

DISSERTATION

**Duale Plättchenhemmung nach komplexer perkutaner
Koronarintervention bei chronischem Koronarsyndrom**

**Dual antiplatelet therapy after complex percutaneous coronary
intervention in patients with chronic coronary syndrome**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dorian Richard Sabaini

Erstbetreuung: PD Dr. med. Florian Krackhardt

Datum der Promotion: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
ZUSAMMENFASSUNG	7
ABSTRACT	9
1 EINLEITUNG	11
1.1 KORONARE HERZERKRANKUNG (KHK).....	11
1.2 ANATOMIE DER KORONARARTERIEN.....	11
1.3 DIAGNOSTIK BEI BRUSTSCHMERZ	12
1.4 THERAPIE DER CHRONISCHEN KHK	13
1.5 SEKUNDÄRPROPHYLAXE DER KHK.....	18
1.6 FRAGESTELLUNG.....	23
2 METHODIK.....	24
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	24
2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	24
2.3 STUDIENDESIGN	25
2.4 ENDPUNKTE	25
2.5 CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENKOHORTE	26
2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG	28
3 ERGEBNISSE	29
3.1 STUDIENPOPULATION	29
3.2 EFFEKTIVITÄT	32
3.3 BLUTUNGSEREIGNISSE	34
3.4 SYMPTOMFREIHEIT UND LEBENSQUALITÄT.....	36
4 DISKUSSION	39
4.1 DEFINITION EINER KOMPLEXEN PCI.....	39
4.2 REAL WORLD DATA ZU DAPT	41
4.3 EFFEKTIVITÄT UND SICHERHEIT.....	42
4.4 SYMPTOMFREIHEIT UND LEBENSQUALITÄT.....	47
4.5 LIMITATIONEN.....	48

4.6	STÄRKEN.....	49
4.7	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	51
	LITERATURVERZEICHNIS	53
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	65
	LEBENS LAUF	66
	DANKSAGUNG.....	68
	BESCHEINIGUNG STATISTIK.....	69

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

ABBILDUNG 1: KORONARARTERIEN IM ÜBERBLICK	12
ABBILDUNG 2: SCHRITTE EINER PERKUTANEN KORONARINTERVENTION MIT STENTIMPLANTATION	17
ABBILDUNG 3: FLOWCHART DER STUDIENPOPULATION	29
ABBILDUNG 4: ALTERSVERTEILUNG.....	30
ABBILDUNG 5: MACE IM GRUPPENVERGLEICH	33
ABBILDUNG 6: MACE-FREIE ÜBERLEBENSZEITANALYSE IM GRUPPENVERGLEICH.....	34
ABBILDUNG 7: BLUTUNGSEREIGNISSE IM GRUPPENVERGLEICH	35
ABBILDUNG 8: SYMPTOME BEI FOLLOW-UP IM GRUPPENVERGLEICH.....	36
ABBILDUNG 9: ALLGEMEINE LEBENSQUALITÄT IM GRUPPENVERGLEICH.....	37
ABBILDUNG 10: GESUNDHEITSSPEZIFISCHE LEBENSQUALITÄT IM GRUPPENVERGLEICH	38

Tabellen:

TABELLE 1: BASELINE CHARAKTERISTIKA.....	30
TABELLE 2: TECHNISCHE RISIKOFAKTOREN UND THERAPIEWAHL.....	31
TABELLE 3: EFFEKTIVITÄT DER DAPT	33
TABELLE 4: BLUTUNGEN.....	35
TABELLE 5: ZUSTAND BEI FOLLOW-UP	36

Abkürzungsverzeichnis

ACE	angiotensin converting enzyme
ACS	acute coronary syndrome = akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
aPTT	aktivierte partielle Prothrombinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
bzw.	beziehungsweise
CABG	koronare Bypass-Operation
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHIP	complex high-risk indicated PCI
CTA	computertomographische Angiographie
CTO	chronic total occlusion = chronischer Totalverschluss
DAPT	dual antiplatelet therapy = duale Plättchenhemmung
DES	drug-eluting stent
dl	Deziliter
DOAKs	direkte orale Antikoagulanzen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
h	Stunden
ICD	International Classification of Diseases
INR	International Normalized Ratio
KHK	koronare Herzerkrankung
LAD = RIVA	left anterior descending artery = Ramus interventricularis anterior
LCA	linke Koronararterie
LDL	low-density lipoprotein
LM	left main artery = linker Hauptstamm
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MACE	Major Adverse Cardiac Events
mg	Milligramm
mm	Millimeter
N	Anzahl
NSTEMI	akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebungen
O ₂	Sauerstoff
OAK	orale Antikoagulation
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIM	Ramus intermedius
sek	Sekunden
STEMI	akutes Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebungen
SYNTAX	SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
TLR	target lesion restenosis
usw.	und so weiter
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WHOQOL	World Health Organization Quality-of-Life Scale
z.B.	zum Beispiel

Zusammenfassung

Hintergrund

Das erhöhte Risiko für major adverse cardiac events (MACE) bei technisch komplexen Koronarinterventionen (PCI) ist durch Studien belegt. Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) empfehlen nach akutem Koronarsyndrom (ACS) eine Berücksichtigung der technischen Aspekte einer komplexen PCI in der Auswahl der dualen Plättchenhemmung (DAPT). Bei komplexer elektiver PCI wird hingegen keine Adaptation der DAPT empfohlen.

Ziele

Ziel dieser Studie war eine Analyse der Real World Data zu Verordnung und Fortführung der dualen Plättchenhemmung nach komplexen elektiven PCI am untersuchten Zentrum. Des Weiteren sollten verschiedene Dauern der DAPT hinsichtlich der Langzeitergebnisse verglichen werden.

Methodik

Alle elektiven PCI am Campus Virchow-Klinikum des Jahres 2019 wurden anhand definierter Kriterien in einfache und komplexe PCI eingeteilt. Kriterien für komplexe PCI waren eine Stentlänge > 60 mm, Implantation von ≥ 3 Stents, Bifurkationsstenting, PCI im linken Hauptstamm, PCI in ≥ 2 Gefäßen und PCI in chronisch verschlossenen Koronargefäßen (CTO). Patientinnen und Patienten mit komplexer PCI wurden anhand der Dauer der verordneten DAPT in zwei Kohorten unterteilt (≤ 6 vs. > 6 Monate DAPT). Bei einem telefonischen Follow-up 24 Monate nach Intervention wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer nach MACE, Blutungen, Lebensqualität und Beschwerdefreiheit (Angina pectoris (AP), Luftnot) befragt. Als MACE waren kardiovaskulärer Tod, Restenose und Myokardinfarkt definiert.

Ergebnisse

Von 757 elektiven Koronarinterventionen erfüllten 178 die Kriterien einer komplexen PCI. 112 Patientinnen und Patienten nahmen am Follow-up nach 24 Monaten teil. Davon erhielten 58,6 % eine längere DAPT als die empfohlenen 6 Monate. Besonders Patientinnen und Patienten nach Hauptstammintervention erhielten signifikant öfter eine DAPT von mehr als 6 Monaten (71,8 %, $p = 0,037$). Bei den MACE-Raten (15,2 % bei DAPT ≤ 6 Monaten vs. 12,3 %, $p = 0,659$) zeigten sich zwar ein Trend, insgesamt aber wie bei den Blutungsereignissen (8,7 % bei ≤ 6 Monaten DAPT vs. 3,1 %, $p = 0,197$) keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Kohorten. Die Gruppe der ≤ 6 -monatigen DAPT gab beim Follow-up häufiger AP-Beschwerden (36,8 % vs. 16,7 %, $p = 0,029$) und eine niedrigere allgemeine Lebensqualität (63,7 vs. 71,7 Punkte, $p = 0,063$) an.

Schlussfolgerungen

In den Leitlinien der ESC fehlt die einheitliche Definition einer komplexen elektiven PCI und eine entsprechende Adaptation der empfohlenen Dauer der DAPT. Patientinnen und Patienten nach komplexer PCI erhalten infolgedessen in der Mehrzahl der Fälle eine längere DAPT als die empfohlenen 6 Monate. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich nach verlängerter DAPT ein Trend zu niedrigerer MACE-Rate und verbesserter Lebensqualität bei gleichbleibendem Blutungsrisiko.

Abstract

Background

The elevated risk for major adverse cardiac events (MACE) after technically complex percutaneous coronary intervention (PCI) has been proven in studies. After acute coronary syndrome (ACS) the recent guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) suggest taking technical complexity of PCI into consideration when choosing the duration of the consecutive dual antiplatelet therapy (DAPT). After complex elective PCI though, there are no such recommendations on adapting the following DAPT.

Objectives

The primary objective of this study was the analysis of real world data on prescription and usage of DAPT following complex elective PCI in the selected center. Furthermore, long-term outcomes after different durations of DAPT should be compared.

Methods

All elective PCI on Campus Virchow-Klinikum in 2019 were screened for technical complexity using selected criteria. These criteria included PCI with ≥ 3 stents implanted, ≥ 2 vessels treated, > 60 mm of total stent length, PCI in the left main artery (LM), bifurcation stenting and stenting of chronic total occlusion (CTO). Patients with complex PCI were separated into two groups using the individual duration of DAPT (≤ 6 vs. > 6 months DAPT). 24 months after intervention a follow-up was performed by telephone. Matters of interest were MACE, bleedings, quality of life and recent symptoms like dyspnea or angina pectoris (AP). MACE included cardiovascular death, myocardial infarction and target lesion failure.

Results

Out of 757 elective coronary interventions, 178 met the selected criteria of complex PCI. 112 patients took part in the follow-up examination after 24 months. 58,6 % of these patients received a longer DAPT than the recommended 6 months. Especially after PCI in the left main artery patients were significantly more likely to receive a DAPT of more than 6 months (71,8 %, $p = 0,037$). With regards to MACE (15,2 % of patients with ≤ 6 months of DAPT vs. 12,3 %, $p = 0,659$) and bleedings (8,7 % with ≤ 6 months of DAPT vs. 3,1 %, $p = 0,197$) no significant differences were detected between groups. At the time of follow-up patients with shorter DAPT reported more cases of AP (36,8 % vs. 16,7 %, $p = 0,029$) and a lower quality of life (63,7 vs. 71,7 points, $p = 0,063$).

Conclusions

Current guidelines are missing a standardized definition of complex elective PCI and the according adaptation of the recommended duration of DAPT. Consequently, more than half of patients after complex elective PCI receive a longer DAPT than the recommended 6 months. In this study patients after more than 6 months of DAPT were associated with lower MACE rates and better quality of life at similar bleeding risk.

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzerkrankung (KHK)

Die koronare Herzkrankheit ist eine durch Atherosklerose bedingte Erkrankung der Herzkranzgefäße. Dabei kommt es aufgrund von Stenosen in den arteriellen Gefäßen zu einem Sauerstoffmangel im Myokard (1). Man unterscheidet das akute vom chronischen Koronarsyndrom. Das Leitsymptom ist Angina pectoris, aber auch ein plötzlicher Herztod kann durch eine KHK verursacht werden (2, 3). Die KHK ist weltweit und vor allem in den Industriestaaten die häufigste Todesursache (4). Weltweit sind 16 % der Todesfälle auf KHK zurückzuführen, in Deutschland waren es 2021 mehr als 20 % (5, 6).

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Atherosklerose und in der Folge einer koronaren Herzerkrankung sind Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus sowie familiäre Vorbelastung. Verstärkt wird die Erkrankung unter anderem durch hohes Lebensalter und eine schwere Niereninsuffizienz (7-9).

1.2 Anatomie der Koronararterien

Die Blutversorgung des menschlichen Herzens erfolgt über die Herzkranzgefäße. Dabei unterscheidet man zwischen rechter und linker Koronararterie. Die rechte Koronararterie (RCA) zieht vom Sulcus aortae durch den Sulcus coronarius nach rechts bis zum Sulcus interventricularis posterior. Der Hauptstamm der linken Koronararterie (LM) teilt sich nach 0 – 15 mm in den Ramus interventricularis anterior (RIVA = LAD) und den Ramus circumflexus (RCX). Der Ramus interventricularis anterior verläuft im gleichnamigen Sulcus zur Herzspitze. Der Ramus circumflexus zieht im Sulcus coronarius sinister nach posterior Richtung Facies diaphragmatica (10, 11). Manchmal ist zwischen den beiden Hauptästen noch ein dritter, der Ramus intermedius (RIM) vorhanden (11). Die Gewichtung der beiden Koronararterien in der Versorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff variiert von Individuum zu Individuum. Man spricht dabei von den drei Versorgungstypen. Am häufigsten mit 60 – 80 % der Menschen ist der ausgeglichene Versorgungstyp, hierbei versorgt die linke Koronararterie (LCA) die Vorderwand des linken Ventrikels und den Hauptteil des Ventrikelseptums und die RCA den deutlich kleineren rechten Ventrikel und größere Teile der diaphragmalen Hinterwand (2, 12). Davon abweichend findet man mit jeweils 10 – 20 % den Rechtsversorgungstyp mit einer Dominanz der RCA und den

Linksversorgungstyp mit entsprechender Dominanz der LCA. Durch die frühe Bifurkation der LCA in RIVA und RCX definiert man drei große Herzkranzgefäße: RCA, RIVA und RCX (10). Abbildung 1 zeigt eine übersichtliche Darstellung des Herzens mit den genannten Koronararterien.

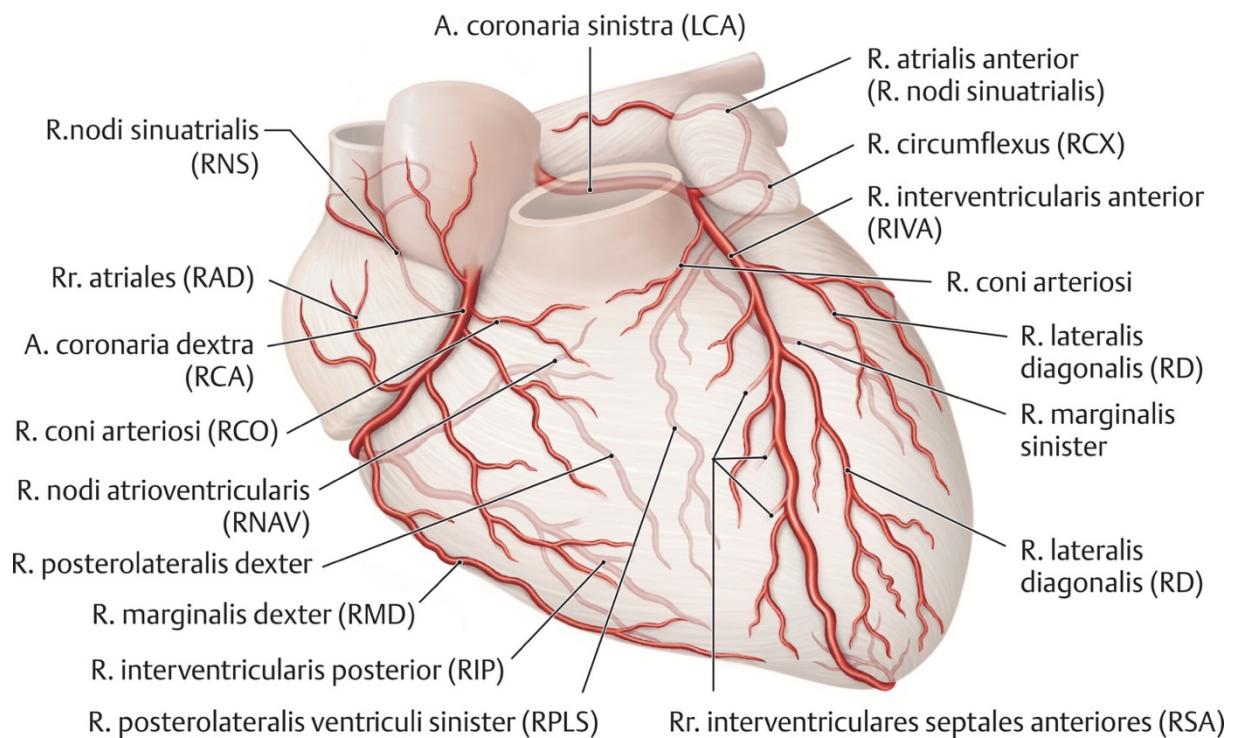


Abbildung 1: Koronararterien im Überblick nach Schünke et al. (13), mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlages (Lizenz: 5443630288274)

In Abhängigkeit davon, wie viele der drei großen Koronararterien eine Stenose mit einer Querschnittsverminderung von mindestens 50 % vorweisen, wird die KHK in Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankung eingeteilt (14). Dabei steigt mit der Anzahl der betroffenen Gefäße auch das Risiko für klinisch relevante Folgen, die Therapie wird komplizierter und die Prognose schlechter (15, 16). In der Regel vergrößert sich das von der Ischämie betroffene Areal, je weiter proximal sich die Stenose innerhalb der Koronararterie befindet (17).

1.3 Diagnostik bei Brustschmerz

Bei akuter Angina-pectoris-Symptomatik ist die rasche Diagnostik essenziell zur Unterscheidung zwischen einem akutem Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebungen (STEMI) im Ruhe-EKG (Elektrokardiogram), einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebungen im EKG aber mit einem Anstieg des herzspezifischen Troponins über die 99. Perzentile (NSTEMI) und einer

instabilen Angina pectoris bei anhaltenden Beschwerden ohne diagnostisches Korrelat in EKG oder der Troponinbestimmung. Das Ausmaß der myokardialen Schädigung nimmt in der genannten Reihenfolge ab, sodass sich unterschiedliche Dringlichkeiten bei der weiteren Diagnostik und Behandlung der betroffenen Patientinnen und Patienten ergeben. Vor allem bei Betroffenen mit ST-Hebungsinfarkt ist entsprechend den Guidelines eine notfallmäßige Reperfusion des Gefäßes, möglichst innerhalb von 90 min indiziert (14, 18).

Die Diagnostik und Therapie bei chronischem Koronarsyndrom richtet sich ebenso nach den Leitlinienempfehlungen der Fachgesellschaften. Um das Risiko einer vorliegenden KHK bei thorakalen Beschwerden einzuschätzen, ist ein Vorgehen nach einem definierten Algorithmus (diagnostischer Stufenplan der European Society of Cardiology) sinnvoll. Zuerst wird anamnestisch anhand des Alters und Geschlechts sowie der Art der Symptome eine sogenannte Vortestwahrscheinlichkeit erhoben. Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit über 15 % ist eine weitere Diagnostik indiziert. Anhand der Vortestwahrscheinlichkeit, einer gezielteren Anamnese nach Risikofaktoren (Nikotinkonsum, familiäre Vorbelastung, Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung, chronisch entzündliche Erkrankungen) und klinischer Untersuchungen wie Ruhe-EKG, Belastungs-EKG, Blutdruckmessung und einer Blutuntersuchung (Blutfette, HbA1c) kann die klinische Wahrscheinlichkeit für eine KHK besser eingeschätzt werden. Bei einer geringen klinischen Wahrscheinlichkeit ist als möglicher weiterer Schritt die computertomographische Angiographie (CTA) empfohlen. Werden in der CT-Angiographie flussrelevante Calciumablagerungen in den Koronararterien beschrieben, ist eine elektive invasive Koronarangiographie indiziert. Bei einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit und trotz medikamentöser Therapie symptomatischer Patientinnen und Patienten wird direkt eine invasive, kathetergestützte Diagnostik und gegebenenfalls Koronarintervention empfohlen (19).

1.4 Therapie der chronischen KHK

1.4.1 Konservative Behandlungsmöglichkeiten

Die Basistherapie des chronischen Koronarsyndroms besteht aus Änderungen des individuellen Lebensstils. Diese umfassen Nikotinkarenz, Verbesserung der Ernährungsgewohnheiten, vermehrte körperliche Bewegung und eine Gewichtseinstellung auf einen BMI von 20 – 25 kg/m² (19, 20). In der Regel wird die Empfehlung dieser Maßnahmen mit einer medikamentösen Therapie kombiniert. Acetylsalicylsäure (ASS) wird zur Hemmung der Thrombozytenaggregation (21), Betablocker zur Senkung des myokardialen O₂-Bedarfs (durch eine verminderte

Herzfrequenz und einen kontrollierten Blutdruck bei Weitstellung der arteriellen Gefäße) (19, 22), Statine zur Senkung des low-density lipoprotein Cholesterols (LDL) im Blut (elementare Rolle in der Entstehung arterieller Plaques) (23, 24) und ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor) oder Sartane zur Blutdrucksenkung und die dadurch entstehende Senkung der kardialen Nachlast (25) eingesetzt. Zur symptomatischen Therapie kommen des Weiteren Nitrate sowie Natrium- und Calciumkanalantagonisten zum Einsatz (2, 26).

1.4.2 Invasive Koronarrevaskularisation

Die Indikation zu einer invasiven Revaskularisation wird einerseits durch persistierende Angina-pectoris-Symptomatik unter optimaler medikamentöser Therapie bei einer Stenose > 50 % und andererseits für prognostisch besonders ungünstige Ausprägungen der Koronarstenosen, wie signifikante Stenosen des linken Hauptstammes oder Zwei- und Drei-Gefäßerkrankungen, gestellt (2).

Zur Wiederherstellung einer suffizienten Koronardurchblutung werden zwei Methoden angewandt. Einerseits die koronare Bypass-Operation (Coronary Artery Bypass Graft = CABG), bei welcher die Koronarstenose mittels eines weiteren Gefäßes überbrückt wird. Dafür wird zumeist entweder die A. thoracica interna, die A. radialis oder eine körpereigene Vene distal der Koronarstenose mit dem betroffenen Gefäß anastomosiert. Bei der perkutanen Koronarintervention (percutaneous coronary intervention = PCI) hingegen wird das betroffene Koronargefäß kathetergestützt (minimalinvasiv) mittels Ballon-PTCA erweitert und gegebenenfalls Stents implantiert und so die Perfusion verbessert (2).

Aufgrund des geringeren perioperativen Risikos wird die PCI bei Ein- und Zwei-Gefäßerkrankung ohne linke Hauptstammstenose, sowie im Allgemeinen bei Patienten mit einem hohem OP-Risiko präferiert (27). Zur Indikationsstellung wird zumeist der rein anatomische SYNTAX-Score (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) angewendet. Dabei handelt es sich um eine angiographische Erfassung der individuellen Koronaranatomie mit kombinierter Punktevergabe gemäß der anatomischen Komplexität und Anzahl der behandlungsbedürftigen Koronarstenosen. Der Score ist nach oben offen, wobei eine höhere Punktzahl demnach eine kompliziertere Anatomie bedeutet (28, 29). Bis zu einem SYNTAX-Score von 22 zeigt sich zwischen einer operativen Revaskularisation (CABG) und einer minimalinvasiven PCI kein signifikanter Unterschied in Bezug auf major adverse cardiac events (MACE = kardiovaskulärer Tod, akuter Myokardinfarkt und target lesion restenosis (TLR) mit CABG-OP oder erneuter

Koronarintervention) und der erzielten Verbesserung der Lebensqualität (30-33). Bei einem SYNTAX-Score von über 22 wird entsprechend der Datenlage eine CABG mit arteriellem Gefäß empfohlen (34-36). Eine weitere Indikation für die CABG sind Mehr-Gefäßerkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus (2). Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass der SYNTAX-Score funktionelle Einschränkungen der koronaren Versorgung, Begleiterkrankungen und eine möglicherweise damit einhergehende eingeschränkte Operationsfähigkeit nicht einschließt. Darüber hinaus sind die Daten hinsichtlich der Cut-off-Werte für oder gegen die Entscheidung einer PCI über zehn Jahre alt. Technische Fortschritte sowohl bei der operativen Revaskularisation, aber insbesondere auch bei der PCI- und Stent-Technologie, erfordern gerade bei komplexer Koronaranatomie und Mehrgefäßerkrankung eine individuelle Therapiestrategie unter Einbeziehung der Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten. Wobei in diesen Fällen zusätzlich zu den Leitlinienempfehlungen eine interdisziplinäre Abwägung hinsichtlich der besten Therapieoption im interdisziplinären Herzteam (mit Vertreterinnen und Vertretern der Kardiologie, der Herzchirurgie und der Anästhesie) vorteilhaft erscheint. Bei hohen Erfolgsraten sowohl der CABG als auch der PCI gilt es hier vor allem das Langzeitergebnis abzuwägen. Aufgrund der Vorteile eines minimalinvasiven Verfahrens, wie der schnelleren Erholung und verkürzten Remobilisation sowie des reduzierten Schmerzmittelbedarfs, wird heute bei immer komplexeren Ausprägungen einer KHK eine PCI durchgeführt (28, 37, 38).

1.4.3 Durchführung einer PCI

Nach entsprechender Aufklärung der Patientinnen und Patienten ist bei elektiven PCI bereits die Prämedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern von entscheidender Bedeutung. Spätestens mit der Indikationsstellung einer invasiven Diagnostik sollten täglich 100 mg ASS eingenommen werden. Im Falle einer PTCA reduziert eine Vorbehandlung mit ASS und Clopidogrel das Risiko ischämischer Komplikationen. Diese erfolgt entweder mit einer Ladungsdosis von 300 bis 600 mg Clopidogrel am Tag des Eingriffs oder bereits mehr als drei Tage zuvor mit einer täglichen Einnahme von 75 mg. Bei der Therapie eines akuten Koronarsyndroms erfolgt die präinterventionelle Plättchenhemmung mit 150 – 300 mg ASS und 180 mg Ticagrelor oder ASS und 60 mg Prasugrel (14).

Im Katheterlabor erfolgt die Punktion der Arteria radialis oder femoralis. Schleuse und Führungskatheter werden platziert. Anschließend wird Heparin zur Antikoagulation gefolgt von 300 – 500 mg ASS und 0,5 – 1 mg Nitroglycerin appliziert. Die Zielstenose wird dargestellt und

anhand des nicht erkrankten Gefäßdurchmessers die passende Ballon- und Stentgröße ausgewählt. Die Koronarintervention erfolgt über einen Führungsdraht, der über den Führungskatheter bis in die Peripherie des zu behandelnden Gefäßes vorgeschoben wird. Die Gefäßpräparation (lesion preparation) erfolgt mittels Gefäßaufdehnung im stenosierten Abschnitt durch diverse Ballons (PTCA), die unter Durchleuchtung auf zumeist 8 – 12 bar aufgedehnt werden. Der arterielle Blutdruck und das EKG werden kontinuierlich kontrolliert. Die Patientinnen und Patienten sind dabei bei Bewusstsein und können mit dem Operateur kommunizieren. Die vom Ballon verursachte Ischämie der distalen Myokardanteile kann sich in Angina-pectoris-Beschwerden, EKG-Veränderungen und einem Abfall des arteriellen Blutdrucks äußern. Die Dilatationszeit richtet sich nach den eingesetzten Ballons. Schließlich wird der Ballon entfernt und es erfolgt eine angiographische Kontrolle des Primärresultats (39).

Gerade bei komplexen Koronareingriffen wird bei der lesion preparation vor der Stentimplantation der Einsatz spezieller Techniken und Ballons wie Scoring-Ballon, Cutting-Ballon, Rotablation oder Lithotrypsie notwendig. Bei der PTCA kann es zu Einrissen der Gefäßwand mit flusslimitierenden Dissektionen kommen, die eine Stentimplantation notwendig machen (40). Verwendet werden heute medikamentenbeschichtete = drug-eluting Stents (DES) die aus einem Grundgerüst aus Edelstahl oder Kobaltchrom und einer Polymerschicht, die kontinuierlich und dosiert einen Wirkstoff in das umliegende Gewebe abgibt, bestehen (37). Implantiert wird der DES in der Regel bei einem Druck zwischen 10 und 16 bar und einer kurzen Inflationszeit. Das über den Stent abgegebene Medikament wirkt antiproliferativ und entzündungshemmend, um eine Restenose des behandelten Gefäßes zu verhindern. Dabei werden heute vor allem die Wirkstoffe Sirolimus und Everolimus angewendet (41). Die allgemeine Erfolgsrate der DES-Implantation beträgt über 95 % (39). Die wichtigsten Schritte einer PCI mit Stentimplantation sind in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt.

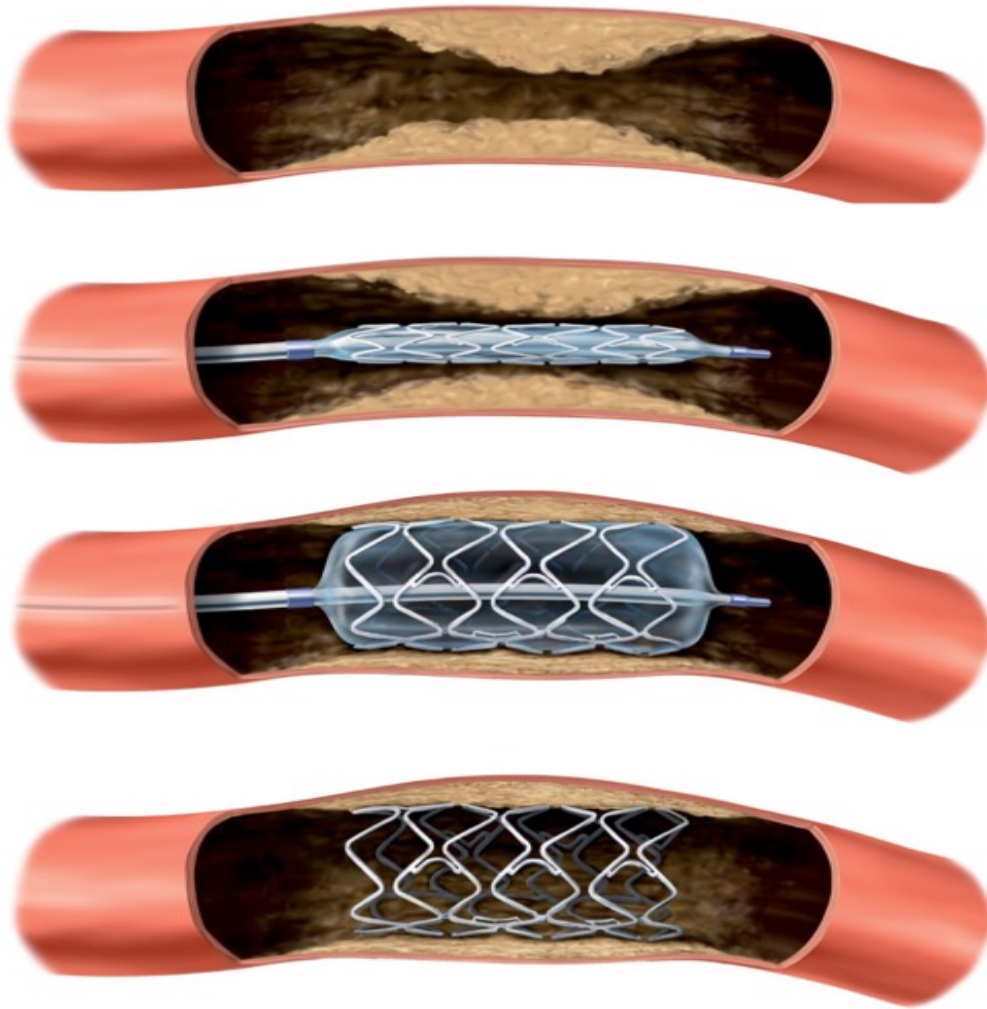


Abbildung 2: Schritte einer perkutanen Koronarintervention mit Stentimplantation nach Schünke et al. (13), mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlages (Lizenz: 5443630288274)

Neben einer höhergradigen Dissektion oder Gefäßperforation ist eine akute Stentthrombose als frühe Komplikation der PCI zu nennen. Später auftretende Komplikationen beinhalten beispielsweise die späte Stentthrombose (42-45). Der langfristige Erfolg der Koronarintervention wird zudem vor allem von der MACE-Rate bestimmt, welche im Allgemeinen nach ACS höher ist als nach elektiven PCI (14, 46).

1.4.4 Komplexität einer Koronarintervention

Das Langzeitergebnis einer perkutanen Koronarintervention ist sowohl von patientenabhängigen Faktoren als auch von technischen Kriterien abhängig. So zeigen beispielsweise Patientinnen und

Patienten mit Diabetes mellitus, chronisch entzündlichen Erkrankungen oder eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte MACE-Raten nach PCI (20, 42-45). Die Komplexität einer durchgeführten PCI wird davon unabhängig von technischen Faktoren bestimmt, welche ebenfalls mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergehen. In den Leitlinien der ESC zur Behandlung von NSTEMI 2017 wurden diese technischen Faktoren erstmals zusammengefasst und bei der empfohlenen Therapie berücksichtigt (47). Auch die 2023 publizierten Leitlinien zum akuten Koronarsyndrom wenden dieselben Aspekte zur Definition eines hohen thrombotischen Risikos an (48). Den größten Einfluss auf die MACE-Rate wiesen dabei Stentimplantationen mit langer Stentstrecke, Bifurkationsstenting, eine hohe Anzahl an implantierten Stents sowie die Versorgung mehrerer Koronargefäße in derselben Intervention auf (20, 49-53). Auch perkutane Koronarinterventionen bei chronisch verschlossenen Koronargefäßen (chronic total occlusion: CTO), definiert als ein mindestens 3-monatiger Verschluss ohne anterograden Fluss, sowie Stent-Versorgungen des linken Hauptstammes sind mit erhöhten MACE-Raten und einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert (30, 33, 35, 54).

1.5 Sekundärprophylaxe der KHK

Nach stattgefundenem ACS oder KHK mit elektiver PCI bedarf es einer umfänglichen Sekundärprävention, um (weiteren) kardiovaskulären Events vorzubeugen. Man unterscheidet die in 1.4.1 aufgeführten Lebensstiländerungen von medikamentösen Interventionen. Wichtigste medikamentöse Maßnahme ist die Senkung des LDL-Spiegels mit den in 1.4.1 beschriebenen Wirkstoffklassen, der angestrebte Wert ist dabei vom individuellen kardiovaskulären Risiko abhängig (55). Des Weiteren ist die Einstellung eines arteriellen Bluthochdrucks, die Therapie eines begleitenden Diabetes mellitus sowie eine Thrombozytenaggregationshemmung nach erfolgter PCI empfohlen (19, 56).

In der Sekundärprävention nach perkutaner Koronarintervention ist die Wirkung der Acetylsalicylsäure mittels großer Studien klinisch belegt und der Einsatz seit Langem etabliert. Über eine irreversible Hemmung der thrombozytären Cyclooxygenase wird die Bildung von Thromboxan inhibiert. Dieser Effekt weist eine hohe Selektivität auf und wirkt somit bereits in niedrigen Dosen ab 75 mg pro Tag. Blutungen sind bei geringer Dosierung selten. Nach stattgefundener Stentimplantation ist in Deutschland daher die Einnahme von täglich 100 mg ASS bis zum Lebensende indiziert, um das Risiko für kardiovaskuläre Events dauerhaft zu senken (56, 57). Studien legen nahe, dass bei Patientinnen und Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus und

einem somit erhöhten Risiko für KHK bereits der prophylaktische Einsatz von ASS sinnvoll sein könnte (58, 59). Eine offizielle Empfehlung zur prophylaktischen Einnahme von ASS bei Diabetes mellitus gibt es nicht.

Nach durchgeführter PCI mit Stentimplantation wird ASS temporär mit einem weiteren oralen Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y12-Inhibitoren kombiniert, um die Hemmung der primären Hämostase zu verstärken. Durch die duale Plättchenhemmung (DAPT) können Stent-bezogene ischämische Komplikationen wie Stentthrombose oder TLR, ein (erneutes) akutes Koronarsyndrom und weitere Komplikationen der systemischen Atherosklerose (z.B. Schlaganfall, arterieller Extremitätenverschluss) vermindert werden (46). Vertreter der P2Y12-Inhibitoren sind Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Sie modifizieren den Adenosindiphosphat-Rezeptor der Thrombozyten und verhindern somit eine Aktivierung der Thrombozytenaggregation. Im Gegensatz zu Clopidogrel und Prasugrel ist die Wirkung von Ticagrelor reversibel. Außerdem setzt sie schneller ein und endet früher, was einerseits zu einer besseren Steuerbarkeit führt, andererseits aber bei unzuverlässiger Einnahme einen Nachteil darstellen kann, insbesondere weil Ticagrelor wegen der kurzen Halbwertszeit als einziger Wirkstoff zweimal pro Tag eingenommen werden muss. Während nach PCI bei akutem Koronarsyndrom mit niedrigem Blutungsrisiko die duale Plättchenhemmung mit Ticagrelor oder Prasugrel erfolgen sollte (Klasse I A Empfehlung der ESC), wird nach elektiver PCI bei chronischem Koronarsyndrom ASS kombiniert mit Clopidogrel empfohlen (14, 47, 56).

Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erhöht das Risiko für Blutungsereignisse, weswegen Auswahl und Anwendungsdauer der oralen Thrombozytenaggregationshemmer sorgfältig abgestimmt werden müssen. Für Patientinnen und Patienten nach akutem Koronarsyndrom und Stentimplantation wird in den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology eine DAPT-Dauer von 12 Monaten empfohlen (Klasse I A), soweit kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt. Des Weiteren soll in technisch komplexen Fällen eine Verlängerung der DAPT auf mehr als 12 Monate mindestens erwogen werden (Klasse IIa A) (14, 47, 48). Bei koronarer Herzerkrankung und elektiver Stentimplantation wird hingegen eine DAPT-Dauer von 6 Monaten empfohlen (Klasse I A). Eine Empfehlung einer verlängerten DAPT über 6 Monate hinaus nach technisch komplexer PCI analog zum ACS gibt es nicht (56).

Insgesamt ist in den letzten Jahren ein klarer Trend zu einer möglichst kurzen DAPT-Dauer nach elektiver PCI zu erkennen. Im Jahr 2017 wurde die von der ESC empfohlene Dauer nach elektiver DES-Implantation von 12 auf 6 Monate reduziert. In Abhängigkeit der Stentauswahl und des

individuellen Blutungsrisikos der Patientinnen und Patienten werden auch kürzere DAPT-Zeiten von bis zu einem Monat empfohlen (56). Die zeitliche Begrenzung der DAPT dient der Senkung des Blutungsrisikos, da bei längerer Einnahme zwar die Anzahl der Blutungsereignisse kontinuierlich steigt, aber im Verlauf immer weniger kardiovaskuläre Events verhindert werden (60-65).

1.5.1 Orale Antikoagulation (OAK)

Eine Besonderheit in der medikamentösen Behandlung nach stattgefundenener PCI mit Stentimplantation stellen Patientinnen und Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation dar. Die häufigste Indikation ist die Prävention thromboembolischer Ereignisse bei nicht valvulärem Vorhofflimmern oder mechanischem Herzklappenersatz sowie die Prophylaxe von venösen Thrombosen und Lungenarterienembolie. Dafür ist eine dauerhafte Senkung der sekundären Hämostase notwendig. In der OAK werden im Wesentlichen drei Wirkstoffklassen unterschieden (63):

- Vitamin-K-Reduktase-Hemmer (Cumarinderivate)
- Direkte Faktor-IIa-(Thrombin-)Inhibitoren
- Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren

Vitamin-K-Reduktase-Hemmer (Cumarinderivate)

Cumarinderivate wirken als kompetitiver Vitamin-K-Antagonist in der Leber und verhindern somit die γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Im mitteleuropäischen Raum kommt als wichtigster Vertreter hauptsächlich Phenprocoumon zum Einsatz. Der Therapieerfolg kann labordiagnostisch an der Erhöhung der International Normalized Ratio (INR) kontrolliert werden. In der Regel ist eine Antikoagulation im INR-Bereich zwischen 2,0 und 3,0 ausreichend. Aufgrund der relativ geringen therapeutischen Breite und der langen Halbwertszeit von Phenprocoumon (6 Tage) müssen die INR-Werte zu Beginn der Therapie alle 4 Wochen erhoben werden. Bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten sind längere Kontrollintervalle von bis zu 12 Wochen vertretbar (63).

Direkte Faktor-IIa-(Thrombin-)Inhibitoren

Die direkten Thrombininhibitoren verhindern die Umwandlung des Fibrinogens zum Fibrin und erzielen dadurch einen ausgeprägten antikoagulatorischen Effekt. Der wichtigste orale

Thrombininhibitor ist Dabigatranetexilat. Der Effekt lässt sich nicht mittels Bestimmung der aktivierten partiellen Prothrombinzeit (aPTT) oder der INR überwachen (63).

Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren

Die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren sind zusammen mit den direkten Thrombininhibitoren Teil der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs). Sie führen zu einer reversiblen Hemmung des Faktors Xa und blockieren somit die Gerinnungskaskade. Die bekanntesten Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban. Der Effekt der Behandlung wird sowohl in der aPTT als auch der INR sichtbar. Aufgrund des breiten therapeutischen Fensters ist in der Regel keine regelmäßige Kontrolle der Gerinnungsparameter notwendig, nur die Parameter der Nieren- und Leberfunktion sollen in festen Abständen überprüft werden. Das leichtere Einstellen und Überwachen der Medikamente sowie das längere Kontrollintervall und die niedrigere Komplikationsrate haben dazu geführt, dass heute meist primär DOAKs eingesetzt werden, beziehungsweise sogar eine Umstellung von Cumarinderivaten auf DOAKs empfohlen wird. Vitamin-K-Antagonisten bleiben bei mechanischem Herzklappenersatz und valvulärem Vorhofflimmern indiziert (63, 66-69).

Als wichtigste unerwünschte Nebenwirkung haben alle oralen Antikoagulanzen Blutungen gemein. Das Blutungsrisiko steigt mit der Dosis und bei zusätzlichem Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS oder P2Y₁₂-Inhibitoren (63, 70).

Nach dem Bleeding Academic Research Consortium (BARC) werden Blutungen in 5 Stufen eingeteilt (71):

1. „Blutung ohne Notwendigkeit einer Behandlung durch medizinisches Fachpersonal“
2. „Blutung, welche Behandlung durch medizinisches Fachpersonal bedarf“
3. „Blutung mit einem Abfall des Hämoglobinwerts um mindestens 3 g/dl; Blutung mit konsekutiver Notwendigkeit einer Bluttransfusion oder dem Einsatz von vasoaktiven Medikamenten; bestätigte intrakranielle Blutungen“
4. „Blutung innerhalb 48 Stunden nach CABG-Operation“
5. „Blutung mit Todesfolge“

1.5.2 Duale Plättchenhemmung bei oraler Antikoagulation

Insbesondere in Abhängigkeit des individuellen Ischämie- und Blutungsrisikos wird bei Patientinnen und Patienten mit Indikation zu oraler Antikoagulation nach durchgeführter PCI eine

Triple-Therapie mit OAK + Clopidogrel + ASS, duale Therapie mit OAK + Clopidogrel oder lediglich eine orale Antikoagulation gewählt. Die Triple-Therapie weist zwar eine hohe Effektivität in der Reduktion von MACE auf, aufgrund des hohen Blutungsrisikos sollte sie jedoch so kurz wie möglich durchgeführt werden. Je nach individuellem Blutungsrisiko der Patientinnen und Patienten wird deshalb schon nach wenigen Tagen eine Umstellung auf OAK + Clopidogrel empfohlen (72-74). Nach 6 bzw. 12 Monaten wird das Clopidogrel ebenfalls abgesetzt und die alleinige orale Antikoagulation fortgesetzt. Die weiteren Vertreter der P2Y12-Inhibitoren sind gemäß aktuellen Leitlinien bei gleichzeitiger Einnahme einer OAK kontraindiziert (39, 56).

1.6 Fragestellung

Bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Stentimplantation gibt es in den aktuellen Leitlinien der ESC aus dem Jahr 2020 zu NSTEMI und 2023 zu ACS die Empfehlung, auch Kriterien einer technisch komplexen PCI bei der Entscheidung über die Dauer der dualen Plättchenhemmung zu berücksichtigen (47, 48). Diese Empfehlung basiert auf Daten, die eine erhöhte MACE-Rate nach komplexen perkutanen Koronarinterventionen belegen (9, 15, 20, 27-29, 35, 44, 51-53, 75-78).

Nach elektiver PCI bei chronischem Koronarsyndrom wird bei normalem Blutungsrisiko eine duale Plättchenhemmung von 6 Monaten empfohlen. Bei erhöhtem Blutungsrisiko kann eine kürzere DAPT notwendig sein, dagegen finden sich keine Empfehlungen zu einer verlängerten DAPT entsprechend der technischen Komplexität des Eingriffs (56, 79).

Mit dieser Arbeit wurde die duale Plättchenhemmung nach komplexen elektiven Koronarinterventionen evaluiert. Primäres Ziel war anhand der Analyse von Real World Data über Art und Dauer der im klinischen Alltag angewandten DAPT Abweichungen von den aktuellen Vorgaben der geltenden Leitlinien zu identifizieren.

Zusätzlich wurde nach einer Beobachtungsphase von 24 Monaten untersucht, ob sich bei etwaigen Abweichungen von den Leitlinien Unterschiede bei MACE und Blutungen sowie der Symptombefreiheit und individuellen Lebensqualität der behandelten Patientinnen und Patienten feststellen ließen.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Diese prospektive Follow-up-Erhebung basiert auf Daten von Patientinnen und Patienten, die im Kalenderjahr 2019 in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus Virchow-Klinikum der Charité - Universitätsmedizin Berlin eine komplexe Koronarintervention erhielten. Entsprechende Patientinnen und Patienten wurden mit Hilfe einer Kombination von ICD-10- und OPS-Schlüsseln im zentralen Datenverwaltungssystem der Charité - Universitätsmedizin Berlin (SAP SE) identifiziert.

Die verwendeten Diagnoseschlüssel waren:

- I20.0-9 (Angina pectoris)
- I25.0-9 (Chronische ischämische Herzkrankheit)

Der verwendete Operationen- und Prozedurenschlüssel war:

- 8-837 (Perkutan-transluminale Gefäßintervention an Herz und Koronargefäßen)

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Studie beschränkt sich auf die Auswertung von Fällen einer technisch komplexen Koronarintervention. Entsprechend der in der Literatur nicht einheitlichen Definition einer komplexen elektiven Koronarintervention (9, 15, 20, 27-29, 35, 44, 47, 48, 51-53, 75-78) wurden sechs Kriterien einer solchen definiert. Davon musste jeweils mindestens ein Kriterium vorliegen, um die Bedingung einer komplexen Koronarintervention zu erfüllen und in die Studie eingeschlossen zu werden.

Die angewendeten Kriterien einer technisch komplexen Koronarintervention waren:

- Implantation von ≥ 3 Stents im selben Eingriff
- Stentlänge von > 60 mm im selben Eingriff
- ≥ 2 im selben Eingriff behandelte Koronargefäße
- Stentimplantation in den linken Hauptstamm
- Stentimplantation in beide Abgänge einer Bifurkationsstenose

- Stentimplantation in einen chronisch (> 3 Monate) bestehenden, vollständigen Verschluss einer Koronararterie (CTO)

Neben Minderjährigen wurden aufgrund des unterschiedlichen Therapieregimes nach akutem Koronarsyndrom auch Patientinnen und Patienten mit PCI nach ACS von der Studie ausgeschlossen.

2.3 Studiendesign

Eingeschlossene Patientinnen und Patienten wurden postalisch über das Vorhaben der Studie informiert und das Einverständnis für eine telefonische Befragung eingeholt. Ein Votum der Ethikkommission zu dieser Studie liegt unter der Antragsnummer EA4/210/21 vor.

Anhand der Dauer der durchgeführten DAPT wurden die Patientinnen und Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Einerseits Fälle mit einer leitliniengerechten DAPT von maximal 6 Monaten („kurze DAPT“ bzw. „Standard-DAPT“) und andererseits Fälle mit einer mehr als 6-monatigen DAPT („lange DAPT“ bzw. „verlängerte DAPT“).

Patientendaten sowie Daten zum Eingriff wurden retrospektiv den auf SAP gespeicherten Arztbriefen und OP-Berichten entnommen. Das Follow-up erfolgte mindestens 24 Monate nach Eingriffsdatum per Telefon.

2.4 Endpunkte

Primärer Endpunkt war die Art und Dauer der im Jahr 2019 am Campus Virchow-Klinikum angewandten dualen Plättchenhemmung nach komplexer elektiver perkutaner Koronarintervention (Real World Data).

Als Nullhypothese definierten wir eine durchweg leitliniengerechte Behandlung mit 6 Monaten ASS + Clopidogrel bei Patientinnen und Patienten mit chronischem Koronarsyndrom und elektiver Stentimplantation.

Sekundäre Endpunkte umfassten die Effektivität einer verlängerten DAPT nach komplexer elektiver PCI anhand von MACE-Raten sowie die Sicherheit der Therapie anhand von Blutungsereignissen. Weitere sekundäre Endpunkte waren die allgemeine und gesundheitsbezogene Lebensqualität der behandelten Patientinnen und Patienten 24 Monate nach

Intervention sowie das Auftreten von Angina pectoris und Luftnot als mögliches Ischämieäquivalent in den letzten 14 Tagen vor dem Follow-up.

Nullhypothese war kein signifikanter Unterschied zwischen Empfängern von kurzer und langer DAPT nach elektiver komplexer PCI.

2.5 Charakterisierung der Studienkohorte

Neben demographischen Daten wie Alter und Geschlecht wurden bei allen in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten KHK-relevante Begleiterkrankungen wie pAVK, Diabetes mellitus, vorangegangene Schlaganfälle sowie die bereits bestehende Medikation erfasst.

Bezüglich der Koronarintervention wurden Eingriffsdatum, technische Komplexität (siehe 2.2), postinterventionelle linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Medikation nach dem Eingriff, verordnete Dauer der dualen Plättchenhemmung beziehungsweise Triple-Therapie sowie stattgefundenen Komplikationen (MACE) und Blutungsereignisse dokumentiert. Als MACE wurden kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und eine Restenose mit erforderlicher erneuter PCI oder koronarer Bypass-Operation definiert. Zur Einteilung von Blutungsereignissen wurde auf die validierte Skala des Bleeding Academic Research Consortium zurückgegriffen (71, 80, 81). Gewertet wurden alle Ereignisse, die mindestens der Stufe 2 der BARC-Skala entsprechen. Für eine zeitliche Einordnung der aufgetretenen Ereignisse wurden außerdem der entsprechende Zeitpunkt und der Abstand zur Intervention in Monaten erfasst.

Im Follow-up wurden Abänderungen im Therapieschema, nach dem Krankenhausaufenthalt aufgetretene Ereignisse, KHK-charakterisierende Symptome wie Angina pectoris oder Luftnot in den letzten zwei Wochen vor Follow-up sowie die aktuelle, subjektiv empfundene Lebensqualität erfragt. Für die Einteilung der Angina-pectoris-Symptomatik wurde die CCS-Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society verwendet (82). Diese reicht von Stufe I mit Beschwerden nur bei schwerer Belastung bis Stufe IV mit Beschwerden in Ruhe (83).

2.5.1 Erfassung der Lebensqualität

Für die Erfassung der subjektiven Lebensqualität wurde auf den WHOQOL-BREF der World Health Organization (WHO) zurückgegriffen. Sowohl die englische Originalversion als auch die verwendete deutsche Übersetzung sind validiert und werden vielfach in wissenschaftlichen Studien eingesetzt (84-86). Der WHOQOL-BREF basiert auf dem WHOQOL-100, für eine schnellere und einfachere Erfassung wurden nur 26 der ursprünglich 100 Items in die verkürzte Version aufgenommen. Die gleichzeitige Anwendung des WHOQOL-100 und des WHOQOL-BREF in einer Studienpopulation konnte bestätigen, dass auch die Kurzversion valide und verlässliche Ergebnisse liefert (87). Neben der allgemeinen Lebensqualität insgesamt ist der WHOQOL-BREF in vier Domänen unterteilt: physische Gesundheit, psychisches Wohlbefinden, soziale Beziehungen und Umwelt. Jede der vier Domänen kann mittels einer vorgegebenen Formel in einen Punktwert von 0 – 100 umgewandelt werden (88). Das Ergebnis kann somit als Prozentwert betrachtet werden. Im Zuge dieser Arbeit haben wir uns neben der allgemeinen Lebensqualität (Fragen Nummer 1, 2) auf die Items zur physischen Gesundheit fokussiert, die sich in den Testfragen mit den Nummern 3, 4, 10, 15 – 18 abbilden (89):

1. „Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?“
2. „Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?“
3. „Wie stark werden Sie durch Schmerzen daran gehindert, notwendige Dinge zu tun?“
4. „Wie sehr sind Sie auf medizinische Behandlung angewiesen, um das tägliche Leben zu meistern?“
10. „Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?“
15. „Wie gut können Sie sich fortbewegen?“
16. „Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?“
17. „Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?“
18. „Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit?“

Die ersten beiden Fragen werden von den Befragten mit einer Punktzahl von 0 bis 5 bewertet. Durch Addition der beiden Werte und Multiplikation mit dem Faktor 10 ergibt sich der Punktwert der allgemeinen Lebensqualität.

Alle übrigen Fragen werden mit einer Punktzahl von 1 bis 5 bewertet. Zum Ermitteln der Punktzahl der physischen Domäne wird folgende Formel angewendet:

$$\left[\left(\frac{4 \times ((6 - Q3) + (6 - Q4) + Q10 + Q15 + Q16 + Q17 + Q18))}{7} \right) - 4 \right] \times 6,25$$

Q3 entspricht dabei dem angegebenen Wert der Frage Nummer 3 und so weiter.

Für die Verwendung des WHOQOL-BREF wurde bei der WHO eine Lizenz mit der ID: 379879 eingeholt (89).

2.6 Statistische Auswertung

Die Verwaltung und statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 28.

Mithilfe der deskriptiven Statistik wurden absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Für metrische Variablen kamen der Mittelwert als Lagemaß sowie die Standardabweichung als Streuungsmaß zum Einsatz. Ausnahme hiervon war die Erstellung von Box-Whisker-Plots für welche Median und Interquartilsabstand notwendig waren. Die Nullhypothese war definiert als „Es gibt keinen Unterschied“. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde in üblicher Weise auf 5 % festgelegt. Infolgedessen wurde bei einem p-Wert < 0,05 die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, nämlich, dass ein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Für die Ermittlung der p-Werte und Überprüfung der Nullhypothese wurde bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Bei metrischen Daten mit $N > 30$ wurde eine Normalverteilung angenommen und die Varianzhomogenität mittels Levene-Tests überprüft. Bei Erfüllung aller Voraussetzungen konnte der t-Test für unverbundene Stichproben zur Berechnung der p-Werte angewendet werden. Die Analyse des ereignisfreien Überlebens erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank-Tests. Dargestellte Grafiken wurden mithilfe von Microsoft PowerPoint, Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Von 757 Patientinnen und Patienten mit einer elektiven PCI im Jahr 2019 am Campus Virchow-Klinikum erfüllten 178 mindestens eines der definierten Kriterien einer komplexen PCI. Ein Follow-up konnte bei 112 Patientinnen und Patienten (63 %) durchgeführt werden. Ein Patient verstarb während des Krankenhausaufenthaltes nach PCI. Die verbliebenen 111 Patientinnen und Patienten wurden in die jeweiligen Gruppen aufgeteilt. 46 (41,4 %) davon erhielten eine leitliniengerechte DAPT von maximal 6 Monaten und 65 (58,6 %) eine verlängerte DAPT (> 6 Monate). Die mediane DAPT-Dauer lag in der Gruppe der Standard-DAPT bei 6 Monaten und bei 12 Monaten in der Gruppe der verlängerten DAPT.

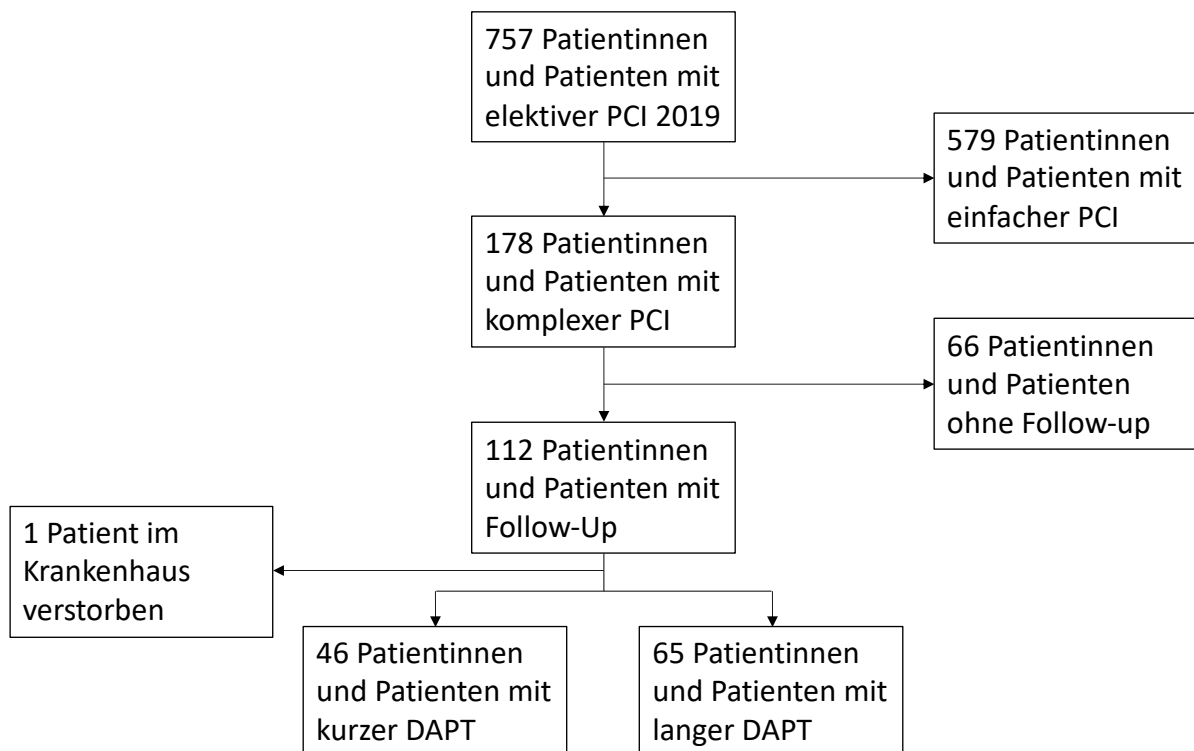


Abbildung 3: Flowchart der Studienpopulation

Abkürzungen: PCI: perkutane Koronarintervention, DAPT: duale Plättchenhemmung

Bei den Baseline-Charakteristika zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Ebenfalls war bei der echokardiografisch gemessenen linksventrikulären Pumpfunktion nach dem Eingriff kein statistisch signifikanter Unterschied zu identifizieren.

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika

Charakteristika	DAPT ≤ 6 Monate	DAPT > 6 Monate	p-Wert
	(N = 46)	(N = 65)	
Alter	72,3 +/- 8,1	70,2 +/- 11,1	0,269
Geschlecht: weiblich	9 (19,3)	16 (24,6)	0,53
Diabetes mellitus	13 (28,3)	24 (36,9)	0,34
– Typ I	2 (4,3)	3 (4,6)	0,947
– Typ II	11 (23,9)	21 (32,3)	0,336
pAVK	7 (15,2)	11 (16,9)	0,81
vorangegangener Schlaganfall	3 (6,5)	2 (3,1)	0,389
bekannte Herzinsuffizienz	3 (6,5)	10 (15,4)	0,153
LVEF (%)	48,3 +/- 9,3	49,9 +/- 10,4	0,534

Anmerkungen: Anzahl (%) bzw. Mittelwert +/- Standardabweichung

Abkürzungen: DAPT: duale Plättchenhemmung, N: Anzahl, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Altersverteilung wurde mittels eines Box-Whisker-Plots dargestellt. Auch hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

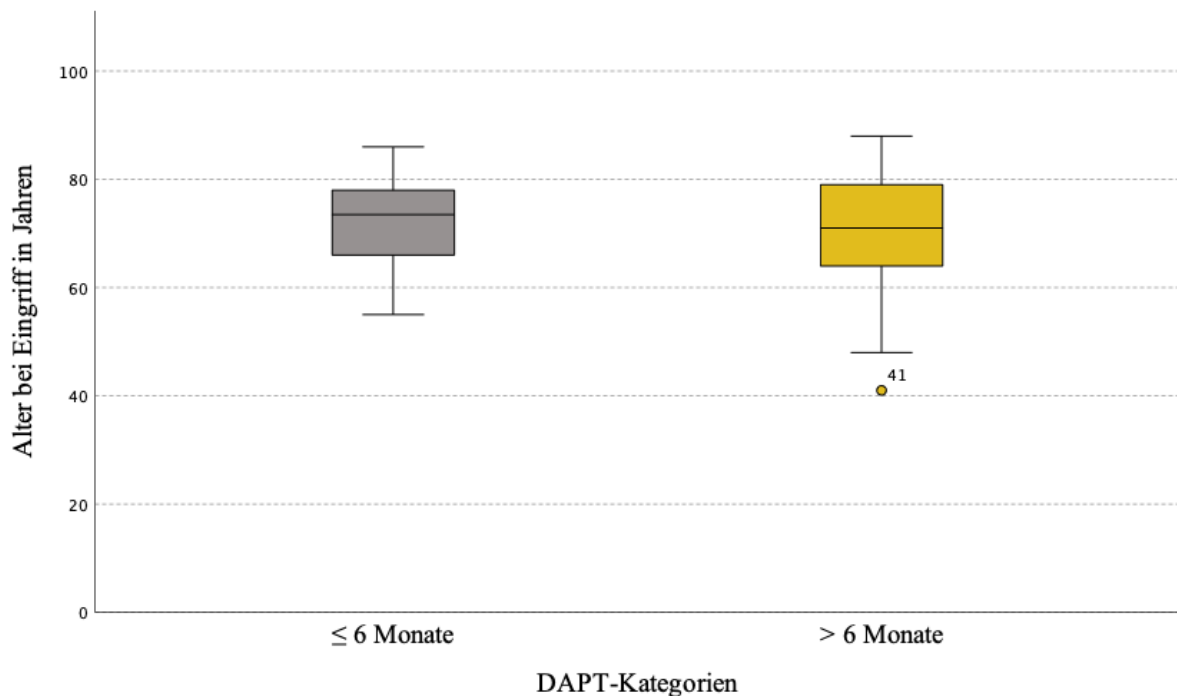


Abbildung 4: Altersverteilung

Abkürzungen: DAPT: duale Plättchenhemmung

Stentlänge, Anzahl der Stents oder behandelten Gefäße, Bifurkationsstenting und Stents in CTO wirkten sich nicht signifikant auf die Dauer der folgenden dualen Plättchenhemmung aus. Patientinnen und Patienten mit diesen Risikofaktoren waren gleichmäßig auf beide Kohorten verteilt, erhielten also mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit eine Standard-DAPT von maximal 6 Monaten oder einer verlängerte DAPT von mehr als 6 Monaten. Patientinnen und Patienten mit Stentimplantation im linken Hauptstamm wurde hingegen in 71,8 % der Fälle eine verlängerte DAPT von im Median 12 Monaten verordnet. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,037 statistisch signifikant. Insgesamt variierte die Dauer der dualen Plättchenhemmung nach komplexer elektiver PCI zwischen einem und maximal 24 Monaten (in 3,6 % der Fälle).

Tabelle 2: Technische Risikofaktoren und Therapiewahl

Technische Faktoren und Therapieregime	DAPT ≤ 6 Monate (N = 46)	DAPT > 6 Monate (N = 65)	p-Wert
technische Risikofaktoren	2,6 +/- 1	2,7 +/- 1,4	0,641
– ≥ 3 DES	31 (67,4)	41 (63,1)	0,639
– ≥ 60 mm	27 (58,7)	32 (49,2)	0,325
– ≥ 2 Gefäße	23 (50)	29 (44,6)	0,575
– LM	11 (23,9)	28 (43,1)	0,037
– Bifurkationsstenting	3 (6,5)	6 (9,2)	0,606
– CTO	3 (6,5)	3 (4,6)	0,662
Antikoagulation	12 (26,1)	16 (24,6)	0,86
– Triple-Therapie (4 w)	8 (17,4)	13 (20)	0,73
P2Y12-Inhibitor			
– Clopidogrel	40/44 (90,9)	40 (61,5)	<0,001
– Ticagrelor	4/44 (9,1)	24 (36,9)	0,001
– Prasugrel	0	1 (1,5)	0,408

Anmerkungen: Anzahl (%) bzw. Mittelwert +/- Standardabweichung

Abkürzungen: DAPT: duale Plättchenhemmung, N: Anzahl, DES: drug-eluting stent, mm: Millimeter, LM: linker Hauptstamm, CTO: chronic total occlusion, w: Wochen

Ein weiterer Unterschied zeigte sich in der Auswahl der oralen P2Y12-Inhibitoren. Während in der Gruppe der ≤ 6-monatigen DAPT mit 90,9 % überwiegend Clopidogrel (versus 61,5 % bei verlängerter DAPT, p = <0,001) eingesetzt wurde, entschied man sich bei verlängerter DAPT in 36,9 % der Fälle für Ticagrelor (versus 9,1 % bei ≤ 6 Monaten DAPT, p = 0,001). Prasugrel wurde nur bei einem einzigen Patienten eingesetzt. Patientinnen und Patienten mit Indikation zu oraler

Antikoagulation erhielten für 4 Wochen eine Triple-Therapie mit gleichzeitiger Einnahme von Antikoagulation, Clopidogrel und ASS. Anschließend erfolgte eine duale Therapie mit oraler Antikoagulation und Clopidogrel bis zum Ende der angeordneten DAPT-Dauer.

Die beim Follow-up angegebene Compliance mit der im Krankenhaus verordneten Therapie lag im untersuchten Kollektiv insgesamt bei 92,8 % (95,7 % in der Gruppe der Standard-DAPT versus 90,8 % in der Gruppe der verlängerten DAPT). Es ist also einerseits davon auszugehen, dass sich der Großteil der Patientinnen und Patienten an die ärztlichen Vorgaben gehalten hat und andererseits, dass die dokumentierten Therapieschemata von der ambulanten Nachbetreuung nur in maximal 7,2 % der Fälle abgeändert wurden.

3.2 Effektivität

Die MACE-Rate beim Follow-up nach 24 Monaten betrug 15,2 % in der Gruppe der Standard-DAPT und 12,3 % in der Gruppe der verlängerten DAPT. Im Laufe der Studie traten bei insgesamt 15 von 111 Patientinnen und Patienten MACE-Ereignisse auf, was einem Anteil von 13,5 % entspricht. Bei niedrigen Fallzahlen gab es in der Gruppe der kurzen DAPT mehr kardiovaskuläre Todesfälle, während in der Kohorte der langen DAPT mehr Myokardinfarkte und Restenosen zu verzeichnen waren. Trotz der angedeuteten Abweichungen ließen sich dabei weder in der gesamten MACE-Rate noch in den einzelnen Kategorien statistisch signifikante Unterschiede nachweisen. Auch beim nicht kardiovaskulären Tod zeigte sich keine auffallende Diskrepanz.

Tabelle 3: Effektivität der DAPT

Effektivität	DAPT ≤ 6 Monate	DAPT > 6 Monate	p-Wert
	(N = 46)	(N = 65)	
MACE	7 (15,2)	8 (12,3)	0,659
– Kardiovaskulärer Tod	2 (4,3)	1 (1,5)	0,369
– Restenose (TLR)	4 (8,7)	7 (10,8)	0,719
– Myokardinfarkt	2 (4,3)	5 (7,7)	0,475
– CABG	1 (2,2)	0	0,232
time to MACE (m)	6,5 +/- 6,4	8,1 +/- 6,9	0,62
nicht kardiovaskulärer Tod	6 (13)	3 (4,6)	0,109

Anmerkungen: Anzahl (%) bzw. Mittelwert +/- Standardabweichung

Abkürzungen: DAPT: duale Plättchenhemmung, N: Anzahl, MACE: major adverse cardiac events, TLR: target lesion restenosis, CABG: koronare Bypass-Operation, m: Monate

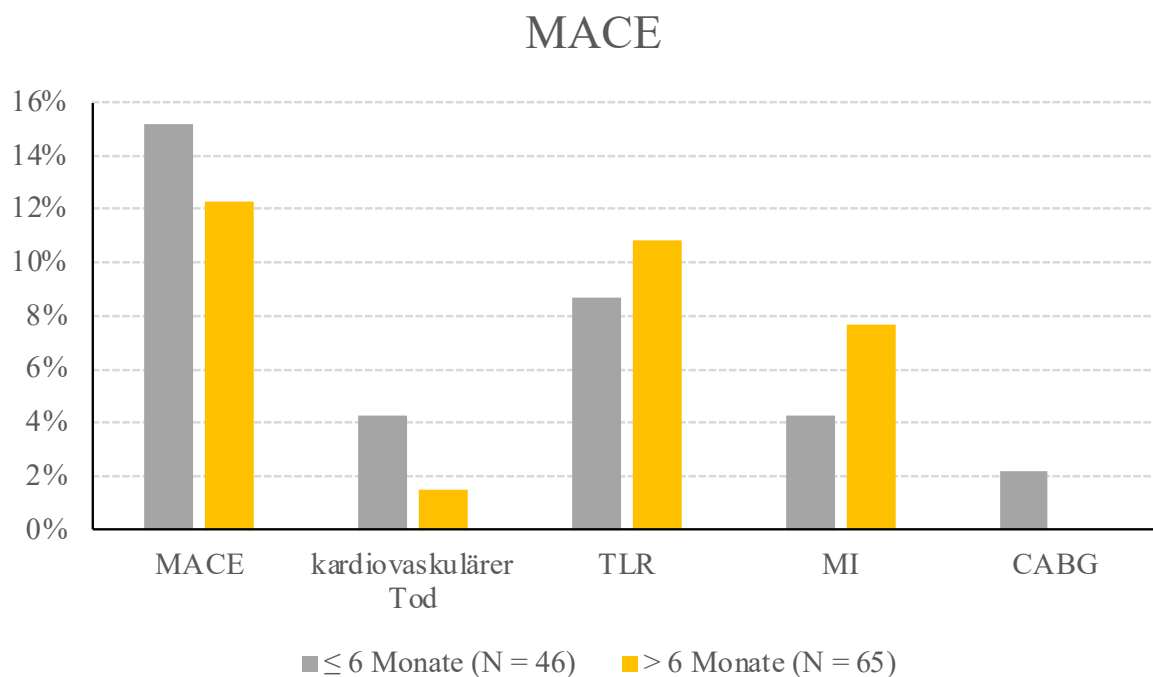


Abbildung 5: MACE im Gruppenvergleich

Abkürzungen: MACE: major adverse cardiac events, TLR: target lesion restenosis, MI: Myokardinfarkt, CABG: koronare Bypass-Operation, N: Anzahl

Das ereignisfreie Überleben in Monaten nach der untersuchten Intervention wurde mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Als Zeitvariable diente dafür entweder die Dauer bis zu einem erfassten Event oder bis zum Follow-up. Als Event wurden alle MACE gewertet. Auch hierbei

ließen sich nur minimale Unterschiede feststellen. Der p-Wert des entsprechenden Log-Rank-Tests liegt bei 0,535 und ist damit nicht signifikant.

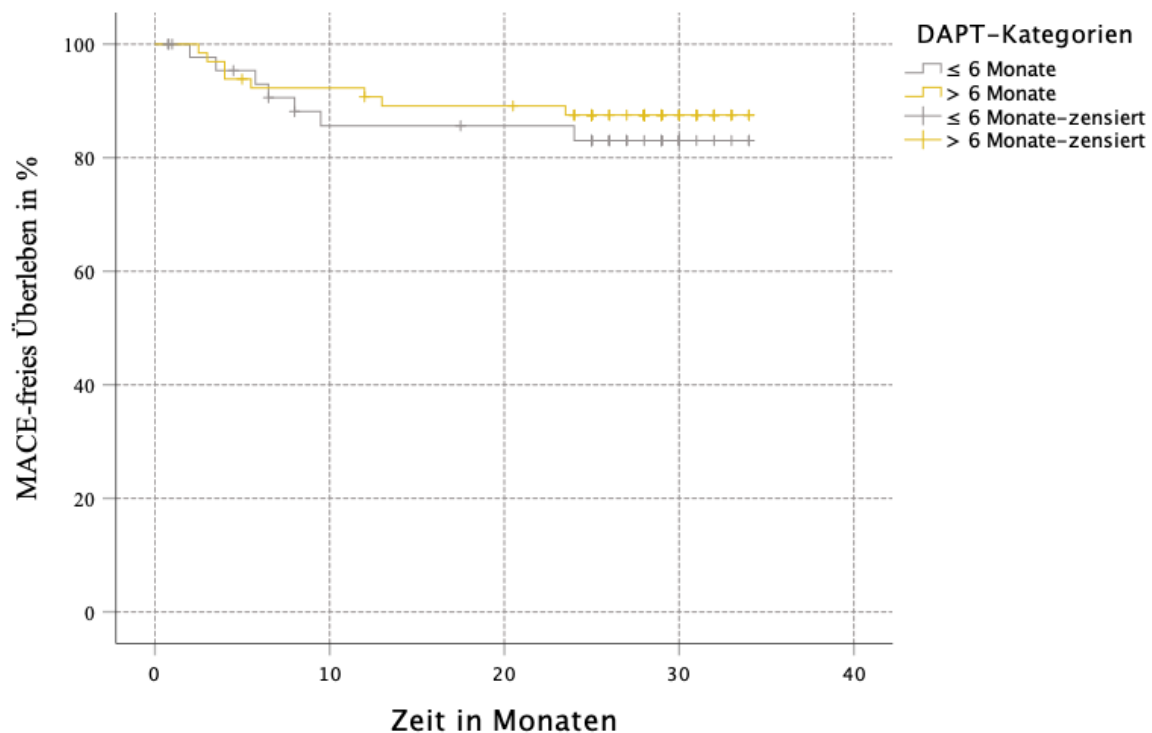


Abbildung 6: MACE-freie Überlebenszeitanalyse im Gruppenvergleich

Abkürzungen: MACE: major adverse cardiac events, DAPT: duale Plättchenhemmung

3.3 Blutungsereignisse

Von allen untersuchten Patientinnen und Patienten traten in insgesamt 6 Fällen Blutungen auf (5,4 %). Es zeigten sich mehr stattgefundene Blutungen in der Gruppe der leitliniengerechten ≤ 6 -monatigen DAPT (8,7 % versus 3,1 % bei verlängerter DAPT, $p = 0,197$), der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Gewertet wurden Blutungsereignisse, welche zumindest Stufe 2 der BARC-Skala entsprechen, also mindestens die Behandlung durch medizinisches Fachpersonal erforderlich machten.

Bei Aufschlüsselung der unterschiedlichen Kategorien von Blutungen nach der BARC-Skala wurde deutlich, dass die augenscheinliche Häufung von Blutungsereignissen in der Gruppe der kurzen DAPT allein auf Blutungen der Stufe 2 zurückzuführen war (6,5 % versus 0 %, $p = 0,037$). Die einzige Blutung mit letalem Ausgang (BARC 5) passierte in der Gruppe der langen DAPT. Der beobachtete Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,398 aber ebenso nicht signifikant.

Tabelle 4: Blutungen

Blutungskomplikationen	DAPT ≤ 6 Monate	DAPT > 6 Monate	p-Wert
	(N = 46)	(N = 65)	
BARC 2, 3, 5	4 (8,7)	2 (3,1)	0,197
– BARC 2	3 (6,5)	0	0,037
– BARC 3	1 (2,2)	1 (1,5)	0,804
– BARC 5	0	1 (1,5)	0,398
time to BARC (m)	3,7 +/- 3,2	8,5 +/- 4,9	0,212

Anmerkungen: Anzahl (%) bzw. Mittelwert +/- Standardabweichung

Abkürzungen: DAPT: duale Plättchenhemmung, N: Anzahl, BARC: Bleeding Academic Research Consortium, m: Monate

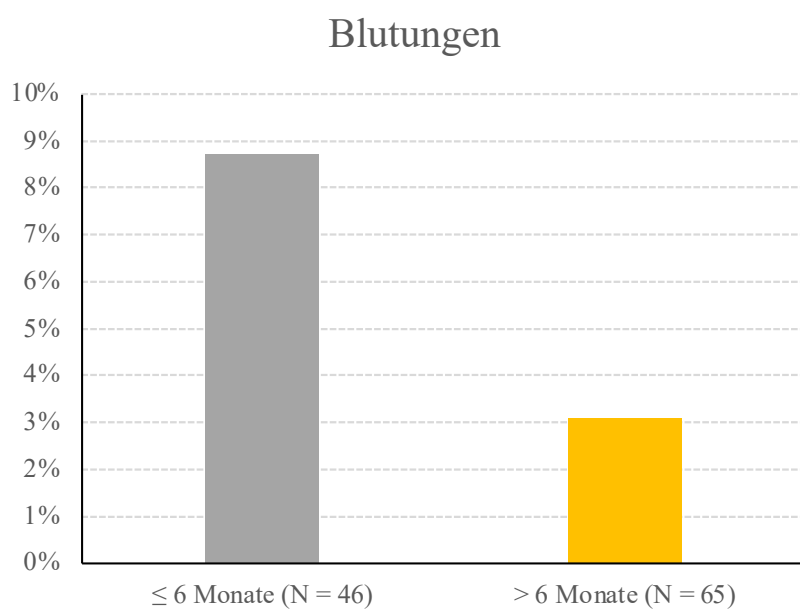


Abbildung 7: Blutungsereignisse im Gruppenvergleich

Abkürzungen: N: Anzahl

3.4 Symptombefreiheit und Lebensqualität

Von den Patientinnen und Patienten mit kurzer DAPT berichteten 36,8 % von Angina-pectoris-Symptomen innerhalb der letzten 14 Tage vor dem telefonischen Follow-up. In der Gruppe der verlängerten DAPT gaben 16,7 % eine kürzliche AP-Symptomatik an ($p = 0,029$). Bei Luftnot war der Unterschied zwischen den Gruppen zwar geringer, allerdings weiter nachweisbar (42,1 % nach kurzer DAPT versus 28,3 % nach langer DAPT, $p = 0,16$).

Tabelle 5: Zustand bei Follow-up

Zustand bei Follow-up	DAPT ≤ 6 Monate (N = 38)	DAPT > 6 Monate (N = 60)	p-Wert
Angina Pectoris	14 (36,8)	10 (16,7)	0,029
Luftnot	16 (42,1)	17 (28,3)	0,16
Lebensqualität allgemein (%)	63,7 +/- 19,4	71,7 +/- 21,2	0,063
Lebensqualität – physische Gesundheit (%)	66,3 +/- 23,7	72,5 +/- 23	0,204

Anmerkungen: Anzahl (%) bzw. Mittelwert +/- Standardabweichung

Abkürzungen: DAPT: duale Plättchenhemmung, N: Anzahl

Die Häufigkeiten von ischämietypischen Beschwerden in den letzten 14 Tagen vor dem telefonischen Follow-up, also 24 Monate nach der Stentimplantation werden in der folgenden Abbildung dargestellt.

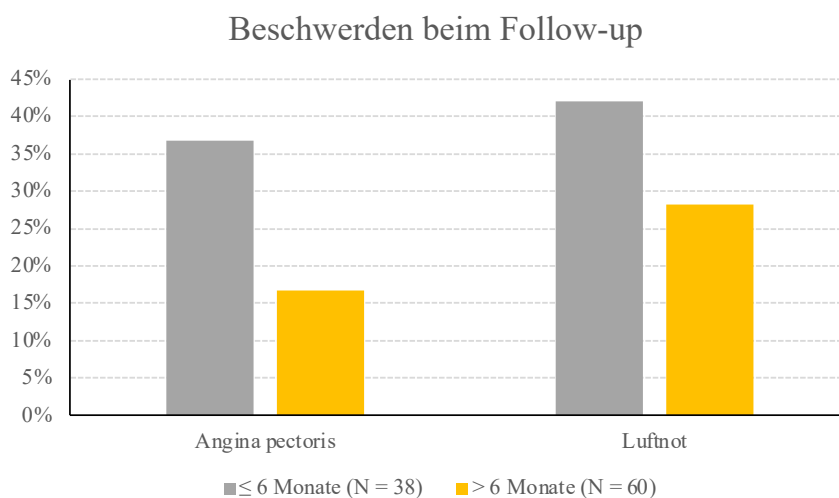


Abbildung 8: Symptome bei Follow-up im Gruppenvergleich

Abkürzungen: N: Anzahl

Die subjektive Lebensqualität wurde in der Kohorte der verlängerten DAPT besser eingeschätzt. Auf der WHOQOL-BREF-Skala von 0 bis 100 Punkten lag der Mittelwert in der Gruppe der Standard-DAPT bei 63,7 Punkten gegenüber 71,7 Punkten bei der verlängerten DAPT. Mit einem p-Wert von 0,063 ist die definierte Anforderung für statistische Signifikanz jedoch nicht erfüllt. Der Trend zeigte sich ebenfalls bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (66,3 Punkte bei Standard-DAPT versus 72,5 Punkte bei verlängerter DAPT, $p = 0,204$).

Die Unterschiede in den Angaben zu allgemeiner und gesundheitspezifischer Lebensqualität wurden zur besseren Übersicht mittels Box-Whisker-Plots dargestellt (siehe Abbildung 9 und 10). Der Median der allgemeinen Lebensqualität nach WHOQOL-BREF lag in der Gruppe der kurzen DAPT bei 60 Punkten beziehungsweise Prozentsen versus 80 Punkten in der Gruppe der verlängerten DAPT. Die Mediane bei der gesundheitspezifischen Lebensqualität lagen jeweils bei 69,5 und 80,5 Punkten.

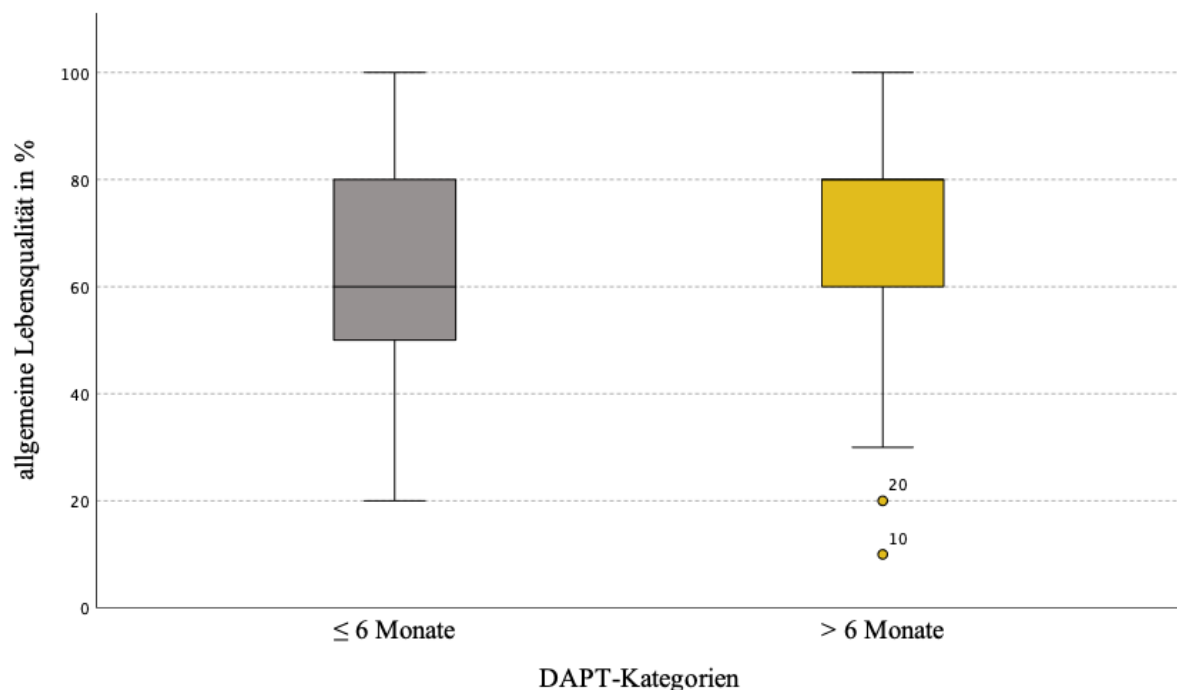


Abbildung 9: allgemeine Lebensqualität im Gruppenvergleich

Abkürzungen: DAPT: duale Plättchenhemmung

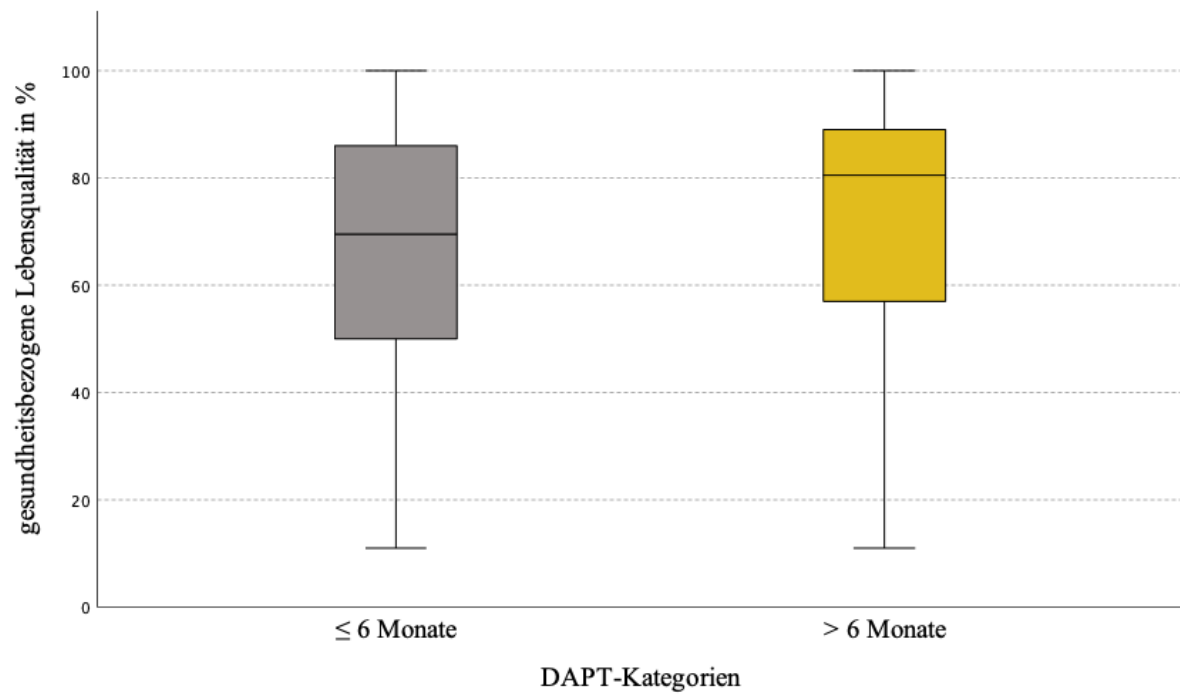


Abbildung 10: gesundheitspezifische Lebensqualität im Gruppenvergleich

Abkürzungen: DAPT: duale Plättchenhemmung

4 Diskussion

4.1 Definition einer komplexen PCI

Der Begriff einer komplexen perkutanen Koronarintervention bei elektiven Eingriffen ist nicht einheitlich definiert. In der Literatur werden gemäß ESC-Guidelines zur Behandlung von NSTEMI 2020 und ACS 2023 mehrere technische Aspekte einer komplexen Revaskularisation beschrieben, die neben patientenabhängigen Faktoren das thrombotische Risiko nach Koronarintervention erhöhen und als Kriterien für eine verlängerte DAPT über die Standardempfehlung hinaus angeführt werden. Eine Vielzahl elektiver PCI erfüllt die Kriterien einer komplexen Koronarintervention, bei denen analog zu Eingriffen bei ACS das ischämische Risiko abgewogen und eine verlängerte duale Plättchenhemmung zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse diskutiert werden muss. In Anlehnung an die Leitlinien zum akuten Koronarsyndrom und bestehender Literatur zu elektiven Eingriffen wurden für diese Arbeit sechs Kriterien einer komplexen elektiven PCI definiert, von denen mindestens eines zutreffen musste (15, 20, 28, 31-33, 47, 48, 51-54, 75, 78, 90-92). Dies waren PCI:

- mit ≥ 3 Stents
- mit > 60 mm Stentstrecke
- mit behandelten Stenosen in ≥ 2 Koronargefäßen
- im linken Hauptstamm
- Bifurkationsstenting mit ≥ 2 implantierten Stents
- bei chronischem vollständigem Verschluss (CTO)

Die vorhandene Literatur unterscheidet sich deutlich bei den angewendeten Definitionen einer komplexen PCI. So zählten beispielsweise Yeh et al. 2017 neben vier in dieser Arbeit verwendeten Kriterien (PCI im linken Hauptstamm, ≥ 2 behandelte Gefäße, lange Stentstrecke und Bifurkationsstenting) auch PCI in venösen Koronarbypässen und PCI in Gefäßen mit vorhandenem Thrombus („thrombus-containing lesion“) als komplexe PCI, während PCI bei CTO und Mehrgefäßinterventionen nicht in die Auswertung eingeschlossen wurden (78). Giustino et al. werteten 2016 neben den oben genannten Kriterien einer komplexen Koronarintervention auch die einzeitige Behandlung von mindestens drei Stenosen als eine komplexe PCI, verzichteten in der Definition aber auf Stenosen des linken Hauptstammes (75). In einer Studie von Subhaharan et al. wurden neben Patientinnen und Patienten mit drei einzeitig behandelten Stenosen auch PCI im

proximalen RIVA sowie in einem zuvor implantierten venösen Koronarbypass als komplexe PCI gewertet, während Fälle mit zwei behandelten Stenosen in zwei unterschiedlichen Koronargefäßen nicht eingeschlossen wurden (92).

Protsy et al. vereinigten 2022 sieben patientenabhängige und sechs technische Faktoren einer komplexen Koronarintervention in den CHIP-Score (complex high-risk indicated PCI). Datengrundlage waren alle PCI im Vereinigten Königreich von 2006 bis 2016. Primäre PCI bei STEMI sowie Notfall-PCI bei NSTEMI wurden von der Untersuchung ausgeschlossen und insgesamt 313.054 Fälle ausgewertet. Technische Faktoren einer komplexen PCI mit signifikanter Erhöhung der konsekutiven MACE-Rate waren PCI im linken Hauptstamm, PCI in drei Koronargefäßen, ≥ 60 mm Stentstrecke, doppelter arterieller Zugang, Rotablation und Einsatz eines linksventrikulären Unterstützungssystems. Die Erhebung zeigte einerseits die Erhöhung der kumulativen MACE-Raten mit der Anzahl der zutreffenden Faktoren sowie andererseits die relative Zunahme komplexer PCI in den beobachteten elf Jahren. Die Autorinnen und Autoren empfehlen die gemeinsame Betrachtung der patientenabhängigen und technischen Risikofaktoren zur Identifizierung von Hochrisikopatientinnen und -patienten (93).

Entsprechend der verwendeten Kriterien zur Definition einer komplexen PCI variiert auch der relative Anteil komplexer PCI. Im Zeitraum von 2016 bis 2022 wurden in Studien zwischen 17,5 und 32,9 % der PCI als komplex gewertet (64, 75, 78, 92, 94). Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wies nach den festgelegten Kriterien in 178 von 757 Fällen eine erhöhte technische Komplexität auf, was einem Anteil von 23,5 % entspricht. Es kann damit als repräsentatives Kollektiv angesehen werden.

Da auch bei elektiven Koronareingriffen mit erhöhter Komplexität vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen wurden, ist das ischämische Risiko entsprechend zu definieren und gemäß den Therapieempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit ACS bei der Dauer der DAPT zu berücksichtigen (15, 20, 28, 32, 33, 35, 36, 45, 49, 51-54, 75, 78, 91, 94, 95). In dieser monozentrischen Analyse wurde untersucht, ob sich bei komplexen elektiven PCI Abweichungen von der Standard-DAPT gemäß Leitlinienempfehlungen finden und ob diese einen Einfluss auf das Outcome haben.

Neben therapeutischen Konsequenzen in der postinterventionellen dualen Plättchenhemmung ermöglicht eine einheitliche Definition einer komplexen elektiven Koronarintervention auch die Vergleichbarkeit von Studien zu dem Thema. Entsprechend den technischen Aspekten für

verlängerte duale Plättchenhemmung aus den Leitlinien der ESC zur Behandlung von ACS 2023 sind auch für elektive Eingriffe folgende Kriterien einer komplexen PCI festzumachen (48):

- „PCI mit ≥ 3 Stents“
- „PCI mit ≥ 3 behandelten Stenosen“
- „PCI mit > 60 mm Stentstrecke“
- „PCI im linken Hauptstamm“
- „Bifurkationsstenting mit ≥ 2 implantierten Stents“
- „PCI bei chronischem vollständigem Verschluss (CTO)“
- „PCI im letzten offenen Koronargefäß“
- „PCI bei In-stent-Restenose trotz leitliniengerechter dualer Plättchenhemmung in der Vergangenheit“

4.2 Real World Data zu DAPT

Nach komplexer elektiver Koronarintervention erhielten 65 von 111 Patientinnen und Patienten (58,6 %) eine längere duale Plättchenhemmung als die von der ESC empfohlenen 6 Monate. Insbesondere nach elektiver PCI im linken Hauptstamm wurde in 71,8 % der Fälle von den Leitlinien abgewichen und eine verlängerte DAPT von im Median 12 Monaten mit Ticagrelor anstelle von Clopidogrel gewählt. Dieses Vorgehen mit einer dualen Plättchenhemmung bestehend aus ASS und Ticagrelor über 12 Monate entspricht den Therapieempfehlungen bei einem akuten Koronarsyndrom, bei Patientinnen und Patienten mit PCI bei chronischem Koronarsyndrom ist es allerdings nicht empfohlen (14, 19). Die in der Klinik verordneten DAPT-Schemata wurden in über 90 % der Fälle ohne Abänderungen durch die ambulante Nachbetreuung befolgt. Die beim Follow-up angegebene Compliance der Medikamenteneinnahme war höher als in anderen Studien zur koronaren Herzerkrankung (96, 97).

Nur wenige Studien oder Registerdaten beschäftigen sich mit Real World Data zu dualer Plättchenhemmung nach PCI, also der Auswahl und tatsächlichen Dauer der verordneten DAPT. In der Meta-Analyse von Bueno et al. 2017 nahmen von 8.593 Patientinnen und Patienten mit ACS 56,5 % 24 Monate nach PCI noch eine duale Plättchenhemmung ein (98). Yokoi et al. werteten 2022 Daten zur DAPT-Dauer von 9.753 Patientinnen und Patienten in Japan aus. 84,4 % der aufgezeichneten Koronarinterventionen erfolgten elektiv. Rund 20 % der Patientinnen und Patienten nahmen nach Ablauf von 24 Monaten weiterhin eine duale Plättchenhemmung ein (99).

Insgesamt erhielt damit eine Vielzahl der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Status der PCI (nach ACS oder elektiv) eine längere DAPT. In beiden Arbeiten wurde nicht zwischen einfachen und komplexen PCI differenziert.

Silvain et al. verglichen 2020 in der ALPHEUS-Studie die Effektivität und Sicherheit von Clopidogrel + ASS versus Ticagrelor + ASS bei Patientinnen und Patienten in den ersten 48 h nach elektiver PCI. Bei insgesamt 1.910 Fällen an 49 Zentren konnte keine Verringerung der MACE-Raten bei Gabe von Ticagrelor anstelle von Clopidogrel aufgezeigt werden. Gleichzeitig fiel eine höhere Rate an Blutungsereignissen in der Ticagrelor-Gruppe auf, wenngleich diese in erster Linie auf kleine und damit weniger bedrohliche Blutungen zurückzuführen war. Im Ergebnis empfehlen die Autorinnen und Autoren eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel anstelle von Ticagrelor nach elektiver Koronarintervention (100). Eine Post-Hoc-Analyse von Lattuca et al. ergab auch bei komplexen elektiven PCI keinen Vorteil von Ticagrelor über Clopidogrel (101).

Die Verordnung von Ticagrelor anstelle von Clopidogrel nach elektiven Interventionen sowie eine verlängerte DAPT wurde in den Epikrisen des untersuchten Kollektivs an die weiterbehandelnden ambulanten Ärztinnen und Ärzte nicht begründet. Ratio ist aufgrund erhöhter MACE-Raten bei komplexen Eingriffen die Effektivität der postinterventionellen Behandlung zu erhöhen. Des Weiteren wurde 2017 die Dauer der DAPT bei elektiven Eingriffen gemäß Leitlinien von 12 auf 6 Monate reduziert, es ist somit nicht auszuschließen, dass die verkürzte Dauer in den Empfehlungen noch nicht konsequent umgesetzt wurden (28, 32, 33, 35, 56, 90, 94, 95, 102).

4.3 Effektivität und Sicherheit

Die MACE-Rate (bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Restenose mit erneuter PCI oder Bypass-Operation) lag im untersuchten Kollektiv nach 24 Monaten bei insgesamt 13,5 %. In der Gruppe der verlängerten DAPT von mehr als 6 Monaten wurde im Vergleich zur Kohorte mit leitliniengerechter DAPT-Dauer eine leicht niedrigere MACE-Rate verzeichnet (12,3 % versus 15,2 %), der beobachtete Unterschied war aber statistisch nicht signifikant.

Eine erhöhte Rate von Blutungsereignissen bei verlängerter DAPT wurde nicht festgestellt. In der Kontrollgruppe mit kurzer DAPT fanden sich insgesamt gering mehr Blutungen, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei genauerer Differenzierung nach BARC-Kriterien zeigte sich, dass bei kurzer DAPT zwar mehr Blutungen der Stufe 2 auftraten (Blutungen mit erforderlicher

Behandlung durch medizinisches Fachpersonal, aber ohne Hämoglobin-Abfall in den Laborkontrollen), schwerere Blutungen der Stufe 3 (mit Hämoglobin-Abfall) waren hingegen gleichmäßig auf die Kohorten verteilt. Die einzige Blutung mit letalem Ausgang (Stufe 5) trat in der Gruppe mit langer DAPT auf.

Die duale Plättchenhemmung nach PCI erfolgt zur Verringerung der postinterventionellen Komplikationen. Diese umfassen Stent-bezogene Ereignisse wie Stentthrombosen oder TLR sowie einen Progress der KHK mit Folgen wie Myokardinfarkt oder kardiovaskulärer Tod. Stent-bezogene Ereignisse treten dabei vor allem in den ersten 3 Monaten nach Intervention auf und sind unabhängig von der klinischen Präsentation zur PCI (akutes vs. chronisches Koronarsyndrom). Myokardischämien durch einen Progress der KHK finden sich dagegen auch länger nach PCI und spielen nach ACS eine größere Rolle als nach elektiven PCI (14, 46, 56). Somit ist für die Untersuchung der idealen Dauer einer dualen Plättchenhemmung die Differenzierung von PCI nach ACS und elektiven PCI erforderlich.

Bei PEGASUS 2015 untersuchten Bonaca et al. in der größten randomisierten Studie zu verlängerter dualer Plättchenhemmung ausschließlich Patientinnen und Patienten nach ACS. Dabei handelte sich um eine multizentrische, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Studie, in welcher 21.162 Patientinnen und Patienten auf drei Gruppen aufgeteilt wurden: ASS + 180 mg Ticagrelor täglich, ASS + 120 mg Ticagrelor und ASS + Placebo. Im Follow-up über 36 Monate zeigte sich eine Verringerung der MACE-Rate in den Ticagrelor-Gruppen gegenüber der Placebogruppe von 9,06 % auf 7,77 % bei 120 mg Ticagrelor bzw. 7,85 % bei 180 mg Ticagrelor täglich. Zwischen höherer und niedrigerer Dosierung waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich MACE-Raten zu verzeichnen. Gleichzeitig fiel eine höhere Blutungsrate in den Ticagrelor-Gruppen auf, dabei zeigte sich aber ein Vorteil der niedrigeren Dosierung (2,6 % bei 180 mg, 2,3 % bei 120 mg täglich, 1,06 % in der Placebogruppe). PEGASUS bewies die erhöhte Effektivität einer verlängerten DAPT in der Reduktion von MACE. Diese Erhöhung der Effektivität ging mit einem Anstieg der Blutungsereignisse einher, insgesamt ergab sich nach ACS jedoch ein Netto-Benefit der über 12-monatigen DAPT (103). In den Leitlinien der ESC stellt sie bei nicht erhöhtem Blutungsrisiko und je nach Einschätzung des ischämischen Risikos eine Empfehlung der Klasse IIa A oder IIb A dar (48). Aktuelle Studienergebnisse zeigen, dass bei Patientinnen und Patienten mit ACS und PCI nach abgeschlossener 12-monatiger DAPT die Effektivität der Behandlung anstatt durch eine Verlängerung der dualen Plättchenhemmung auch durch eine antithrombozytäre Monotherapie mit Clopidogrel anstelle von ASS verbessert werden kann. Die Blutungsraten waren dabei nicht höher als bei einer Monotherapie mit ASS (104).

Zu DAPT nach ausschließlich elektiven Eingriffen finden sich nur beschränkt Studien, meistens ist das untersuchte Kollektiv gemischt mit PCI nach ACS sowie PCI bei chronischem Koronarsyndrom.

In der DAPT-Studie 2014 von Mauri et al. wurde mittels prospektiven, multizentrischen, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Verfahren der potenzielle Benefit einer verlängerten DAPT von maximal 30 Monaten nach DES-Implantation untersucht. Insgesamt wurden 9.961 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Davon erhielten 57 % eine elektive PCI und 43 % eine PCI nach akutem Koronarsyndrom. Es zeigte sich eine signifikante Verringerung bei MACE (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) und Stentthrombosen in der Gruppe der verlängerten DAPT im Vergleich mit der leitliniengerechten Kontrollgruppe (4,3 % versus 5,9 %). Gleichzeitig waren die Blutungsraten in der verlängerten DAPT-Gruppe erhöht (5,6 % versus 2,9 %). Diese Erhöhung ließ sich vor allem auf kleinere bis mittlere Blutungen zurückführen, bei den tödlichen Blutungen gab es keine signifikanten Unterschiede (105, 106).

In der ARCTIC-Interruption-Studie von Collet et al. 2014 konnte beim Vergleich einer 12-monatigen DAPT mit einer darüber hinaus fortgeführten DAPT bei 1.259 Patientinnen und Patienten nach elektiven Koronarinterventionen keine statistisch signifikante Verringerung der MACE-Rate nachgewiesen werden (107). Didier et al. verglichen in der ITALIC-Studie 2017 anhand der Daten von 2.031 Patientinnen und Patienten eine 6-monatige DAPT mit einer DAPT von 24 Monaten. 56,6 % der untersuchten PCI erfolgten dabei elektiv. Auch hier wurde keine signifikante Verringerung von MACE durch die verlängerte DAPT nachgewiesen (108). In beiden Studien erfolgte keine Differenzierung von einfachen und technisch komplexen Koronarinterventionen. In den Schlussfolgerungen bilanzierten die Autorinnen und Autoren, dass der Benefit einer verlängerten DAPT in der Vermeidung von MACE das insgesamt erhöhte Blutungsrisiko nicht rechtfertigte.

In der ISAR-SAFE-Studie von Schulz-Schüpke et al. 2015 wurden 6 Monate duale Plättchenhemmung mit 12 Monaten verglichen. Die Untersuchung erfolgte doppelt verblindet und Placebo-kontrolliert an 4.000 Patientinnen und Patienten. Es zeigten sich weder bei der MACE-Rate noch bei Blutungen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch hier fand sich ein gemischtes Kollektiv mit PCI nach ACS und elektiven Koronarinterventionen. Technisch komplexe und einfache PCI waren dabei gleichmäßig auf beide Kohorten verteilt (109).

Giustino et al. untersuchten 2016 in einer Meta-Analyse von 6 randomisierten kontrollierten Studien die Effektivität und Sicherheit einer verlängerten DAPT (≥ 12 Monate) in Abhängigkeit

der technischen Komplexität des Eingriffs. Von insgesamt 9.577 Patientinnen und Patienten erhielten 1.680 (17,5 %) eine komplexe PCI, 884 (52,6 %) davon bei chronischem Koronarsyndrom. Nach komplexer Koronarintervention ließ sich durch eine verlängerte DAPT eine signifikante Reduktion der MACE-Rate (Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Stentthrombose) feststellen. Die verbesserte Effektivität ging mit einem Anstieg der Blutungsereignisse einher. Bei den Blutungen zeigten sich keine Risikounterschiede zwischen komplexen und einfachen PCI (75).

In einer 2017 publizierten erneuten Analyse der prospektiven, Placebo-kontrollierten DAPT-Studie zeigten Yeh et al. eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkt, Stentthrombose und MACE bei verlängerter DAPT. Von 11.554 randomisierten Patientinnen und Patienten erhielten 3.730 (32,3 %) eine komplexe PCI, 1.519 (40,7 %) davon bei chronischem Koronarsyndrom. Verglichen mit einfachen Koronarinterventionen profitierten komplexe PCI nicht überproportional von der verlängerten DAPT. Die verlängerte DAPT war erneut mit erhöhten Blutungsraten assoziiert, zwischen komplexen und einfachen PCI bestand dabei kein signifikanter Unterschied (78).

2023 veröffentlichten Han et al. eine Studie, die anhand der Daten von 2.013 Patientinnen und Patienten nach PCI mit resorbierbaren DES oder polymerfreien DES zeigte, dass eine DAPT von 3 – 6 Monaten nicht zu einer höheren Rate an adverse events im Vergleich zu einer 12-monatigen DAPT führte. Patientinnen und Patienten mit STEMI wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, das Kollektiv bestand somit aus Patientinnen und Patienten mit NSTEMI, instabiler AP und chronischem Koronarsyndrom. Eine Differenzierung von komplexen und einfachen PCI erfolgte nicht (110).

Valgimigli et al. publizierten 2022 die randomisierte und kontrollierte MASTER DAPT-Studie zu DES aus resorbierbarem Polymer. Untersucht wurden darin Nutzen und Risiken einer standardmäßigen versus einer verkürzten DAPT nach ACS und/oder komplexer PCI in Patientinnen und Patienten mit hohem Blutungsrisiko. Ein hohes Blutungsrisiko war beispielsweise definiert als anhaltende Einnahme oraler Antikoagulation, vorangegangene schwere Blutungen oder eine dauerhafte Anämie. Komplexe PCI waren definiert als PCI mit ≥ 3 Stents, ≥ 3 behandelten Stenosen, Bifurkationsstenting, > 60 mm Stentstrecke und bei CTO. Kombiniertes primärer Endpunkt waren MACE und Blutungen. Anhand der Daten von insgesamt 4.579 Patientinnen und Patienten wurde beobachtet, dass die MACE-Rate im entsprechenden Kollektiv bei einer DAPT von nur einem Monat nach komplexer Koronarintervention nicht

signifikant anstieg, während die Anzahl an Blutungen deutlich geringer blieb als in der Kontrollgruppe (1 Monat versus ≥ 3 Monate DAPT) (64).

Zwar ist die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive (ACS + elektiv vs. elektiv; hohes Blutungsrisiko vs. gemischtes Blutungsrisiko) und unterschiedlicher Arten von eingesetzten Stents (resorbierbarer vs. nicht-resorbierbarer DES) stark eingeschränkt, dennoch zeigen Han et al. und Valgimigli et al., dass die Dauer der DAPT insbesondere bei erhöhtem Blutungsrisiko durch die Wahl resorbierbarer oder polymerfreier DES deutlich verkürzt werden kann, ohne die Effektivität der Behandlung signifikant zu verringern.

Bei der Betrachtung der DAPT geht es schlussendlich um den Netto-Benefit für die behandelten Patientinnen und Patienten, also der Verhinderung von MACE abzüglich des in Kauf genommenen Blutungsrisikos. Deswegen ist es für eine optimale duale Plättchenhemmung erforderlich, sowohl Aspekte, die sich auf das postinterventionelle ischämische Risiko auswirken als auch Charakteristika für erhöhtes Blutungsrisiko in der Abwägung zu berücksichtigen. Bei bestätigtem erhöhtem Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom ist es angemessen, nach ACS grundsätzlich eine duale Plättchenhemmung von 12 Monaten und damit eine längere DAPT als nach elektiven Interventionen zu verordnen (56). Durch die Verbesserung der Stenttechnologie in den vergangenen Jahren haben vor allem nach elektiven PCI langfristige MACE-Raten abgenommen. Nach elektiven PCI wird die DAPT heute in erster Linie zur Vermeidung von Stentthrombosen durchgeführt, wobei dieses Risiko in den ersten 3 Monaten nach Intervention am höchsten ist (46). Infolgedessen wurde die empfohlene Dauer der DAPT nach elektiven Eingriffen von 12 auf 6 Monate reduziert (56). Wie die klinische Präsentation zur perkutanen Koronarintervention (post-ACS vs. elektiv) ist allerdings auch der Einfluss der technischen Komplexität der PCI auf das postinterventionelle ischämische Risiko (MACE-Raten) durch Studien belegt (15, 45, 51, 53, 54, 78, 90, 91, 95). Zusätzlich zur Vermeidung von kurzfristigen Stentthrombosen tritt somit auch nach elektiven Eingriffen die Vermeidung von langfristigen MACE durch die DAPT in den Vordergrund. Der in dieser Arbeit festgestellte Trend zu niedrigeren MACE-Raten ohne feststellbare Zunahme der Blutungsereignisse stützt die Verordnung einer über 6 Monate hinaus verlängerten DAPT bei chronischem Koronarsyndrom und komplexer PCI. Zumindest muss die technische Komplexität als Argument für eine Erhöhung der Effektivität der postinterventionellen Therapie (z.B. durch verlängerte Einnahme der DAPT) gesehen und mit konträren Argumenten wie vorrangig dem Blutungsrisiko abgewogen werden. Die Unterscheidung in technisch komplexe und einfache PCI ist dafür wie nach ACS auch nach

elektiven PCI umzusetzen. Gleichzeitig sind bei Patientinnen und Patienten mit stark erhöhtem Blutungsrisiko alternative Methoden wie resorbierbare oder polymerfreie Stents und kürzere DAPT-Dauern zu prüfen. Eine verlängerte DAPT nach komplexer elektiver PCI ist folglich nicht als One-size-fits-all-Modell zu verstehen, vielmehr geht es darum, alle prognosebestimmenden Faktoren inklusive der technischen Komplexität bei der Auswahl der DAPT zu berücksichtigen.

4.4 Symptomfreiheit und Lebensqualität

Im untersuchten Kollektiv ließ sich ein klarer Trend zu einer höheren langfristigen Lebensqualität und anhaltender Beschwerdefreiheit bei verlängerter DAPT feststellen. Der Unterschied zeigte sich sowohl bei der allgemeinen Lebensqualität als auch bei der rein physischen Lebensqualität. Patientinnen und Patienten nach mehr als 6 Monaten DAPT gaben beim Follow-up signifikant weniger Episoden mit Angina-pectoris-Symptomatik in den vergangenen zwei Wochen an und auch bei Belastungsdyspnoe war ein Trend zu einer positiven Auswirkung der verlängerten DAPT festzustellen.

Zu allgemeiner Lebensqualität und anhaltender Symptomfreiheit nach komplexer elektiver PCI gibt es zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit keine vergleichbaren Studien. Deutlich häufiger wird dabei die Lebensqualität nach der Behandlung komplexer Stenosen mittels Koronarbypass versus PCI verglichen (27, 30, 31, 35, 36).

Dass langfristig weniger Episoden mit Angina pectoris oder Belastungsdyspnoe mit einer besseren subjektiven Bewertung der eigenen Lebensqualität einhergehen, ist schlüssig. Neben der Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes ist die allgemeine Lebensqualität allerdings von zahlreichen weiteren Faktoren abhängig wie beispielsweise psychischer Gesundheit, Selbstwertgefühl, zwischenmenschlichen Beziehungen, finanziellen Ressourcen und sozialer Teilhabe (85). Des Weiteren korrelierte die beobachtete niedrigere MACE-Rate der Gruppe mit langer DAPT nicht im selben Maße mit der angegebenen besseren langfristigen Lebensqualität und Beschwerdefreiheit. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass das untersuchte Kollektiv für ein signifikantes Ergebnis bei MACE-Raten nicht ausreichend groß war. Bei Angaben zur gesundheitlichen Lebensqualität ist zudem schwer zwischen kardial bedingten Einschränkungen und anderen Erkrankungen, wie pulmonalen oder neoplastischen Krankheitsbildern zu differenzieren. So kann beispielsweise eine Belastungsdyspnoe sowohl durch eine KHK als auch eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung verursacht werden. Bei Vorliegen beider

Krankheitsbilder ist der jeweilige Anteil an der Symptomschwere zwar mit apparativer Diagnostik, aber kaum mittels Fragebogen quantifizierbar.

Bemerkenswert bleibt, dass trotz empirischer Belastung für betroffene Personen durch dauerhafte Medikamenteneinnahme, die verlängerte duale Plättchenhemmung nicht zu einer Verschlechterung der subjektiven Lebensqualität geführt hat, sondern ein klarer Benefit zu beobachten war. Bei einem nicht Placebo-kontrollierten Studiendesign kann dabei ein Placeboeffekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

4.5 Limitationen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive Follow-up-Studie, allerdings wurden Teile der Daten wie beispielsweise die Baseline-Charakteristika retrospektiv erhoben. Limitationen sind dabei die unterschiedliche Verfügbarkeit und Qualität von Informationen (z.B. fehlende Angaben in den Arztbriefen bzw. Interventionsprotokollen), die monozentrische Durchführung und die insgesamt niedrige Fallzahl an komplexen Koronarinterventionen im untersuchten Zentrum.

Mit mindestens 24 Monaten bis zum Follow-up war der untersuchte Zeitraum zwar großzügig gewählt, jedoch ist nicht auszuschließen, dass manche Spätfolgen in der vorliegenden Auswertung noch nicht abgebildet sind. Längere Beobachtungszeiträume finden sich zu dieser Fragestellung auch in anderen Studien selten und sowohl die Daten dieser Erhebung als auch bereits bestehende Studien bestätigen, dass das Eventrisiko im ersten Jahr nach PCI am höchsten ist (78, 90, 105, 107).

Des Weiteren ist festzuhalten, dass insgesamt 66 Patientinnen und Patienten nicht für ein Follow-up rekrutiert werden konnten. Gründe hierfür waren zumeist veraltete Adress- und Kontaktdaten mit konsekutiver Unmöglichkeit der Kontaktaufnahme. Es war nicht eruierbar, ist allerdings auch nicht auszuschließen, dass einige der Lost-of-follow-up-Patientinnen und -Patienten in der Zwischenzeit verstorben sind. Bei ausbleibender Reaktion auf das Anschreiben wurden, wenn im System vermerkt, zuletzt behandelte Hausärztinnen und Hausärzte kontaktiert und nach einer potenziellen Änderung des Wohnortes befragt. Teilweise waren Patientinnen und Patienten mit einer Teilnahme an der Studie einverstanden, dennoch gelang keine telefonische Kontaktaufnahme, selbst bei mehreren Versuchen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Bei der telefonischen Befragung zum Follow-up war nicht selten auch eine gewisse Sprachbarriere vorhanden, die vor allem Fragen zur subjektiven Lebensqualität erschwerte. Wenn möglich

wurden Übersetzerinnen und Übersetzer, oft aus dem familiären Umfeld der Patientinnen und Patienten, zu Hilfe geholt. In wenigen Fällen war nach anamnestischem Bericht einer weiteren Herzkatheteruntersuchung nach dem beobachteten Eingriff nicht nachvollziehbar, ob es sich dabei um eine Intervention im selben Gefäß und eine target lesion restenosis handelte oder nicht. Entsprechende Daten konnten nicht in der Auswertung berücksichtigt werden.

Die duale Plättchenhemmung ist nur ein Baustein in der Reduktion von MACE nach PCI. Neben Lebensstiländerungen wie Nikotinkarenz, verbesserten Ernährungsgewohnheiten, vermehrter körperlicher Bewegung und Gewichtseinstellung beinhaltet die Sekundärprophylaxe nach PCI auch weitere medikamentöse Maßnahmen wie die Behandlung einer Hyperlipoproteinämie oder einer arteriellen Hypertonie. Wichtig für den Erfolg der Sekundärprophylaxe ist die Compliance der Patientinnen und Patienten bei der Medikamenteneinnahme. Entsprechend der telefonischen Befragung gehen wir von einer hohen Compliance der Patientinnen und Patienten in dieser Studie aus, können diese aber nicht garantieren. Ernährung, Bewegung, Gewichtseinstellung, Nikotinkarenz oder begleitende medikamentöse Therapie wurden nicht untersucht. Es erfolgte lediglich eine Empfehlung an die ambulant weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzte für die Therapie einer Hyperlipoproteinämie bei LDL-Werten über 70 mg/dl. In den zum Vergleich aufgeführten Studien finden sich ebenso kaum oder keine Informationen zu diesen Aspekten.

4.6 Stärken

Stärken dieser Arbeit waren die lange Beobachtungsphase von mindestens 24 Monaten und damit die Kontrolle der tatsächlich eingenommenen DAPT. Es wurden erhebliche Abweichungen in Dauer und Zusammensetzung der dualen Plättchenhemmung nach komplexer PCI bei Patientinnen und Patienten mit chronischem Koronarsyndrom nachgewiesen. Besonders nach elektiven Koronarinterventionen stand bislang das Blutungsrisiko durch duale Plättchenhemmung im Vordergrund und auch aufgrund verbesserter Stenttechnologien und des damit verminderten Stentthromboserisikos wurde oft eine Verkürzung der DAPT angestrebt. Erhöhte MACE-Raten bei technisch komplexen Interventionen wurden dabei bislang nicht berücksichtigt (91). Die Daten dieser Arbeit und der gelisteten Studien werden aber dazu beitragen, Hochrisikopatientinnen und -patienten nach elektiver PCI nicht ausschließlich anhand ihrer Begleiterkrankungen, sondern auch in Bezug auf erhöhte MACE-Raten durch technisch komplexe PCI zu definieren.

Durch das telefonische Follow-up wurden, verglichen mit einer rein retrospektiven Auswertung, auch nicht im Krankenhausinformationssystem gespeicherte Daten und Komplikationen erfasst. Beide Kohorten gaben in über 90 % der Fälle an, sich an die im Krankenhaus verordnete Medikation gehalten zu haben. Dies unterstreicht die Bedeutung der primären Verordnung der DAPT in der Klinik. Die genaue Differenzierung der stattgefundenen Blutungsereignisse mittels einer anerkannten und validierten Skala ermöglichte die detaillierte Interpretation und Einordnung der Sicherheitsrisiken einer verlängerten dualen Plättchenhemmung. Neben der in bisherigen Untersuchungen vorrangig beachteten Effektivität und Sicherheit der Therapie wurden zusätzlich die langfristige Beschwerdefreiheit und subjektive Lebensqualität mit einem standardisierten Fragebogen erfasst. Damit konnte gezeigt werden, dass der gesundheitliche Nutzen einer verlängerten DAPT im untersuchten Kollektiv die empirische Belastung der Lebensqualität durch längere Medikamenteneinnahme kompensieren konnte.

4.7 Zusammenfassung und Ausblick

Die Dauer einer dualen Plättchenhemmung nach perkutaner Koronarintervention hängt sowohl von patientenabhängigen Faktoren als auch von den Umständen der PCI ab. Patientenabhängige Faktoren sind beispielsweise eine eingeschränkte Nierenfunktion, ein bekannter Diabetes mellitus, chronisch entzündliche Begleiterkrankungen sowie ein bereits erhöhtes individuelles Blutungsrisiko. Differenziert wird des Weiteren zwischen PCI nach akutem Koronarsyndrom und elektiven PCI bei chronischem Koronarsyndrom. Nach ACS empfehlen die aktuellen Leitlinien grundsätzlich eine duale Plättchenhemmung von zumindest 12 Monaten. Bei elektiven Koronarinterventionen wiederum konnte in Studien aufgrund steigender Blutungszahlen und einer nur schwachen Verringerung der MACE-Raten kein Benefit einer 12-monatigen DAPT beschrieben werden. In diesem Sinne wurde 2017 die von der ESC empfohlene Dauer einer DAPT nach elektiven PCI von 12 auf 6 Monate verkürzt (56).

Rund 25 % aller Koronarinterventionen sind technisch komplexe Eingriffe und somit mit erhöhten MACE-Raten assoziiert (75, 78, 91). Während bei PCI nach ACS auch die technische Komplexität der Intervention in der Auswahl der anschließenden dualen Plättchenhemmung berücksichtigt wird, ist eine komplexe elektive PCI von den entsprechenden Leitlinien nicht klar definiert. Folglich gibt es keine Empfehlung zur Berücksichtigung der Komplexität bei der anschließenden DAPT. Dies führt zu einem uneinheitlichen Vorgehen der Kliniken. Im untersuchten Kollektiv erhielt die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten nach komplexer elektiver Koronarintervention eine längere DAPT als die empfohlenen 6 Monate. In dieser Arbeit konnte ein Trend zu niedrigeren MACE-Raten bei verlängerter DAPT in technisch komplexen Fällen festgestellt werden. Statistisch signifikant waren diese Unterschiede nicht. Ein Anstieg der Blutungsereignisse in der Gruppe der längeren DAPT ließ sich nicht beobachten. Für eine Verlängerung der DAPT nach komplexer elektiver PCI sprechen zusätzlich eine niedrigere Rate von Angina-pectoris-Symptomatik sowie eine bessere subjektive Lebensqualität 24 Monate nach Intervention. Technisch komplexe PCI sind nach den Ergebnissen dieser Arbeit auch bei chronischem Koronarsyndrom als Argument für eine Verlängerung der DAPT zu verstehen, welches mit anderen prognosebestimmenden Faktoren wie Nebenerkrankungen und dem individuellen Blutungsrisiko abgewogen werden muss, um eine fundierte Entscheidung über die zu verordnende Therapie zu treffen.

Um die in dieser Arbeit identifizierten Trends zu validieren, bedarf es weiterer prospektiver Studien mit größerer Fallzahl. Neben MACE- und Blutungsraten ist dabei die langfristige

Symptomfreiheit und Lebensqualität der behandelten Patientinnen und Patienten nicht zu vernachlässigen. Für die Vergleichbarkeit solcher Studien ist vorerst die einheitliche Definition einer komplexen elektiven Koronarintervention notwendig. Sinnvoll ist hierfür der Einsatz derselben technischen Aspekte einer komplexen PCI, die in den Leitlinien der ESC zu ACS 2023 bereits veröffentlicht wurden und sich ebenfalls auf elektive Koronarinterventionen anwenden lassen (48).

Literaturverzeichnis

1. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 2014;5(8):927-46.
2. Herold G. *Innere Medizin 2021: De Gruyter; 2021.*
3. Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol.* 2015;5(4):1841-75.
4. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256.
5. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 14/07/2021.
6. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Geschlecht. 2021. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1626864009882&acceptscookies=false#abreadcrumb>. Accessed 14/07/2021.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O, Group ESD. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2019;41(1):111-88.
9. Vanassche T, Verhamme P, Anand SS, Shestakovska O, Fox KA, Bhatt DL, Avezum A, Alings M, Aboyans V, Maggioni AP, Widimsky P, Berkowitz SD, Yusuf S, Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: An analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(3):296-307.
10. Moll K-J, Moll M. *Anatomie : Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog / K. J. Moll ; M. Moll. 15., erw. und überarb. Aufl. ed. Lübeck [u.a.: G. Fischer; 1997.*
11. Dewey M. *Cardiac CT / by Marc Dewey, [ed.]. 2014.*
12. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas Physiologie. 8., überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2012.*
13. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus LernAtlas der Anatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2022.*

14. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferović PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, Group ESD. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;40(2):87-165.
15. Lopes NH, Paulitsch Fda S, Gois AF, Pereira AC, Stolf NA, Dallan LO, Ramires JA, Hueb WA. Impact of number of vessels disease on outcome of patients with stable coronary artery disease: 5-year follow-up of the Medical, Angioplasty, and bypass Surgery study (MASS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(3):349-54.
16. Mohamed MO, Polad J, Hildick-Smith D, Bizeau O, Baisebenov RK, Roffi M, Iniguez-Romo A, Chevalier B, von Birgelen C, Roguin A, Aminian A, Angioi M, Mamas MA. Impact of coronary lesion complexity in percutaneous coronary intervention: one-year outcomes from the large, multicentre e-Ultimaster registry. *EuroIntervention*. 2020;16(7):603-12.
17. Lapp H, Krakau I. *Das Herzkatheterbuch : diagnostische und interventionelle Kathetertechniken / Harald Lapp ; Ingo Krakau. 4., vollst. überarb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a: Thieme; 2014.*
18. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110(5):588-636.
19. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;41(3):407-77.
20. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, Koolen JJ, Brueren BR, Dambrink JH, Hautvast RW, Verheugt FW, ten Berg JM. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(16):1399-409.
21. Rowan RM, McDonald GA, Renton RL, Corne SJ, Brown DF. Inhibition of platelet release reaction by acetylsalicylic acid. *Postgrad Med J*. 1976;52(604):71-5.
22. Borer JS, Comerford MB, Sowton E. Assessment of metoprolol, a cardioselective beta-blocking agent, during chronic therapy in patients with angina pectoris. *J Int Med Res*. 1976;4(1):15-22.
23. Havel RJ, Hunninghake DB, Illingworth DR, Lees RS, Stein EA, Tobert JA, Bacon SR, Bolognese JA, Frost PH, Lamkin GE, et al. Lovastatin (mevinolin) in the treatment of

heterozygous familial hypercholesterolemia. A multicenter study. *Ann Intern Med.* 1987;107(5):609-15.

24. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, Lay-Flurrie S, Koshiaris C, McManus RJ, Hobbs FDR, Sheppard JP. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *Bmj.* 2021;374:n1537.

25. Villamil AS, Cairns V, Witte PU, Bertolasi CA. A double-blind study to compare the efficacy, tolerance and safety of two doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril with placebo. *Am J Cardiol.* 1987;59(10):110d-4d.

26. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GBJ, Weintraub WS. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(15):1503-16.

27. Head SJ, Holmes DR, Jr., Mack MJ, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Colombo A, Kappetein AP. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(6):618-25.

28. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo N, Brown WM, 3rd, Taggart DP, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogáts G, Mansour S, Noiseux N, Sabaté M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaert E, Pagé P, Dressler O, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2223-35.

29. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, Chung IS, Sels JW, Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Fearon WF. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1211-8.

30. Baron SJ, Chinnakondepalli K, Magnuson EA, Kandzari DE, Puskas JD, Ben-Yehuda O, van Es GA, Taggart DP, Morice MC, Lembo NJ, Brown WM, 3rd, Banning A, Simonton CA, Kappetein AP, Sabik JF, Serruys PW, Stone GW, Cohen DJ. Quality-of-Life After Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left-Main Disease: Results From the EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3113-22.

31. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1117-24.

32. Zhang XL, Zhu QQ, Yang JJ, Chen YH, Li Y, Zhu SH, Xie J, Wang L, Kang LN, Xu B. Percutaneous intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2017;15(1):84.

33. Sardar P, Giri J, Elmariah S, Chatterjee S, Kolte D, Kundu A, Nairooz R, Aronow WS, Owan T, Mukherjee D, Feldman DN, Abbott JD. Meta-Analysis of Drug-Eluting Stents Versus

Coronary Artery Bypass Grafting in Unprotected Left Main Coronary Narrowing. *Am J Cardiol.* 2017;119(11):1746-52.

34. Bundhun PK, Sookharee Y, Bholee A, Huang F. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(28):e7410.

35. Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, Genereux P, Riva DD, Reggiani LB, Christiansen EH, Holm NR, Thuesen L, Makikallio T, Morice MC, Ahn JM, Park SJ, Thiele H, Boudriot E, Sabatino M, Romanello M, Biondi-Zoccai G, Cavalcante R, Sabik JF, Stone GW. Clinical outcomes with percutaneous coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis of 6 randomized trials and 4,686 patients. *Am Heart J.* 2017;190:54-63.

36. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961-72.

37. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, Nilsen DW, Kløw NE, Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjørnerheim R, Larsen AI, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie Ø, Fossum E, Hanssen TA, Dahl-Eriksen Ø, Njølstad I, Rasmussen K, Wilsgaard T, Nordrehaug JE. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1242-52.

38. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005;1(2):219-27.

39. Lapp H, Krakau I. *Das Herzkatheterbuch : diagnostische und interventionelle Kathertertechniken / Harald Lapp ; begründet von Ingo Krakau. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed.* Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2019.

40. Bergelson BA, Fishman RF, Tommaso CL. Abrupt vessel closure: changing importance, management, and consequences. *Am Heart J.* 1997;134(3):362-81.

41. Stefanini GG, Holmes DR, Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 2013;368(3):254-65.

42. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, Cohen DJ, Kuntz RE. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2082-9.

43. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation.* 2007;115(11):1440-55; discussion 55.

44. Sarno G, Lagerqvist B, Nilsson J, Frobert O, Hambræus K, Varenhorst C, Jensen UJ, Tödt T, Göteborg M, James SK. Stent thrombosis in new-generation drug-eluting stents in patients with STEMI undergoing primary PCI: a report from SCAAR. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):16-24.

45. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Pinięck S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014;100(2):153-9.
46. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue ML. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2022;17(17):e1371-e96.
47. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Group ESD. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;42(14):1289-367.
48. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023.
49. Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, Richardt G, Vranckx P, Serruys PW, Buszman PE, Kelbaek H, Windecker S. 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1617-25.
50. Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, Williams DO, Kimura T, Moliterno DJ. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(17):1357-65.
51. Mauri L, O'Malley AJ, Cutlip DE, Ho KK, Popma JJ, Chauhan MS, Baim DS, Cohen DJ, Kuntz RE. Effects of stent length and lesion length on coronary restenosis. *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1340-6, a5.
52. Suh J, Park DW, Lee JY, Jung IH, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Cheong SS, Kim JJ, Park SW, Park SJ. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):383-9.
53. Kedhi E, Généreux P, Palmerini T, McAndrew TC, Parise H, Mehran R, Dangas GD, Stone GW. Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2111-8.
54. Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, Lombardi WL, Tsai TT, Shunk KA, Kennedy KF, Spertus JA, Holmes DR, Jr., Grantham JA. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(2):245-53.
55. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):56.

56. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann F-J, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, Group ESD, Guidelines ECfP, Societies ENC. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2017;39(3):213-60.
57. Casado-Arroyo R, Bayrak F, Sarkozy A, Chierchia GB, de Asmundis C, Brugada P. Role of ASA in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(2):113-23.
58. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM, Tendera M, Tognoni G. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-46.
59. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
60. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2016;134(10):e156-78.
61. D'Ascenzo F, Moretti C, Bianco M, Bernardi A, Taha S, Cerrato E, Omedè P, Montefusco A, Frangieh AH, Lee CW, Campo G, Chieffo A, Quadri G, Pavani M, Zoccai GB, Gaita F, Park SJ, Colombo A, Templin C, Lüscher TF, Stone GW. Meta-Analysis of the Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients Treated With Second-Generation Drug-Eluting Stents. *Am J Cardiol*. 2016;117(11):1714-23.
62. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice MC, Valgimigli M, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Généreux P, Angelini GD, Pufulete M, White J, Bhatt DL, Stone GW. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38(14):1034-43.
63. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 3. Aufl. 2020 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020.

64. Valgimigli M, Smits PC, Frigoli E, Bongiovanni D, Tijssen J, Hovasse T, Mafragi A, Ruifrok WT, Karageorgiev D, Aminian A, Garducci S, Merkely B, Routledge H, Ando K, Diaz Fernandez JF, Cuisset T, Nesa Malik FT, Halabi M, Belle L, Din J, Beygui F, Abhyankar A, Reczuch K, Pedrazzini G, Heg D, Vranckx P. Duration of antiplatelet therapy after complex percutaneous coronary intervention in patients at high bleeding risk: a MASTER DAPT trial sub-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(33):3100-14.
65. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kołodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, Costa F, Kowalewski M, Parati G, Lip GY, Kelm M, Valgimigli M. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2015;350:h1618.
66. Xian Y, Xu H, O'Brien EC, Shah S, Thomas L, Pencina MJ, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Hannah D, Maisch L, Lytle BL, Peterson ED, Hernandez AF. Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *JAMA Neurol*. 2019;76(10):1192-202.
67. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, Group ESD. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.
68. Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol*. 2019;41 Suppl 1:33-9.
69. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *Lancet*. 2020;396(10264):1767-76.
70. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30.
71. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.

72. Andò G, Costa F. Double or triple antithrombotic therapy after coronary stenting and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2020;302:95-102.
73. Desai A, Escamilla-Ocanas C, Dilip D, Saber H, Damani R. Risk of Stroke vs. Intracerebral Hemorrhage in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Dual vs. Triple Antithrombotic Therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(4):105654.
74. Wang W, Huang Q, Pan D, Zheng W, Zheng S. The optimal duration of triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2022;357:33-8.
75. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong M-K, Kim B-K, Jang Y, Kim H-S, Park KW, Gilard M, Morice M-C, Sawaya F, Sardella G, Genereux P, Redfors B, Leon MB, Bhatt DL, Stone GW, Colombo A. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;68(17):1851-64.
76. Cui K, Lyu S, Song X, Liu H, Yuan F, Xu F, Zhang M, Wang W, Zhang M, Zhang D, Tian J. Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Diabetic Patients With Multivessel and/or Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Angiology.* 2019;70(8):765-73.
77. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, Weber MA, Tebbe U, Gottwik M, Bonzel T, Senges J, Neuhaus KL. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J.* 2004;25(4):322-8.
78. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Cutlip DE, Croce KJ, Massaro JM, Mauri L. Lesion Complexity and Outcomes of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(18):2213-23.
79. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O'Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith SC, Jr. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2016;134(10):e123-55.

80. Vranckx P, White HD, Huang Z, Mahaffey KW, Armstrong PW, Van de Werf F, Moliterno DJ, Wallentin L, Held C, Aylward PE, Cornel JH, Bode C, Huber K, Nicolau JC, Ruzylo W, Harrington RA, Tricoci P. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes: The TRACER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2135-44.
81. Ueki Y, Bär S, Losdat S, Otsuka T, Zanchin C, Zanchin T, Gagnano F, Gargiulo G, Siontis GCM, Praz F, Lanz J, Hunziker L, Stortecky S, Pilgrim T, Heg D, Valgimigli M, Windecker S, Räber L. Validation of the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention and comparison with contemporary bleeding risk scores. *EuroIntervention*. 2020;16(5):371-9.
82. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):371-9.
83. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
84. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA, Group W. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res*. 2004;13(2):299-310.
85. Kruithof N, Haagsma JA, Karabatzakis M, Cnossen MC, de Munter L, van de Ree CLP, de Jongh MAC, Polinder S. Validation and reliability of the Abbreviated World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-BREF) in the hospitalized trauma population. *Injury*. 2018;49(10):1796-804.
86. Al-Taie N, Maftai D, Kautzky-Willer A, Krebs M, Stingl H. Assessing the quality of life among patients with diabetes in Austria and the correlation between glycemic control and the quality of life. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(2):133-8.
87. O'Carroll RE, Smith K, Couston M, Cossar JA, Hayes PC. A comparison of the WHOQOL-100 and the WHOQOL-BREF in detecting change in quality of life following liver transplantation. *Qual Life Res*. 2000;9(1):121-4.
88. World Health Organization (WHO). WHOQOL: Measuring Quality of Life. 2022. <https://www.who.int/tools/whoqol>. Accessed 02/11/2022.
89. Reproduced with permission from WHOQOL-BREF G, World Health Organization (WHO), 1996, https://www.who.int/mental_health/media/en/76.pdf, accessed 03/08/2021. Translated into German from WHOQOL-BREF, Geneva, World Health Organization (WHO), 1996. WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation/adaption. In the event of any inconsistency between the English and the German translation, the original English version shall be the binding and authentic version. WHO does not endorse any specific companies, products or services. .
90. Shlofmitz E, Généreux P, Chen S, Dressler O, Ben-Yehuda O, Morice MC, Puskas JD, Taggart DP, Kandzari DE, Crowley A, Redfors B, Mehdipoor G, Kappetein AP, Sabik JF, 3rd, Serruys PW, Stone GW. Left Main Coronary Artery Disease Revascularization According to the SYNTAX Score. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(9):e008007.
91. Mohamed OM, Jawed P, David H-S, Olivier B, Ruslan KB, Marco R, Andres I-R, Bernard C, Clemens von B, Ariel R, Adel A, Michael A, Mamas AM. Impact of coronary lesion complexity

in percutaneous coronary intervention: one-year outcomes from the large, multicentre e-Ultimaster registry. *EuroIntervention*. 2020;16(7):603-12.

92. Subhaharan D, Mridha N, Singh K. Clinical benefits of prolonged dual antiplatelet therapy following complex percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2020;31(3):273-8.

93. Protty M, Sharp ASP, Gallagher S, Farooq V, Spratt JC, Ludman P, Anderson R, McEntegart MM, Hanratty C, Walsh S, Curzen N, Smith E, Mamas M, Kinnaird T. Defining Percutaneous Coronary Intervention Complexity and Risk. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2022;15(1):39-49.

94. Dangas G, Baber U, Sharma S, Giustino G, Mehta S, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Sartori S, Chandiramani R, Briguori C, Dudek D, Escaned J, Huber K, Collier T, Kornowski R, Kunadian V, Kaul U, Oldroyd K, Sardella G, Shlofmitz R, Witzenbichler B, Ya-Ling H, Pocock S, Gibson CM, Mehran R. Ticagrelor With or Without Aspirin After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(19):2414-24.

95. Yamamoto K, Shiomi H, Morimoto T, Takeji Y, Yoshikawa Y, Natsuaki M, Watanabe H, Tada T, Tazaki J, Yamaji K, Tamura T, Ando K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T. Ischemic and bleeding risk after complex percutaneous coronary intervention in patients with or without high bleeding risk. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(6):E758-e70.

96. Krackhardt F, Maier LS, Appel KF, Köhler T, Ghanem A, Tschoepe C, Dahl JV, Degenhardt R, Niklasson A, Ahlqvist M, Waliszewski MW, Jörnten-Karlsson M. Design and rationale for the "Me & My Heart" (eMocial) study: A randomized evaluation of a new smartphone-based support tool to increase therapy adherence of patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2019;42(11):1054-62.

97. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-54.

98. Bueno H, Pocock S, Danchin N, Annemans L, Gregson J, Medina J, Van de Werf F. International patterns of dual antiplatelet therapy duration after acute coronary syndromes. *Heart*. 2017;103(2):132-8.

99. Yokoi H, Oda E, Kaneko K, Matsubayashi K. Duration and clinical outcome of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: a retrospective cohort study using a medical information database from Japanese hospitals. *Cardiovasc Interv Ther*. 2022;37(3):465-74.

100. Silvain J, Lattuca B, Beygui F, Rangé G, Motovska Z, Dillinger JG, Boueri Z, Brunel P, Lhermusier T, Pouillot C, Larrieu-Ardilouze E, Boccara F, Labeque JN, Guedeney P, El Kasty M, Laredo M, Dumaine R, Ducrocq G, Collet JP, Cayla G, Blanchart K, Kala P, Vicaut E, Montalescot G. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2020;396(10264):1737-44.

101. Lattuca B, Mazeau C, Cayla G, Ducrocq G, Guedeney P, Kala P, Nejjari M, Morel O, Leclercq F, Payot L, Beygui F, Rangé G, Motovska Z, Vicaut E, Collet JP, Montalescot G, Silvain J. Ticagrelor versus clopidogrel for complex percutaneous coronary intervention in chronic coronary syndrome: A post-hoc analysis of the ALPHEUS study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2024;117(1, Supplement):S7.
102. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, García Rodríguez LA, Verheugt F, Vermynen J, Wallentin L, Priori SG, Alonso Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Morais J, Deckers J, Ferreira R, Mazzotta G, Steg PG, Teixeira F, Wilcox R. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(2):166-81.
103. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800.
104. Sibbing D, Shan J, Bourhis F, Hofer K, Kasireddy E, Qian A, Khan I. Clopidogrel monotherapy following dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome post-drug-eluting stent implantation: a systematic review and direct/indirect treatment comparison. *European Heart Journal*. 2022;43(Supplement_2).
105. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-66.
106. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Bangalore S, Cutlip DE, Pencina M, Massaro JM. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J*. 2010;160(6):1035-41, 41.e1.
107. Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Schiele F, Lhoest N, Ohlmann P, Carrié D, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Montalescot G. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9954):1577-85.
108. Didier R, Morice MC, Barragan P, Noryani AAL, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellant P, Schneeberger M, Maillard L, Bressolette E, Wojcik J, Delarche N, Blanchard D, Jouve B, Ormezzano O, Paganelli F, Levy G, Sainsous J, Carrie D, Furber A, Berlan J, Darremont O, Le Breton H, Lyuycx-Bore A, Gommeaux A, Cassat C, Kermarrec A, Cazaux P, Druelles P, Dauphin R, Armengaud J, Dupouy P, Champagnac D, Ohlmann P, Ben Amer H, Kiss RG, Ungi I, Gilard M. 6- Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-

Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin: Final Results of the ITALIC Trial (Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel). *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(12):1202-10.

109. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tölg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobshagen C, Mudra H, von Hodenberg E, Wöhrle J, Angiolillo DJ, von Merzljak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schömig A, Mehilli J, Kastrati A. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J.* 2015;36(20):1252-63.

110. Han JK, Hwang D, Yang S, Park SH, Kang J, Yang HM, Park KW, Kang HJ, Koo BK, Hur SH, Kim W, Kim SY, Park SH, Han SH, Kim SH, Shin S, Kim YH, Park K, Lee N, Lee SJ, Kim JW, Kim HS. Comparison of 3- to 6-Month Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Intervention Using the Contemporary Drug-Eluting Stents With Ultrathin Struts: The HOST-IDEA Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2023;147(18):1358-68.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dorian Richard Sabaini, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Duale Plättchenhemmung nach komplexer perkutaner Koronarintervention bei chronischem Koronarsyndrom / Dual antiplatelet therapy after complex percutaneous coronary intervention in patients with chronic coronary syndrome“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zuerst möchte ich allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Studie danken, ohne welche diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Florian Krackhardt und Herrn Prof. Dr. med. Carsten Tschöpe für die Überlassung des Themas sowie die Begleitung und Betreuung in allen Phasen dieses Projekts. Ich bedanke mich für die kooperative Zusammenarbeit, die unkomplizierte Kommunikation, die hilfreichen Anregungen und vor allem für die konstruktive Kritik. Außerdem möchte ich Herrn Dr. Matthias Waliszewski danken für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie die Zuverlässigkeit, mit welcher spätere Rückfragen meinerseits stets beantwortet wurden. Frau Vivian Nelki danke ich zudem für die geduldige Hilfe bei der Einarbeitung in das Thema.

Des Weiteren möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Herzkatheterlabors am Campus Virchow-Klinikum herzlich danken für die freundliche Aufnahme in ihre Reihen.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an meine (Stief-)Schwestern, die mir mit ihrer fachlichen Expertise bei so mancher statistischen Kniffligkeit geduldig zur Seite standen, ebenso wie mein Vater bei einigen fordernden Formulierungen und Fragen zur Gliederung.

Mein größter Dank gilt meinen Freunden und meiner Familie als Ganzes, welche mich in all den Jahren bedingungslos unterstützt und diese Zeit, trotz aller Mühen, zu einer so schönen gemacht haben.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Sabaini, Dorian
Emailadresse: dorian.sabaini@charite.de
Matrikelnummer: 222863
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Florian Krackhardt
Promotionsinstitution / Klinik: Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie (CVK)

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *Dorian Sabaini* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 19.07.2021
- Termin 2: 13.02.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Wahl geeigneter Teststatistiken

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters\ der Beraterin:



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

