Journal, 2017. **38**(suppl_1): p. ehx493.P5366-ehx493.P5366.

161. Keil, U., [*The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives*]. Gesundheitswesen, 2005. **67 Suppl 1**: p. S38-45.
162. *Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel.* Arch Intern Med, 1988. **148**(1): p. 36-69.
163. Sim, D.S., J.H. Kim, and M.H. Jeong, *Differences in Clinical Outcomes Between Patients With ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Acute Myocardial Infarction in Korea.* Korean Circ J, 2009. **39**(8): p. 297-303.
164. Montalescot, G., et al., *Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial.* Lancet, 2009. **373**(9665): p. 723-31.
165. Sleight, P., *Debate: Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at - but don't believe them!* Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2000. **1**(1): p. 25-27.
166. Steg, P.G., et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis.* Circulation, 2010. **122**(21): p. 2131-41.
167. Sakurai, R., et al., *Head-to-head comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials.* J Interv Cardiol, 2017. **30**(5): p. 457-464.
168. Perl, L., et al., *Comparison of platelet inhibition by prasugrel versus ticagrelor over time in patients with acute myocardial infarction.* J Thromb Thrombolysis, 2015. **39**(1): p. 1-7.
169. Alexopoulos, D., et al., *Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(3): p. 193-9.
170. Kikkert, W.J., et al., *The prognostic value of bleeding academic research consortium (BARC)-defined bleeding complications in ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison with the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), and ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) bleeding classifications.* J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(18): p. 1866-75.
171. Ludvigsson, J.F., et al., *Ethical aspects of registry-based research in the Nordic countries.* Clin Epidemiol, 2015. **7**: p. 491-508.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen Freunden Aرسال, Dimi und Ayman.

Meinen Eltern widme ich diese Arbeit. Danke für Eure immerwährende Unterstützung.