

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Risiko von Stentthrombosen bei Patienten mit gleichzeitiger
Clopidogrel- und Protonenpumpenhemmertherapie

Ulrich Sebastian Sonntag

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Julinda Mehilli
2. Univ.-Prof. Dr. Heribert Schunkert

Die Dissertation wurde am 11.12.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.11.2013 angenommen.

*„Was ein Mensch an Gutem in die Welt hinausgibt,
geht nicht verloren.“*

Albert Schweitzer

Gewidmet meinem verstorbenem Vater

*Benno Sonntag *12.12.1951 - †10.01.2012*

Inhalt

Inhalt	2
Verzeichnis der Abkürzungen.....	3
1. Einleitung	5
1.1. Epidemiologie der Herzkreislauferkrankungen.....	5
1.2. Die Entstehung der koronaren Herzkrankheit	6
1.3. Die Behandlung der Koronaren Herzkrankheit.....	7
1.4. Die Acetylsalicylsäure	8
1.5. Clopidogrel.....	12
1.6. Gastrointestinale Blutungen und Protonenpumpenhemmergabe unter dualer antithrombozytärer Therapie..	15
1.7. Wechselwirkung zwischen Protonenpumpenhemmern und Clopidogrel.....	17
2. Zielsetzung der Arbeit	21
3. Methodik.....	22
3.1. Studiendesign	22
3.2. Patienten Population	22
3.3. Periinterventionelle Therapie	24
3.4. Endpunkte.....	24
3.5. Definitionen	25
3.5.1. Definitionen der Endpunkte.....	25
3.5.2. Weitere Definitionen.....	25
3.6. Patientennachsorge (Follow Up).....	26
3.7. Statistische Auswertung.....	27
4. Ergebnisse	28
4.1. Basischarakteristika der Studienpopulation	28
4.2. Primärer Endpunkt	30
4.3. Sekundäre Endpunkte	31
5. Diskussion der Ergebnisse	33
5.1. Limitationen der Studie	40
6. Schlussfolgerung.....	41
7. Zusammenfassung	42
Literaturverzeichnis.....	43
Verzeichnis der Abbildungen	50
Verzeichnis der Tabellen.....	51
Danksagung.....	52
Lebenslauf.....	53

Verzeichnis der Abkürzungen

Einheiten

1 dL (Deziliter) = 10^{-2} Liter (L)/ 10^{-4} Kubikmeter (m^3)

1 mg (Milligramm) = 10^{-3} Gramm (g)

1 mmHg (Millimeter Quecksilbersäule) = 133,332 Pascal (Pa)

1 mmol (Millimol) = 10^{-3} mol (Mol)

Ca = Kalzium

H = Wasserstoff

K = Kalium

Statistische Abkürzungen

CI = Konfidenzintervall

HR = Hazardratio

OR = Odds-Ratio

SD = Standardabweichung

Medizinische Abkürzungen

A.

ACS = Akutes Koronarsyndrom

ADP = Adenosindiphosphat

ASS = Acetylsalicylsäure

ATP = Adenosintriphosphat

B.

BMI = Body-Mass-Index

BMS = Bare-Metal-Stent (reiner Metallstent)

C.

cAMP = Zyklisches Adenosinmonophosphat

CK-MB = Herzmuskelspezifisches Isoenzym der Kreatinkinase

COX = Cyclooxygenase

CYP2C19 = Cytochrom-P450-Isoenzym

D.

DAT = Duale antithrombozytäre Therapie

DES = Drug-Eluting-Stent (medikamentenbeschichteter Stent)

G.

GI = Gastrointestinal

GIT = Gastrointestinal Trakt

K.

KHK = Koronare Herzerkrankung

M.

MI = Myokardinfarkt

N.

NSTEMI = Nicht ST-Hebungs-Infarkt

P.

PCI = Perkutane Koronarintervention

PGE₂/ PGH₂ = Prostaglandin E/H

PPI = Protonenpumpeninhibitor/-hemmer

S.

ST = Stentthrombose

STEMI = ST-Hebungsinfarkt

T.

TXA₂ = Thromboxan

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den häufigsten Krankheiten in den Industrieländern. Mit 74 000 Todesfällen war die Koronare Herzkrankheit (KHK) im Jahr 2009 die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2011). In den USA wurden 33,6% der Todesfälle im Jahr 2007 durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht (Roger et al., 2011).

Die hohe Prävalenz und Mortalität der KHK steht in Zusammenhang mit der weiten Verbreitung der kardiovaskulären Risikofaktoren Adipositas, Diabetes Mellitus Typ II, Hypertonie und Hypercholesterinämie, welche, bedingt durch den Lebensstil in der westlichen Zivilisation, stark zugenommen haben. Insgesamt sind mehr als 60% der erwachsenen US-Bürger übergewichtig (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 25), mehr als 30% haben einen BMI ≥ 30 und sind somit stark übergewichtig (Flegal et al., 2010).

Diese Risikofaktoren gewinnen auch in neuen Industriestaaten und sich entwickelnden Ländern an Bedeutung, ein gutes Beispiel dafür ist Indien (Misra and Khurana, 2009). Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehen daher davon aus, dass sich die Anzahl der Todesfälle durch die ischämische Herzkrankheit weltweit von 17,1 Millionen auf 23,4 Millionen bis zum Jahr 2030 erhöhen wird und die ischämische Herzkrankheit somit auch weiterhin die führende Todesursache bleibt (WHO, 2008).

Daher wird die KHK und ihre Behandlung auch in den nächsten Jahren ein zentrales Thema der Medizin sein.

1.2. Die Entstehung der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit entsteht durch Arteriosklerose in den Koronararterien. Hauptrisikofaktoren für die Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäßwand sind, wie oben erwähnt, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, und Hypercholesterinämie. Ein zusätzlicher wichtiger Risikofaktor ist das Rauchen. Die Arteriosklerose führt zur Plaquebildung in der Wand von Arterien, wodurch Stenosen entstehen.

In den Koronararterien kommt es durch die Stenosen zur Beeinträchtigung des Durchflusses. Dies wird als Koronarinsuffizienz bezeichnet, da durch die Stenose der Blutfluss bei Belastung nicht adäquat gesteigert werden kann und so der Sauerstoffbedarf im Herzmuskel nicht mehr ausreichend gedeckt wird. Symptomatisch wird diese vorübergehende Myokardischämie oft als stabile Angina Pectoris (AP) durch Brustschmerzen bei körperlicher Belastung.

Bei hochgradiger Stenose der Koronargefäße ist die Durchblutung des Herzmuskels bereits in Ruhe oder bei geringer körperlicher Belastung eingeschränkt. Man spricht von einer instabilen Angina Pectoris. Diese wird durch Ruhebeschwerden oder durch Verschlimmerung einer bestehenden AP symptomatisch. Eine instabile AP ist ein kardiologischer Notfall, da sie Zeichen einer kritischen Gefäßstenose oder das erste Anzeichen eines Infarktes ist.

Der Myokardinfarkt (MI) ist die schwerste Ausprägungsform der KHK. Ein MI entsteht meist durch Ruptur einer großen arteriosklerotischen Plaque. Die rupturierte Plaque stellt einen potenten Angriffspunkt für die Thrombozytenaggregation dar. In kürzester Zeit entwickelt sich an der Stelle der Ruptur ein wandständiger Thrombus, der das Gefäß komplett verschließen kann. Dadurch kommt es zur Infarzierung des Herzmuskels distal des Verschlusses. Bei sehr großen Infarkten oder Beteiligung des

kardialen Reizleitungssystems kann es zu malignen Herzrhythmusstörungen und zum plötzlichen Herztod kommen.

1.3. Die Behandlung der Koronaren Herzkrankheit

Die Behandlung der KHK stützt sich auf drei Säulen. Die erste Säule der Behandlung ist die Reduzierung von Risikofaktoren durch diätetische Maßnahmen und Modifikation des Lebenswandels. Die zweite Säule der Behandlung ist die medikamentöse Therapie. Die dritte Säule ist die interventionelle Behandlung der Gefäßstenosen durch Ballondilatation und Einsetzen eines Stents.

Die perkutane Koronarintervention (PCI) ist der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit symptomatischer Myokardischämie überlegen. In einer großen Metaanalyse, die 17 randomisierte Studien untersuchte, konnte gezeigt werden, dass die Mortalität durch die PCI signifikant gesenkt werden konnte im Vergleich zur medikamentösen Behandlung (Schomig et al., 2008).

In ganz Deutschland wurden im Jahr 2005 insgesamt 770 704 Herzkatheteruntersuchungen an 486 Herzkatheterstandorten durchgeführt. Dabei wurde in 269 503 Fällen eine Koronarintervention durchgeführt. Bei 86 Prozent der Interventionen wurde ein Stent implantiert. (van Buuren and Horstkotte, 2008)

Derzeit werden zwei Arten von Stents eingesetzt: reine Metallstents (engl. Bare-Metal-Stent, BMS) und medikamentenbeschichtete Stents (engl. Drug-Eluting-Stent, DES).

Nach der Implantation eines koronaren Stents kommt es zur Reendothelialisierung der Stentstreben. Die Streben eines DES sind antiproliferativ beschichtet um die Zeit der Reendothelialisierung zu verlängern. Dies reduziert effektiv eine frühe intimale Hyperplasie, die bei Bare-Metal-Stents zu Restenosen führen kann. Bis zum Erreichen eines ausreichenden Grades der Reendothelialisierung stellen Stentstreben

jedoch einen potenten Angriffspunkt für die Thrombozytenaggregation dar. Dadurch kann es zu einer Stentthrombose (ST) kommen.

Eine solche Stentthrombose kann das Gefäßlumen vollständig verlegen und ist mit einer Mortalität von bis zu 50 Prozent behaftet (Cutlip et al., 2001; Iakovou et al., 2005; Wenaweser et al., 2005). Bis zum Erreichen einer ausreichenden Reendothelialisierung der Stentstreben, werden Patienten deshalb mit einer dualen anti-thrombozytären Therapie behandelt (DAT). Die standardisierte antithrombozytäre Therapie nach Stentimplantation ist die Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS, 100 mg/d) und ADP-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel, 75 mg/d) (Grines et al., 2007). Bei BMS wird die DAT für 4 Wochen durchgeführt. Nach dieser Zeit wird angenommen, dass die Stentstreben ausreichend endothelialisiert sind (King et al., 2008). Patienten mit einem DES werden aufgrund der verzögerten Reendothelialisierung für 12 Monate mit einer DAT behandelt (Grines et al., 2007; King et al., 2008). ASS wird bei beiden Stenttypen als Dauermedikation fortgeführt.

1.4. Die Acetylsalicylsäure

Die Acetylsalicylsäure hemmt durch irreversible Blockade der Cyclooxygenasen den primären Schritt der Prostaglandinsynthese. Die Synthese von Thromboxan (TXA₂)

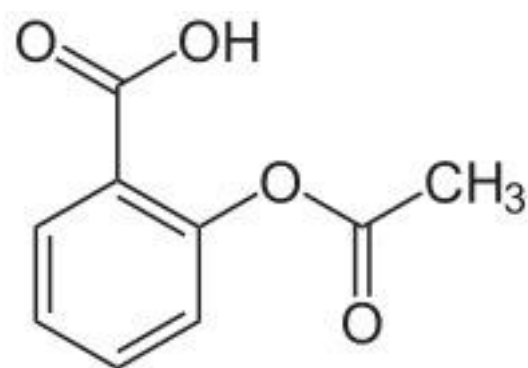


Abbildung 1: Struktur der ASS

wird dadurch unterbunden und die Thrombozytenaggregation blockiert.

Die Cyclooxygenasen katalysieren die Bildung von Prostaglandin H (PGH₂) aus Arachidonsäure. In aktivierten Thrombozyten wird aus PGH₂ durch die Thromboxansynthase (TXAS) Thromboxan (TXA₂) gebildet.

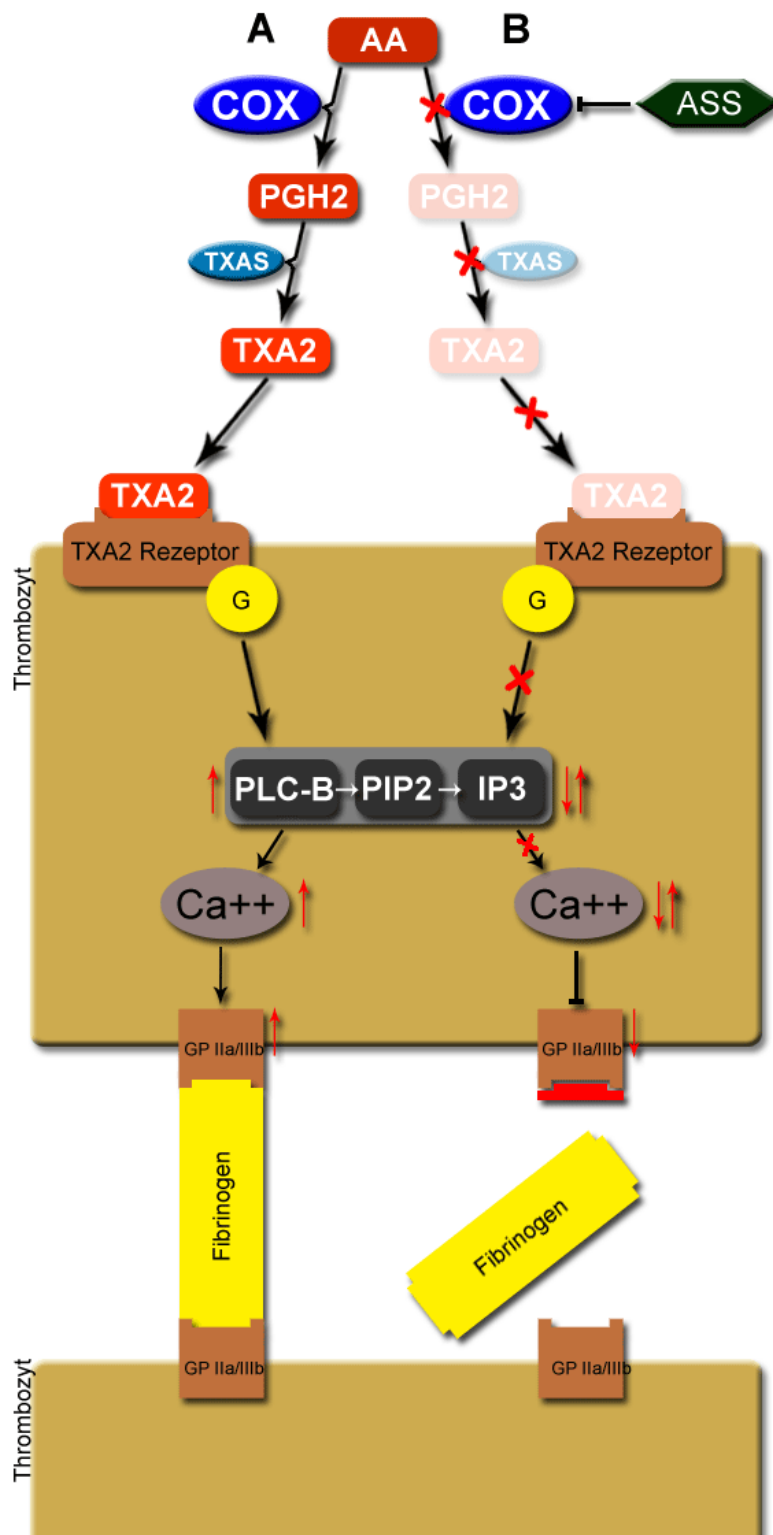
TXA₂ ist ein wichtiger Mediator der

Thrombozytenaggregation und unterstützt die Quervernetzung der Thrombozyten. Ein Defekt im Gefäßendothel oder mechanischer Stress (z.B. durch Stentstreben) aktiviert die Thrombozyten. Nach Aktivierung wird vermehrt PGH₂ und daraus TXA₂ gebildet.

TXA₂ diffundiert über die Zellmembran und stimuliert autokrin und parakrin die TXA₂-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Dies führt über ein G-Protein und eine Second-Messenger-Kaskade zur Erhöhung der intrazellulären Kalzium Konzentration, dem Signal für die Aktivierung des Glykoproteinrezeptors GPIIa/IIIb. Der GPIIa/IIIb-Rezeptor ist ein Integrin und führt über die Bindung von löslichem Fibrinogen zur Quervernetzung der Thrombozyten. (Davi and Patrono, 2007)

Die kernlosen Thrombozyten können die, durch ASS irreversibel blockierte, Cyclooxygenase nicht mehr neu synthetisieren. Auf diese Weise wird die TXA₂-Synthese über die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten ausgeschaltet, da kein PGH₂ mehr gebildet wird. Der TXA₂-Rezeptor wird dadurch nicht mehr aktiviert und die Quervernetzung der Thrombozyten unterbunden. (Abb. 2)

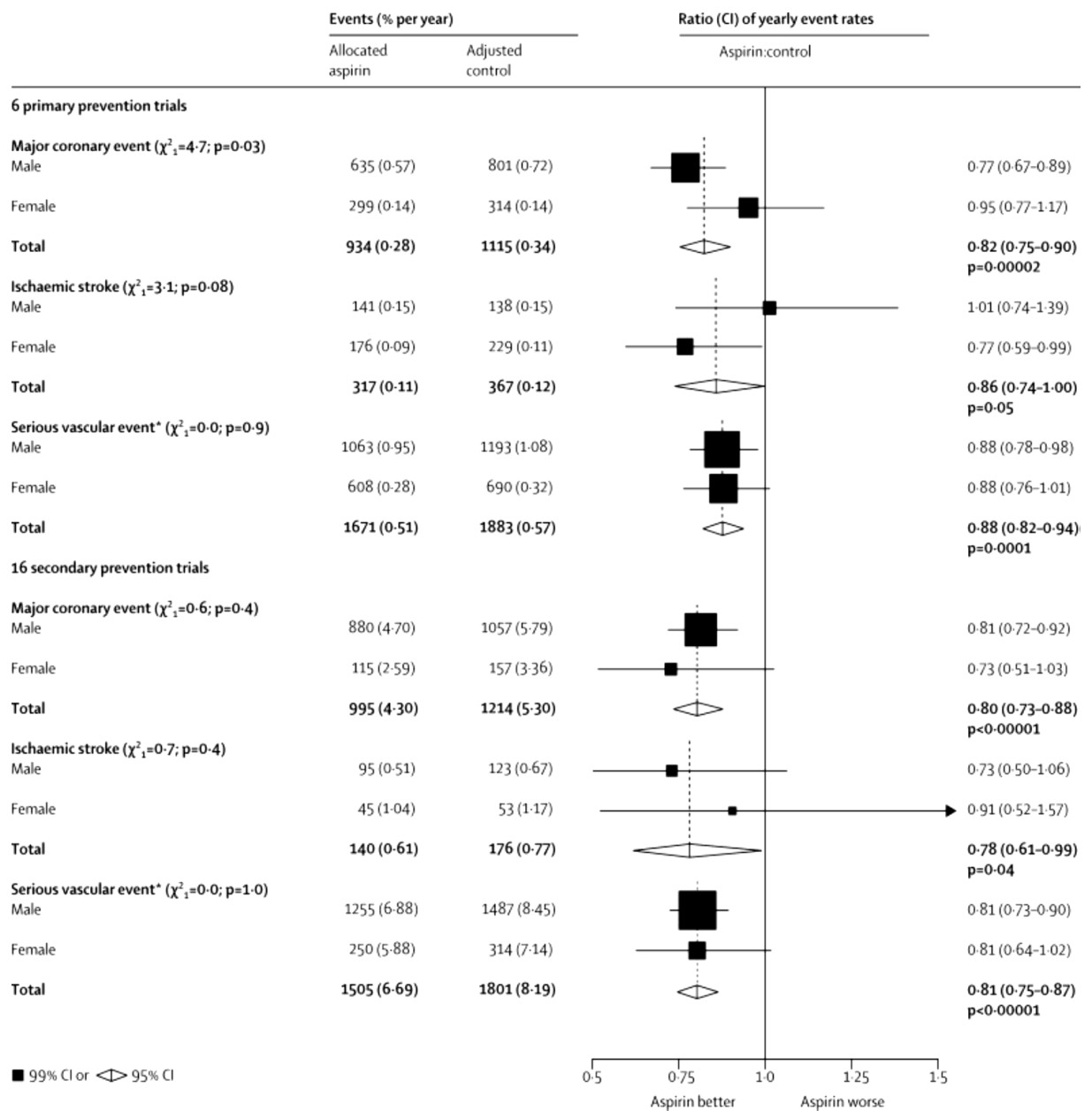
Niedrig dosierte ASS führt bei Menschen zu einer effektiven Reduktion der TXA₂ Produktion in den Blutplättchen um 97 bis 99 Prozent (Patrono et al., 2004). Die Hemmwirkung der ASS auf die Thrombozytenaggregation ist seit den 1950er Jahren bekannt. Die ASS gilt aufgrund ihrer Effektivität auch in niedriger Dosierung heute als Goldstandard zur sekundären Prävention bei kardio- und cerebrovaskulären Erkrankungen. Dies konnte in einer großen Metaanalyse nachgewiesen werden (Baigent et al., 2009) (Abb. 3).



AA = Arachidonsäure PGH2 = Prostaglandin H TXA2 = Thromboxan
 COX = Zycklooxygenase TXAS = Thromboxansynthase
 ASS = Acetylsalizylsäure G = G-Protein PLC-B = Phospholipase C Beta
 PIP2 = Phosphatidylinositol-4,5-diphosphat IP3 = Inositoltriphosphat
 Ca++ = Kalzium GPIIa/IIIb = Glykoprotein IIa/IIIb

Abbildung 2: Schematische Darstellung der physiologischen Wirkung von TXA2 auf die Thrombozytenaggregation und der Hemmung durch ASS

Die Abbildung stellt auf der linken Seite (A) die oben im Text beschriebenen Vorgänge dar, über die Thromboxan (TXA2) die Thrombozytenaggregation vermittelt. Auf der rechten Seite (B) ist die Wirkung von ASS auf die TXA2-Synthese und die daraus resultierende Hemmung der Thrombozytenaggregation dargestellt.



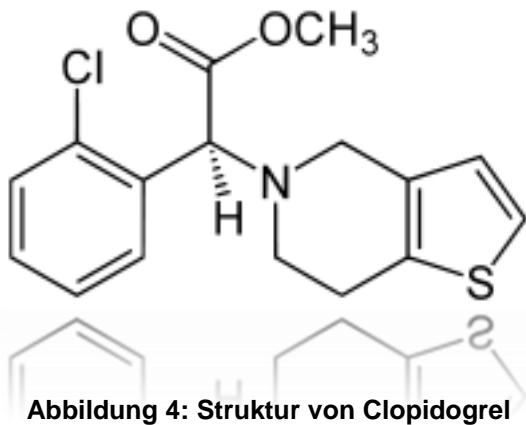
*MI, Schlaganfall (auch hämorrhagisch) oder Tod durch vaskuläres Problem

Abbildung 3: Meta Analyse zur Effektivität von Aspirin in der Primär- und Sekundärprävention von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen

Die Ergebnisse sind nach Geschlecht, Anzahl der Studienpatienten mit Aspirin und Anzahl der Patienten in der Kontrollgruppe geordnet und werden mit den korrespondierenden jährlichen Ereignisraten (Inhalt in Klammern) dargestellt. Abbildung aus (Baigent et al., 2009), © Copyright Elsevier

1.5. Clopidogrel

Clopidogrel blockiert nach hepatischer Aktivierung selektiv den P2Y₁₂-Purinrezeptor auf der Thrombozytenoberfläche und verhindert so die Vernetzung der Blutplättchen.



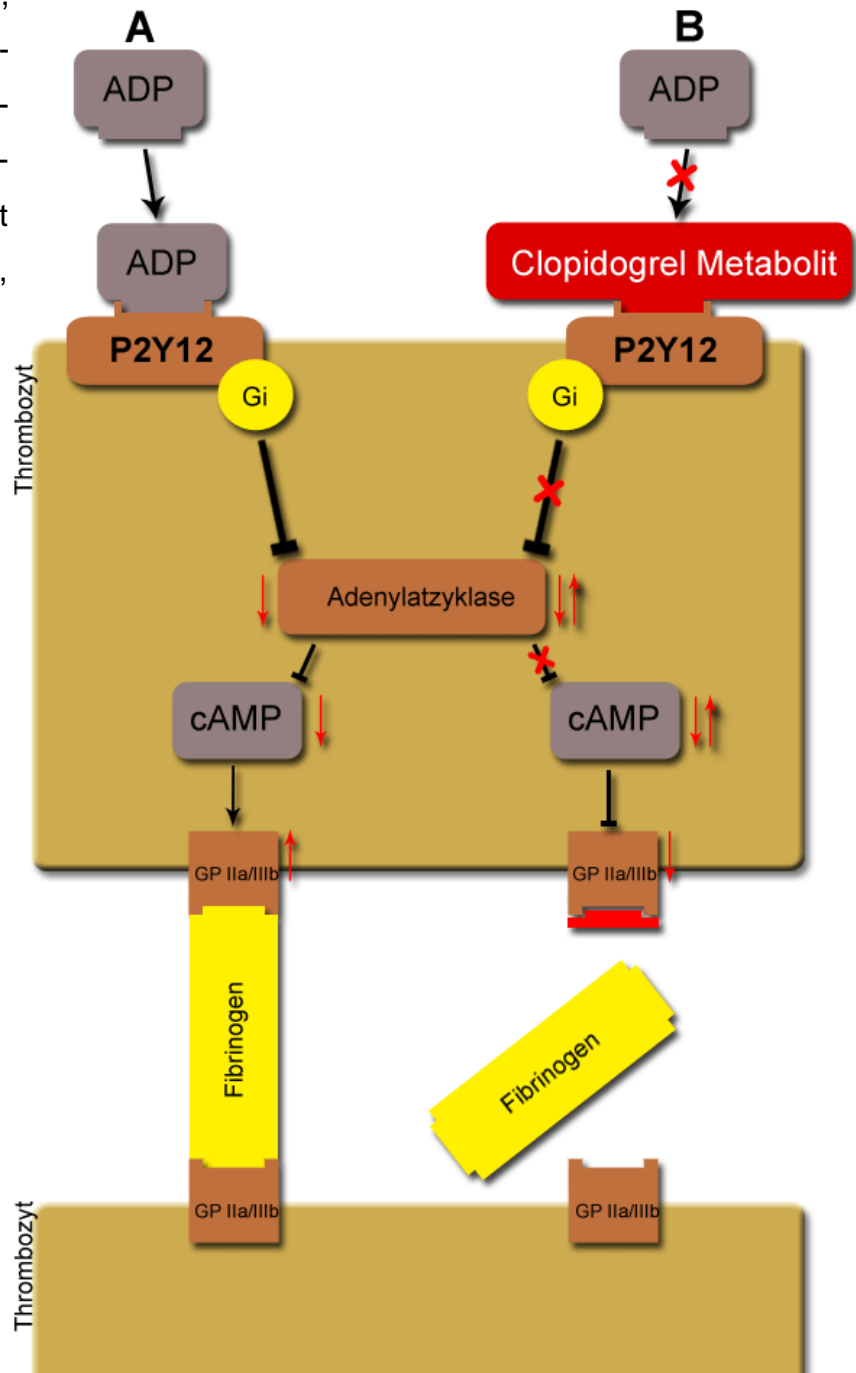
Clopidogrel ist ein Thienopyridin und wird über den Gastrointestinal-Trakt (GIT) aufgenommen. In der Leber wird Clopidogrel über das Cytochrom-P450-System, vor allem durch CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C4/9 und CYP2C19, in seinen aktiven Thiolmetaboliten umgewandelt (Brandt et al., 2007; Kazui et al., 2010).

Dieser hemmt die ADP abhängige Thrombozytenfunktion über selektive und nichtkompetitive Inhibierung des P2Y₁₂-Rezeptors (Hollopeter et al., 2001; Savi et al., 2000).

Der P2Y₁₂-Rezeptor ist einer von zwei Purinrezeptortypen auf der Zelloberfläche von Thrombozyten. Aktivierte Thrombozyten setzen ADP frei. Die Bindung von ADP an den P2Y₁₂-Rezeptor führt über ein inhibitorisches G-Protein zum Absinken der Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in der Zelle. Dies ist das Signal zur Aktivierung des GPIIa/IIIb-Rezeptors auf der Thrombozytenoberfläche. Nach Aktivierung dieses Integrins kommt es zur stabilen Quervernetzung der Thrombozyten durch lösliches Fibrinogen. (Davi and Patrono, 2007) (Abb. 5)

Ein hohes Expressionsniveau des aktiven Fibrinogenrezeptors auf den Blutplättchen ist ein Risikofaktor für das Auftreten von subakuten Stentverschlüssen (Neumann et al., 1996). Die selektive und irreversible Blockade des P2Y₁₂-Rezeptors verhindert effektiv die Aktivierung von GPIIa/IIIb und hemmt dadurch die Thrombozytenaggregation. Durch die Kombination von Thienopyridinen mit ASS kann das Auftreten von Gefäßverschlüssen im Stentbereich signifikant gesenkt werden.

Die signifikante Überlegenheit von Thienopyridinen, wie Clopidogrel, nach Stent-implantation gegenüber einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten konnte in klinischen Studien gezeigt werden (Leon et al., 1998; Schomig et al., 1996). Auch das Risiko anderer Komplikation nach PCI, wie Tod, Myokardinfarkt und erneuter Intervention, kann durch die Kombination von ASS und Clopidogrel signifikant gesenkt werden (Mehta et al., 2001; Schomig et al., 1996) (Abb. 6).



ADP = Adenosindiphosphat
cAMP = Zyklisches Adenosinmonophosphat
Gi = inhibitorisches G-Protein
GPIIa/IIIb = Glykoprotein GPIIa/IIIb

Abbildung 5: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Clopidogrel

Die Abbildung zeigt die physiologische Wirkung von ADP auf die Thrombozytenaggregation auf der linken Seite (A). Auf der rechten Seite (B) der Abbildung ist die Hemmung der Thrombozyten-aggregation durch Blockade des P2Y12-Rezeptors durch den aktiven Metaboliten von Clopidogrel dargestellt.

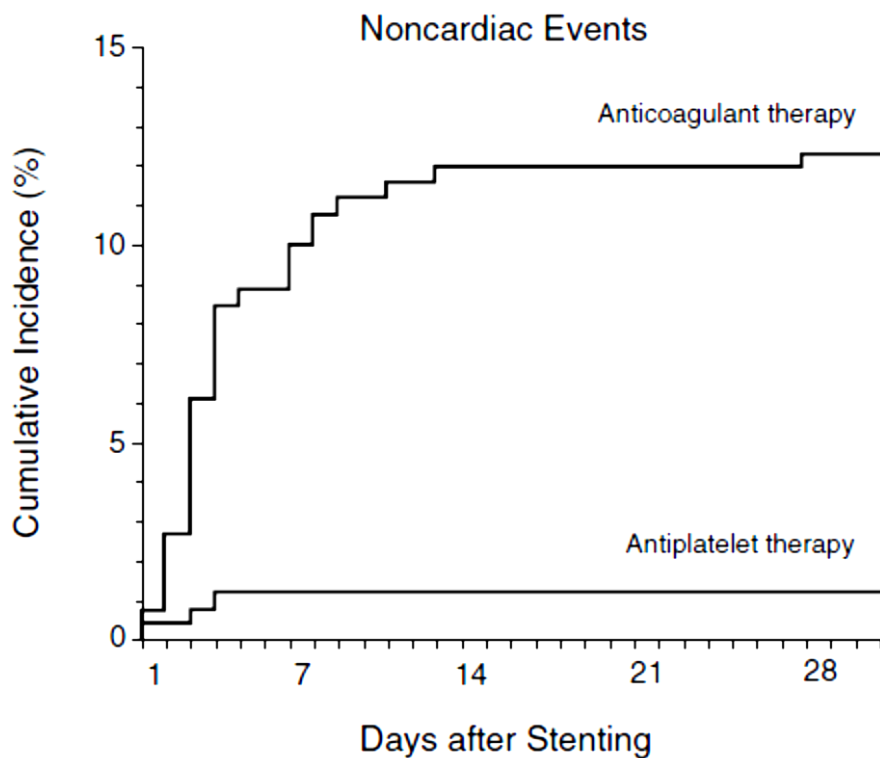
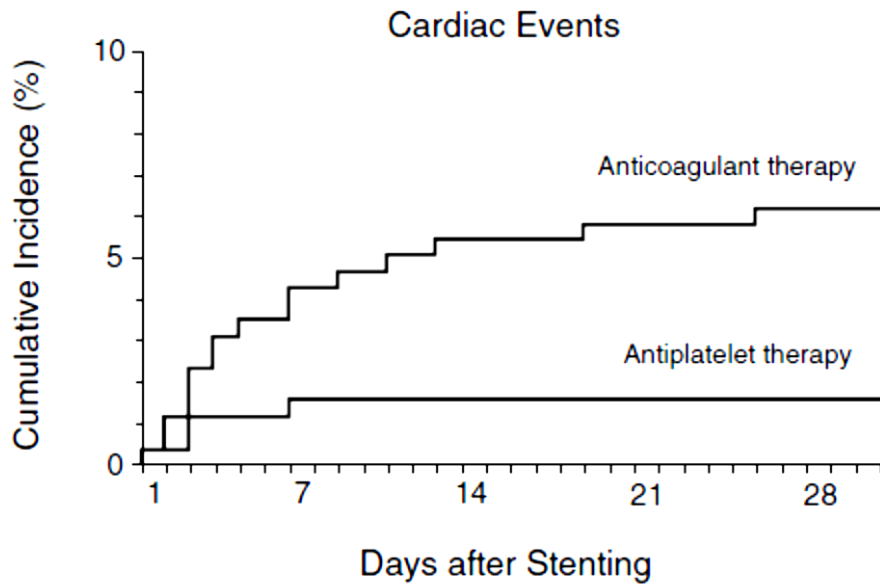


Abbildung 6: Kumulative Inzidenz kardialer und nicht kardialer Komplikationen nach Stentimplantation

Die Abbildung zeigt die kumulative Inzidenz kardialer und nicht kardialer Ereignisse nach Stentimplantation bei Patienten mit antithrombozytärer Therapie im Vergleich zu Patienten mit Antikoagulation. Kardiale (RR 0,25, 95% CI: 0,06 – 0,77, $p=0,01$) und nicht kardiale Ereignisse (RR 0,09, 95% CI: 0,02 – 0,31, $p<0,001$) konnten durch die antithrombozytäre Therapie signifikant gesenkt werden. Kardiale Ereignisse waren in der Studie Tod aufgrund kardialer Ursache, oder MI, operative Myokardrevaskularisation sowie erneute PTCA. Nicht kardiale Ereignisse waren Tod ohne kardiale Ursache, Schlaganfall, schwere Blutung und Probleme peripherer Gefäße. Abbildung aus (Schomig et al., 1996), © Copyright Massachusetts Medical Society

1.6. Gastrointestinale Blutungen und Protonenpumpenhemmergabe unter dualer antithrombozytärer Therapie

Eine verminderte Thrombozytenaggregation unter DAT, sowie spezifische Effekte von ASS und Clopidogrel begünstigen die Entstehung schwerer GI-Blutungen. Das Problem jedoch ist, dass durch Absetzen der DAT bei Patienten mit DES Implantation zwar die Blutungsraten reduziert werden können, es aber gleichzeitig zu einer erhöhten Rate an Myokardinfarkten und Stenthrombosen kommen kann. Protonenpumpenhemmer (PPI) können das gastrointestinale Blutungsrisiko unter DAT senken (Bhatt et al., 2010).

ASS blockiert neben der Synthese von Thromboxan, das bei der Thrombozytenaggregation eine wichtige Rolle spielt, auch die Synthese von schleimhautprotektiven Prostaglandinen. In der Mucosa des Gastrointestinaltraktes entsteht aus PGH₂ das Prostaglandin E (PGE₂). Dieses hat eine wichtige Schutzfunktion für die Magen- und Darmschleimhaut.

Im GIT regelt PGE₂ die Durchblutung, Synthese und Sekretion von Bicarbonat, stimuliert das Wachstum des Schleimhautepithels und schützt dadurch die Mucosa gegenüber Magensäure, Gallensalzen und Proteasen (Laine et al., 2008; Scheiman, 1996). ASS hemmt die Bildung von PGE₂ durch Blockade der PGH₂-Synthese irreversibel. Dies begünstigt das Auftreten von Magen- und Duodenalulcera, die zu Gefäßarrosionen mit Blutungen führen können (Swain, 1987). Die antithrombozytäre Wirkung von ASS erhöht die Stärke der Blutung zusätzlich. Eine signifikante Risikoerhöhung um bis zu 70% für schwere GI-Blutungen unter Therapie mit niedrig dosierter ASS gegenüber Placebo, konnte in einer großen Metaanalyse gezeigt werden (McQuaid and Laine, 2006).

Der genaue Pathomechanismus der gastrointestinalen Nebenwirkungen von Clopidogrel ist noch nicht ausreichend erforscht. Bei Aktivierung der Thrombozyten

werden Wachstumsfaktoren für die Angiogenese ausgeschüttet (Italiano et al., 2008). Es wird vermutet, dass Thienopyridine die Sekretion dieser Wachstumsfaktoren aus den Thrombozyten beeinflussen, was im Tierversuch gezeigt werden konnte (Ma et al., 2001). Dadurch wird die Entstehung von neuen Gefäßen beeinträchtigt. Für die Heilung von Ulcerationen ist die Angiogenese jedoch ein wichtiger Faktor (Tarnawski, 2005). Diese heilen bei Hemmung der Angiogenese schlechter und kleine Schleimhautläsionen können sich zu großen Ulcera entwickeln. Im Verlauf können diese Ulcera bluten. Die antithrombozytäre Wirkung von Clopidogrel begünstigt die Blutungsneigung zusätzlich. In einer großen Fall-Kontroll-Studie war das Risiko einer schweren GI-Blutung aus einem peptischen Ulcus unter Clopidogrel-Therapie ähnlich hoch wie das Risiko bei täglicher Einnahme von ASS in kardioprotektiver Dosierung (100 mg/d) (Lanas et al., 2006). Das Zusammenwirken von Clopidogrel und ASS bei der Entstehung schwerer GI-Blutungen ist in Abbildung 7 dargestellt.

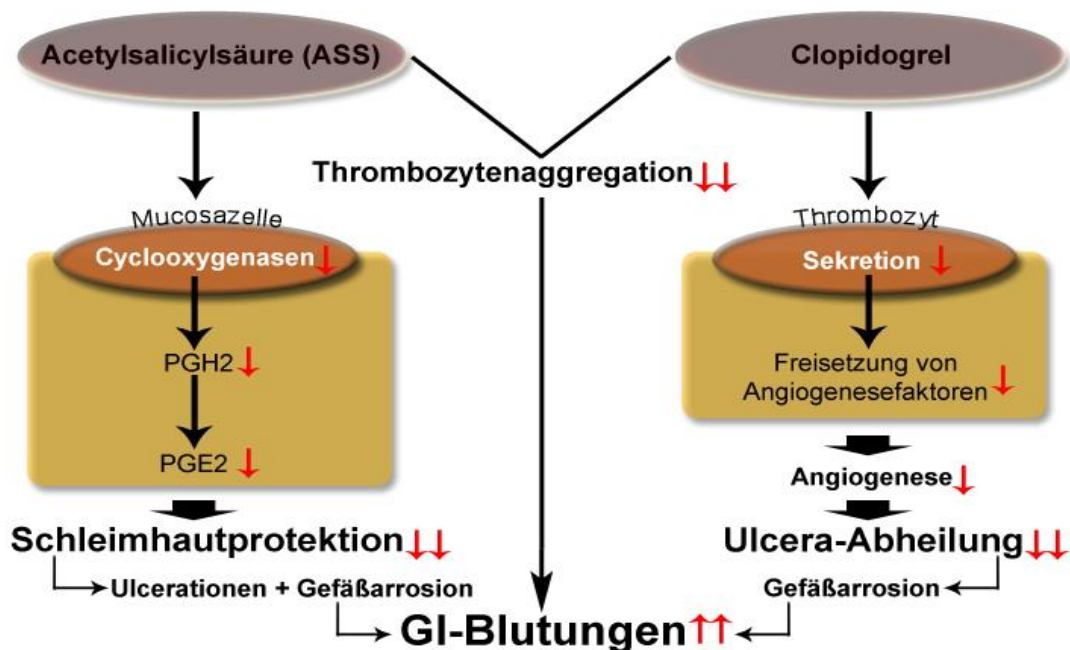


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Entstehung von GI-Blutungen unter DAT

Die Abbildung zeigt die unerwünschten Wirkungen von ASS (links) und Clopidogrel (rechts), die bei gleichzeitiger Einnahme zu einer signifikanten Erhöhung von GI-Blutungen führen.

Das Risiko für schwere GI-Blutungen unter DAT kann durch gleichzeitige Gabe eines PPI reduziert werden (Bhatt et al., 2010). Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sind irreversible Hemmstoffe der Protonenpumpe in den Parietalzellen des Magens. Sie erhöhen so den pH-Wert des Magensaftes und fördern die Heilung von Ulcerationen im oberen GIT.

PPIs binden kovalent an die H^+/K^+ -ATPase in der luminalen Membran der Parietalzellen und hemmen diese irreversibel. Dadurch wird der Protonentransport über die Zellwand der Parietalzellen blockiert und der pH-Wert im Magenlumen steigt an. Ein steigender pH-Wert ($pH > 3$) begünstigt die Heilung von peptischen Ulcera im GI-Trakt (Bell et al., 1992).

PPIs werden deshalb in der Therapie der Refluxkrankheit, bei Magen- und Duodenalulcera sowie bei GI-Blutungen erfolgreich eingesetzt. Bei Patienten unter antithrombozytärer Therapie senken PPIs das Risiko für das Auftreten von GI-Blutungen sowohl unter ASS-Therapie als auch unter Clopidogrel-Therapie (Lanas et al., 2007). Aktuelle Richtlinien empfehlen deshalb bei einem Großteil der Patienten, besonders solchen mit Risikofaktoren, unter DAT die gleichzeitige Einnahme eines PPI zur Risikoreduktion von schweren GI-Blutungen (Abraham et al., 2010; Levine et al., 2011).

1.7. Wechselwirkung zwischen Protonenpumpenhemmern und Clopidogrel

Es wird angenommen, dass eine Wechselwirkung zwischen PPIs und Clopidogrel besteht, da einige PPIs potente Inhibitoren von CYP2C19 sind. Dieses Isoenzym der Cytochrom-P450-Oxygenase spielt eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Clopidogrel in seinen aktiven Metaboliten.

Die Plättchenreaktivität ist ein Maß für das Ansprechen der Thrombozytenfunktion auf die Gabe von Clopidogrel und ist interindividuell unterschiedlich (Serebruany et al., 2005). Ca. 20% der Patienten sprechen schlecht auf eine Therapie mit Clopidogrel an (Sibbing et al., 2011). Bei diesen Patienten ist die Plättchenreaktivität im Vergleich zu Patienten mit gutem Ansprechen auf Clopidogrel erhöht. Diese Patienten haben, wie mehrfach gezeigt werden konnte, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von ischämischen Komplikationen nach PCI (Bonello et al., 2007; Buonamici et al., 2007; Gurbel et al., 2005a; Gurbel et al., 2005b; Hochholzer et al., 2006; Matetzky et al., 2004; Price et al., 2008; Sibbing et al., 2009a).

Ein wichtiger Grund für ein schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel ist eine Mutation im Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2C19. Der aktive Metabolit von Clopidogrel entsteht durch eine zweistufige Oxidation in der Leber. An der Oxidation sind die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4/5, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 und besonders CYP2C19 beteiligt (Brandt et al., 2007). CYP2C19 spielt dabei eine wichtige Rolle bei beiden Schritten in der Aktivierungskaskade von Clopidogrel und beeinflusst stark die Höhe des Wirkspiegels des aktiven Metaboliten von Clopidogrel (Kazui et al., 2010).

Die Effektivität, mit der Clopidogrel die Thrombozytenaggregation hemmt, ist abhängig von der Höhe des Plasmaspiegels dieses aktiven Thiolmetaboliten. Eine Loss-of-Function Mutation in mindestens einem der Allele des CYP2C19-Gens führt deshalb zu einer relativen Abnahme des Plasmaspiegels des aktiven Metaboliten um ca. 32 Prozent. Die Reaktivität der Blutplättchen ist dadurch erhöht. Das Risiko für Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall lag bei Trägern der Mutation unter Clopidogrel-Therapie nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) um bis zu 53 Prozent höher als bei Patienten ohne Mutation (Mega et al., 2009). Die Rate an Stenthrombosen ist nach einem Jahr bei Mutationsträgern unter antithrombozytärer

Therapie ebenfalls signifikant erhöht (Giusti et al., 2009; Shuldiner et al., 2009; Sibbing et al., 2009c; Trenk et al., 2008).

CYP2C19 ist auch an der Metabolisierung anderer Medikamente beteiligt. Eine Inhibition der an der Aktivierung von Clopidogrel beteiligten Enzyme durch solche Medikamente könnte somit auch den Wirkspiegel von Clopidogrel senken. Es besteht daher die Sorge, dass dies zu einem erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen führen kann.

Protonenpumpenhemmer werden ebenfalls über Enzyme des Cytochrom-P450-Systems, insbesondere durch CYP3A4 und CYP2C19, in der Leber metabolisiert (Ishizaki and Horai, 1999; Stedman and Barclay, 2000). PPIs können so als kompetitive Hemmstoffe verschiedener Cytochrom-P450-Isoenzyme fungieren und interagieren auf diese Weise mit anderen Medikamenten (Meyer, 1996).

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei gleichzeitiger Einnahme von Omeprazol (PPI) und Clopidogrel die Hemmung der Thrombozytenfunktion signifikant verschlechtert (Gilard et al., 2008; Sibbing et al., 2009b) (Abb. 8). Omeprazol wird vorwiegend über CYP2C19 metabolisiert (Stedman and Barclay, 2000).

Nicht alle PPIs beeinflussen die clopidogrelvermittelte Hemmung der Plättchenfunktion gleichermaßen. Pantoprazol und Esomeprazol zeigten bei Patienten unter DAT keinen signifikanten Einfluss auf die Plättchenfunktion, wohingegen die gleichzeitige Einnahme von Omeprazol zu einer Verschlechterung der Hemmung der Plättchenfunktion führte (Sibbing et al., 2009b).

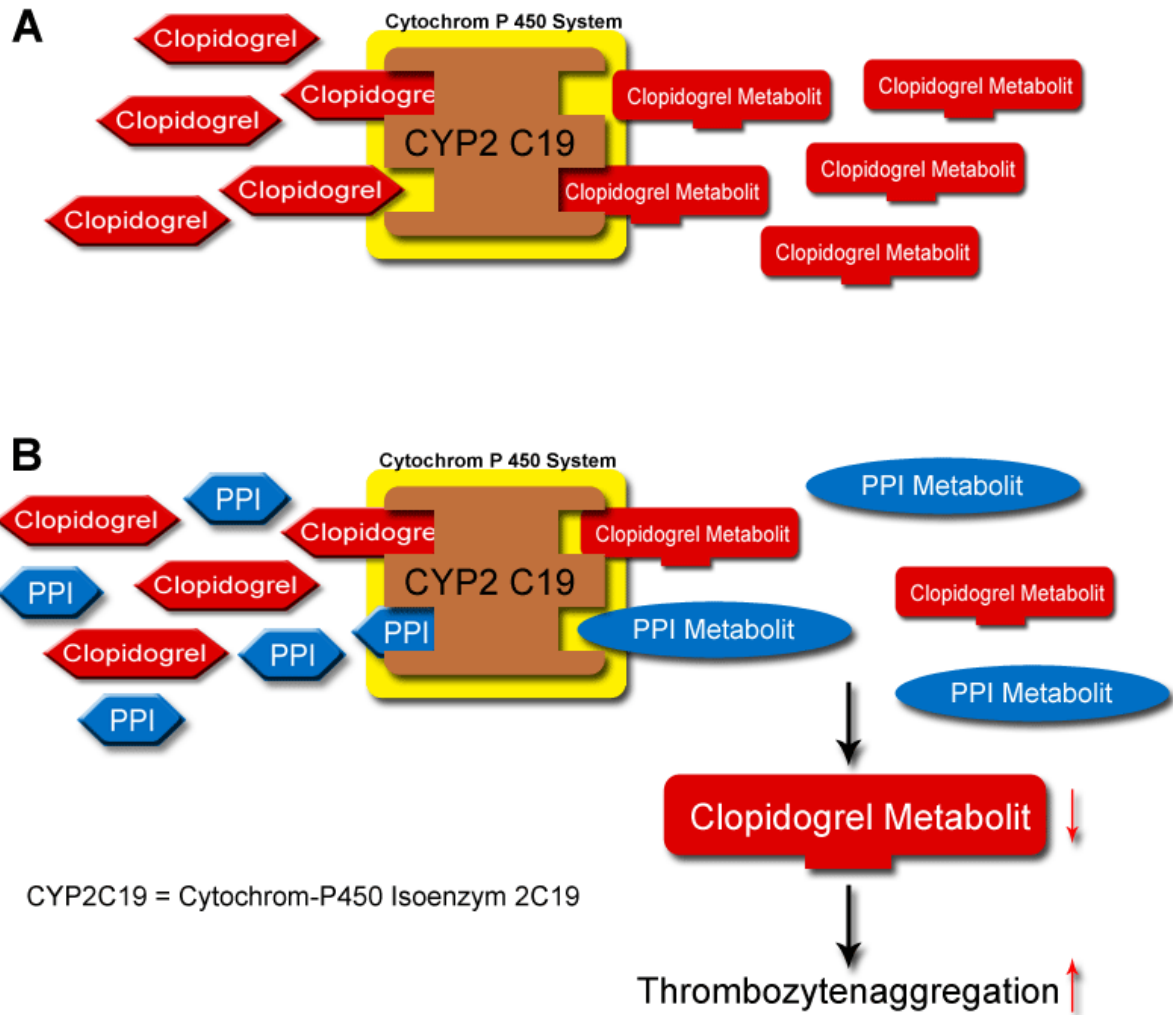


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Interaktion zwischen PPIs und Clopidogrel auf Ebene von CYP2C19

Die Abbildung zeigt schematisch die Aktivierung von Clopidogrel durch CYP2C19 (A) und den Effekt von PPIs als kompetitive Hemmstoffe auf den Wirkspiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel (B). Man beachte, dass nicht alle PPIs die Metabolisierung von Clopidogrel gleichermaßen beeinflussen (siehe Text).

2. Zielsetzung der Arbeit

Die Datenlage zur klinischen Bedeutung der Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und PPIs ist uneinheitlich. Einige Studien fanden ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und Todesfälle bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel und PPIs (Ho et al., 2009; Juurlink et al., 2009; Stanek et al., 2009). Andere Studien konnten kein erhöhtes Risiko bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel und PPIs nachweisen (Bhatt et al., 2010; Charlot et al., 2010; Dunn et al., 2008; O'Donoghue et al., 2009).

Es ist daher erforderlich weitere Daten zu sammeln, die einen Endpunkt wie Stentthrombose (ST) einschließen, bei dem bekannt ist, dass er signifikant mit einem schlechten Ansprechen auf Clopidogrel assoziiert ist.

Ziel dieser Arbeit ist es daher herauszufinden, ob die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel und PPIs nach DES-Implantation zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von ST führt.

3. Methodik

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Population einer bereits publizierten Kohortenstudie (Schulz et al., 2009).

3.2. Patienten Population

Insgesamt wurden alle Patienten von Juli 2002 bis einschließlich Dezember 2006 nach angiographisch erfolgreicher DES-Implantation eingeschlossen. Einschließende Zentren waren das Deutsche Herzzentrum München und das Klinikum rechts der Isar in München. Während der Einschlusszeit von Juli 2002 bis Dezember 2006 wurden insgesamt 10448 PCIs an beiden Häusern durchgeführt. Von diesen Patienten bekamen 842 eine Ballon Angioplastie ohne Stent. Bei 2762 Patienten wurden BMS eingesetzt und 6844 Patienten wurden mit einem DES behandelt. BMS wurden hauptsächlich in den ersten zwei Jahren der Studienzeit eingesetzt. Die BMS wurden bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt (STEMI), mit Stenosen in Bypassen und im Rahmen von klinischen Studien implantiert. Von den 6844 Patienten, die einen DES erhalten hatten, konnten 6816 in die prospektive Kohortenstudie eingeschlossen werden. 28 Patienten konnten wegen erfolgloser PCI nicht in die Studie eingeschlossen werden (Schulz et al., 2009).

Von diesen 6816 Patienten wurden 50% (3408) zufällig ausgewählt. 70 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da sie im kardiogenen Schock oder unter Reanimationsbedingungen eingeliefert worden waren. Es wurden somit insgesamt 3338 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Die Patienten wurden in eine Gruppe mit PPI-Therapie und eine Gruppe ohne PPI-Therapie eingeteilt, gemäß den bei Entlassung verschriebenen Medikamenten. Patienten mit ischämiebedingten

Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes wurden auf vorhergehende PPI-Einnahme anhand der Krankenhauskurven überprüft und in die entsprechende Gruppe eingeteilt. Der Aufbau der Studienpopulation ist in Abbildung 9 dargestellt.

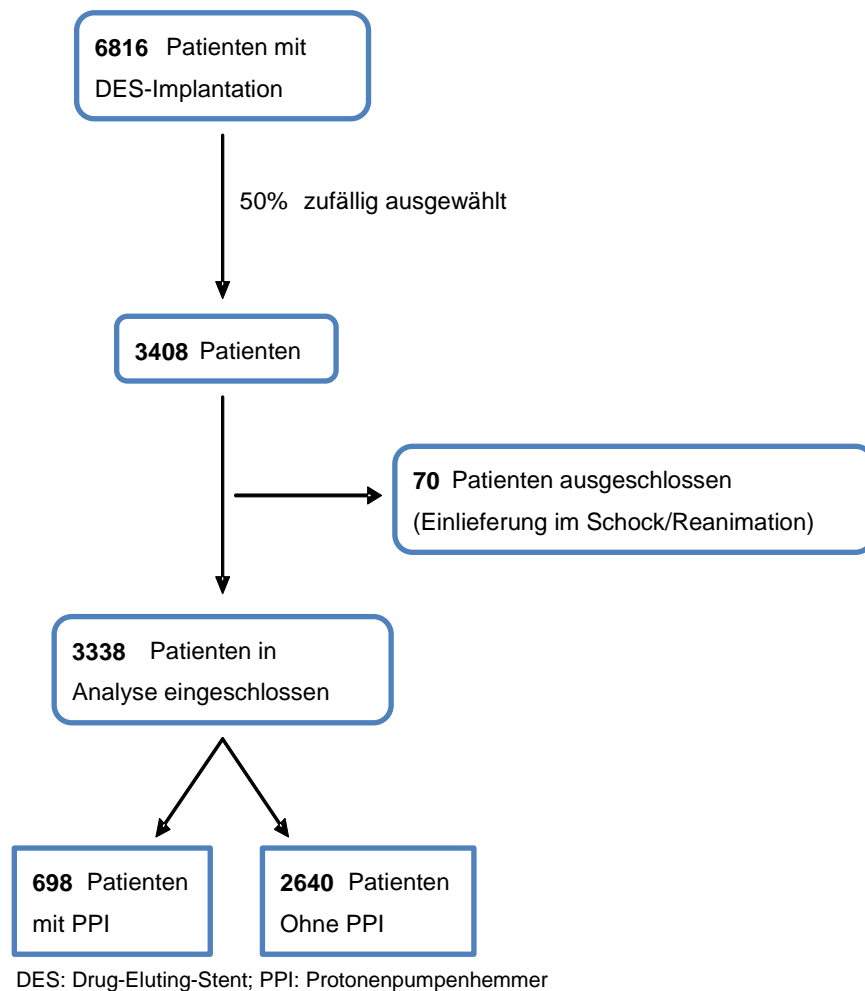


Abbildung 9: Patienten Population

3.3. Periinterventionelle Therapie

Alle Patienten erhielten eine Loading-Dosis von 600 mg Clopidogrel und 500 mg ASS i.v. vor der PCI. Die Koronarinterventionen wurden gemäß den geltenden Leitlinien für die PCI durchgeführt (King et al., 2008). Die Entscheidung über die endgültige interventionelle Vorgehensweise lag beim durchführenden Kardiologen. Die antithrombotische Therapie während des Eingriffes bestand aus unfraktioniertem Heparin mit oder ohne Abciximab bzw. aus Bivalirudin.

Die antithrombozytäre Therapie nach Stentimplantation bestand aus Clopidogrel 75 mg zweimal täglich innerhalb der ersten drei Tage nach PCI, gefolgt von einer einmaligen Einnahme von 75 mg pro Tag zusammen mit 100 mg ASS zweimal täglich für den gesamten Untersuchungszeitraum. Weitere Medikamente wurden den Patienten nach Ermessen des behandelnden Arztes verschrieben.

3.4. Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Untersuchung war das Auftreten einer definitiven Stentthrombose innerhalb von 30 Tagen nach PCI. Sekundäre Endpunkte der Untersuchung waren Tod, Myokardinfarkt (MI) und der kumulative Endpunkt aus definitiver Stentthrombose oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach PCI. Weitere Endpunkte waren mögliche Stentthrombosen und schwere Blutungen im Untersuchungszeitraum.

3.5. Definitionen

3.5.1. Definitionen der Endpunkte

Die definitive Stentthrombose wurde gemäß den Kriterien des Academic Research Consortium (ARC) als Auftreten eines ACS mit angiographischer oder pathologischer Sicherung der Thrombose definiert. Wahrscheinliche Stentthrombosen waren gemäß ARC-Kriterien alle unklaren Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach PCI und jeder MI aufgrund einer Ischämie im Stentbereich, ohne angiographische Bestätigung der Thrombose und Fehlen anderer Ischämieursachen (Cutlip et al., 2007).

Der Myokardinfarkt und schwere Blutungen wurden gemäß TIMI-Kriterien definiert. Ein MI lag vor bei neuauftretenden pathologischen Q-Wellen im EKG und/oder bei einem Anstieg der CK-MB über den dreifachen Normwert. Eine schwere Blutung war jede intrakranielle Blutung oder ein Abfall des Hämoglobinwertes (Hb) um mehr als 5 g/dL, bei vorliegenden klinischen Zeichen des akuten Blutverlustes (falls Hb-Wert nicht vorhanden, Abfall des Hämatokrits um mehr als 15% + klinische Zeichen des Blutverlustes). (TIMI, 2007)

3.5.2. Weitere Definitionen

Hypertonus: Ein arterieller Hypertonus wurde durch einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg, einen diastolischen Druck ≥ 90 mmHg an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten oder durch aktuelle Einnahme antihypertensiver Medikamente definiert.

Diabetes: Diabetiker mussten zum Einschlusszeitpunkt mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt werden. Bei diätisch eingestellten Patienten war das Kriterium für einen aktiven Diabetes ein abnormer Plasmaglucosespiegel im Nüchternzustand oder ein pathologischer Glucose-Toleranztest (Alberti and Zimmet, 1998).

Raucher: Raucher waren alle Patienten, die sechs Monate vor Einschluss in die Studie noch regelmäßig geraucht hatten.

Hypercholesterinämie: Eine Hypercholesterinämie lag vor bei einem Gesamtcholesterin im Blut von mindestens 240mg/dL oder Einnahme von Lipidsenkern.

GI-Vorerkrankungen: GI-Vorerkrankungen waren Gastritis, gastroduodenale Ulcera, gastroösophageale Refluxkrankheit oder eine GI-Blutung in der Vorgeschichte des Patienten.

3.6. Patientennachsorge (Follow Up)

Detaillierte Informationen über die antithrombozytäre Therapie und das Auftreten von Komplikationen wurden bei der Kontrolle nach 30 Tagen erhoben. Die Patienten wurden telefonisch oder im Rahmen einer ambulanten Vorstellung befragt.

Patienten mit Herzbeschwerden bekamen eine komplette kardiologische Untersuchung mit körperlicher Untersuchung, EKG und Labor. Bei Krankenhausaufenthalten in anderen Krankenhäusern während des Follow-Up Zeitraumes wurden die entsprechenden Befunde angefordert (Inklusive Entlassungsbrief, Laborauszug und Herzkatheterfilm). Hausärzte, niedergelassene Kardiologen, Patienten und deren Angehörige wurden kontaktiert, wenn zusätzliche Informationen benötigt wurden.

Die Analyse der Herzkatheterfilme erfolgte standardisiert durch geschulte Mitarbeiter des Deutschen Herzzentrum München. Relevante Daten wurden vom speziell geschulten Personal des Intracoronary Stenting and Antithrombotic Research Studienzentrums (ISAR) gesammelt und in eine computergestützte Datenbank eingegeben.

3.7. Statistische Auswertung

Die Darstellung der Variablen erfolgt durch Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), Median mit Interquartilsabstand oder absoluten Werten mit Prozentangaben. Kategorische Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test (oder dem exakten t-Test nach Fisher bei erwarteten Zahlwerten <5) verglichen. Normalverteilte, zusammenhängende Variablen wurden mit einem zweiseitigen unpaaren t-Test verglichen. Für den Vergleich von nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Ein proportionales Hazard-Modell nach Cox wurde zur Überprüfung eines mono-variaten (unadjustierten) und eines multivariaten (adjustierten) Zusammenhanges zwischen gleichzeitiger Clopidogrel und PPI-Einnahme mit einem Studienendpunkt verwendet. Die untersuchten Studienendpunkte wurden als abhängige Variable definiert.

Bei der univariaten Analyse war die PPI-Einnahme die unabhängige Variable. Unabhängige Variablen in der multivariaten Analyse waren die PPI Einnahme und alle Variablen der Basischarakteristika und angiographischen Charakteristika (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) mit einem signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit PPI und der Gruppe ohne PPI ($p < 0,05$).

Es wurden Hazardratios und die dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle (CI) berechnet. Bei allen statistischen Untersuchungen wurde ein P-Wert (p) $<0,05$ als signifikant erachtet. Die statistischen Berechnungen wurde mit dem Softwarepaket S-PLUS Version 4.5 (Insightful Corp., Seattle, Washington) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Basischarakteristika der Studienpopulation

Die Basischarakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt. Von den 3338 Patienten erhielten 698 (20,9%) Patienten einen PPI. Von diesen Patienten erhielten 538 (77,1%) Patienten Pantoprazol als PPI. Esomeprazol erhielten 119 (17,0%) Patienten. Omeprazol erhielten 38 (5,4%) Patienten und Lansoprazol erhielten 2 (0,3%) Patienten. 1 (0,1%) Patient erhielt Ransoprazol.

In der PPI-Gruppe waren das Durchschnittsalter und der Frauenanteil signifikant höher als in der Gruppe ohne PPI. Die PPI-Patienten litten signifikant häufiger an Diabetes und hatten einen signifikant niedrigeren BMI als Patienten ohne PPI. Die Rate an früheren MI und gastrointestinalen Vorerkrankungen war in der PPI-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe ohne PPI. Die Rate an Mehrgefäßerkrankungen lag in der PPI-Gruppe höher als in der Gruppe ohne PPI. In der PPI-Gruppe wurde Clopidogrel von 9 (1,3%) Patienten nach 30 Tagen abgesetzt. In der Gruppe ohne PPI wurde Clopidogrel von 27(1,0%) Patienten abgesetzt ($p=0,54$).

Eine detaillierte Übersicht über die angiographischen Kriterien und Interventionscharakteristika der Studienpopulation liefert Tabelle 2. Hinsichtlich der anderen untersuchten Variablen bestanden zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienpopulation

Variable	Mit PPI (n=698)	Ohne PPI (n=2640)	P-Wert
Alter in Jahren	68,7 ± 11,1	66,3 ± 10,8	<0,001
Frauen	210 (30,1)	595 (22,5)	<0,001
Arterielle Hypertonie	439 (62,9)	1746 (66,1)	0,11
Diabetes	201 (28,8)	659 (25,0)	0,04
Raucher	115 (16,5)	454 (17,2)	0,65
Hypercholesterinämie	460 (65,9)	1794 (68,9)	0,30
Früherer Myokardinfarkt	252 (36,1)	779 (29,5)	<0,001
Frühere Bypass-Operation	89 (12,8)	296 (11,2)	0,26
BMI kg/m ²	26,8 ± 4,0	27,3 ± 4,0	0,007
GI-Erkrankungen in Vorgeschichte*	199 (28,5)	111 (4,2)	<0,001
Klinisches Erscheinungsbild			0,009
Akuter Myokardinfarkt	86 (12,3)	263 (10,0)	0,07
Instabile Angina Pectoris	184 (26,4)	597 (22,6)	0,04
Stabile Angina Pectoris	428 (61,3)	1780 (67,4)	0,002

PPI: Protonenpumpenhemmer, BMI: Body-Mass-Index

*GI-Erkrankungen: In der Vorgeschichte Gastritis, Gastroduodenales Ulcus, Gastroösophagealer Reflux oder GI-Blutung. Daten entsprechen Anzahl der Patienten (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 2: Angiographische Kriterien und Interventionscharakteristika

Variable	Mit PPI (n=698)	Ohne PPI (n=2640)	P-Wert
Mehrfäßserkrankung	549 (78,7)	1975 (74,8)	0,03
Läsionsort			
Linker Hauptstamm	30 (4,3)	103 (3,9)	0,63
LAD	292 (41,8)	1173 (44,4)	0,22
LCx	178 (25,5)	667 (25,3)	0,90
RCA	176 (25,2)	639 (24,2)	0,58
Bypass Gefäß	22 (3,1)	58 (2,2)	0,14
Gefäßgröße, mm	2,8 ± 0,6	2,8 ± 0,6	0,68
AHA/ACC B2/C Läsion	523 (75,0)	1900 (72,0)	0,12
Gestentete Länge (mm)	22,0 ± 9,1	22,5 ± 9,3	0,17
Finaler Stenosegrad nach PCI (%)	9,9 ± 7,4	9,8 ± 6,7	0,84

PPI: Protonenpumpenhemmer, LAD: Left anterior descending artery (Ramus interventricularis anterior), LCx: Left Circumflex artery (Ramus circumflexus), RCA: Right coronary artery (rechte Koronararterie), AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology.

4.2. Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt (gesicherte Stentthrombose innerhalb von 30 Tagen nach PCI) trat insgesamt bei 21 (0,6%) Patienten auf. Patienten mit PPI hatten innerhalb von 30 Tagen kein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer Stentthrombose gegenüber Patienten ohne PPI (8 [1,1%] vs. 13 [0,5%]; unadjustierte HR: 2,3, 95% CI: 1,0 – 5,6, $p=0,058$, monovariante Cox-Risikoanalyse).

Um zu testen ob die PPI-Therapie ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Stentthrombosen innerhalb von 30 Tagen ist, wurde eine multivariate Cox-Risikoanalyse durchgeführt. Bei der Analyse wurde die Einnahme von PPIs genauso wie mögliche Störvariablen (engl. Confounder) aus den Basischarakteristika der Studienpopulation berücksichtigt. Diese Variablen waren Alter, Geschlecht, Diabetes, ein früherer MI, GI-Erkrankungen in der Anamnese, BMI, klinisches Erscheinungsbild und Mehrgefäßerkrankungen (Tab. 1+2).

Die Ergebnisse der multivariaten COX-Analyse zeigten, dass die Einnahme eines PPI nicht unabhängig mit dem Auftreten einer Stentthrombose innerhalb von 30 Tagen assoziiert war (adjustierte HR: 1,8, 95% CI: 0,7 – 4,7, $p=0,23$) (Tabelle 3).

Bei der Analyse der Patienten, die Clopidogrel nicht im Untersuchungszeitraum abgesetzt hatten, wurde ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und dem Auftreten einer definitiven Stentthrombose gefunden (Mit PPI 6 [0,9%] vs. ohne PPI 12 [0,5%]; unadjustierte HR: 1,9, 95% CI: 0,7 – 5,1, $p=0,2$; adjustierte HR: 1,3, 95% CI: 0,4 – 3, $p=0,64$).

Abbildung 10 zeigt die kumulative Inzidenz des primären Endpunktes im 30 tägigen Follow-UP-Zeitraum bei Patienten mit und ohne PPI-Einnahme.

4.3. Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 3 dargestellt. Patienten mit PPI hatten ein signifikant erhöhtes Risiko im Untersuchungszeitraum von 30 Tagen zu versterben (18 [2,6%] vs. 23 [0,9%]; unadjustierte HR: 3,0, 95% CI: 1,6 – 5,5, $p < 0,001$). Das Risiko für Tod oder Stentthrombose innerhalb von 30 Tagen war bei den Patienten mit PPI ebenfalls signifikant erhöht (23 [3,3%] vs. 32 [1,2%]; unadjustierte HR: 2,7 95% CI: 1,6 – 4,7, $p < 0,001$) (Abb. 11).

Die Infarktrate innerhalb von 30 Tagen nach PCI war in der PPI-Gruppe nicht signifikant erhöht (21 [3,0%] vs. 53 [2,0%]; unadjustierte HR: 1,5, 95% CI: 0,9 – 2,5, $p = 0,11$). Hinsichtlich wahrscheinlicher Stentthrombosen und der Kombination von wahrscheinlicher und definitiver Stentthrombose gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tab. 3). Das Risiko einer schweren Blutung innerhalb von 30 Tagen nach PCI lag in der PPI Gruppe signifikant höher als in der Gruppe ohne PPI (19 [2,7%] vs. 18 [0,7%]; unadjustierte HR: 4,0, 95% CI: 2,1 – 7,7, $p < 0,001$) zum Vergleich im multivariaten Modell (adjustierte HR: 3,3; 95% CI: 1,7 – 6,7, $p < 0,001$).

Tabelle 3: Ischämische Ereignisse

Unadjustierte (monovariate) und adjustierte (multivariate) Hazardratio

	Mit PPI (n=698)	Ohne PPI (n=2640)	Unadjustierte HR (95 % CI)	P- Wert	Adjustierte HR (95 % CI)	P- Wert
Definitive ST	8 (1,1)	13 (0,5)	2,3 (1,0-5,6)	0,058	1,8 (0,7-4,7)	0,23
Wahrscheinliche ST	2 (0,3)	7 (0,3)	1,1 (0,2-5,3)	0,9	1,0 (0,2-5,1)	0,97
Definitive oder wahrscheinliche ST	10 (1,4)	20 (0,8)	1,9 (0,9-4,1)	0,09	1,5 (0,7-3,5)	0,29
Tod	18 (2,6)	23 (0,9)	3,0 (1,6-5,5)	<0,001	2,2 (1,1-4,3)	0,02
Tod oder definitive ST	23 (3,3)	32 (1,2)	2,7 (1,6-4,7)	<0,001	2,0 (1,1-3,7)	0,02
Myokardinfarkt	21 (3,0)	53 (2,0)	1,5 (0,9-2,5)	0,11	1,3 (0,8-2,3)	0,30

Daten entsprechen Anzahl der Patienten (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung, PPI: Protonenpumpenhemmer, HR: Hazard Ratio

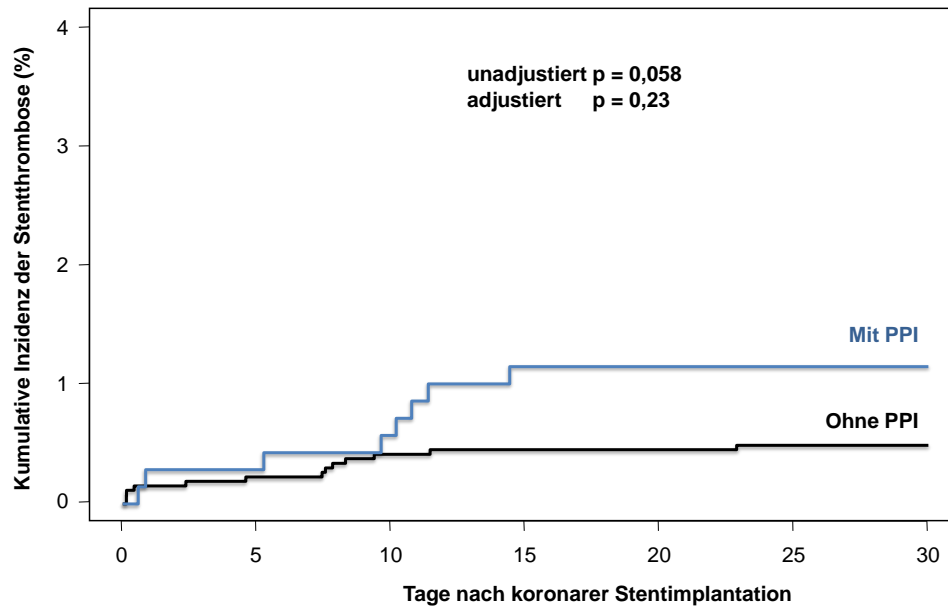


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Inzidenz der Stentthrombose

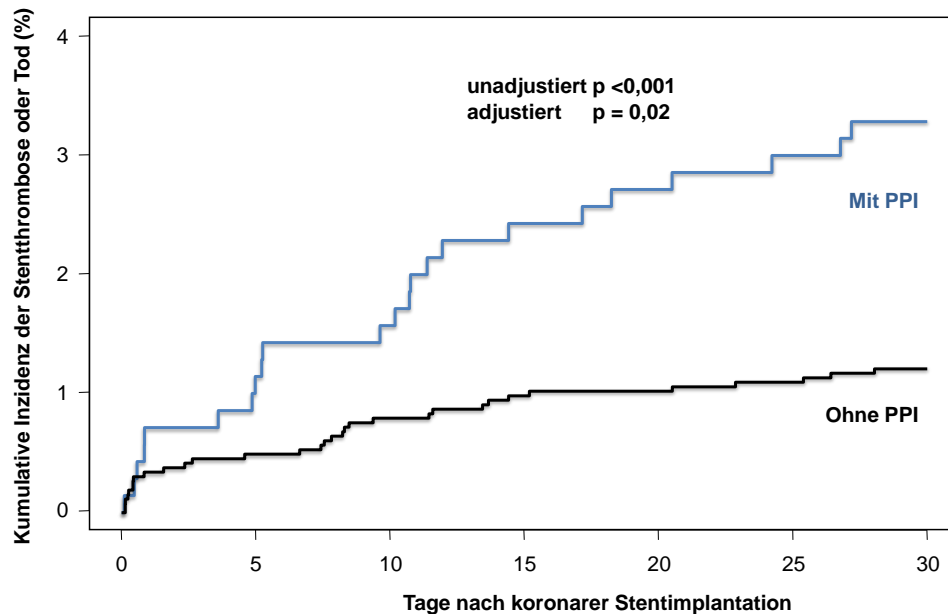


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve der Inzidenz des kombinierten Endpunktes Stentthrombose oder Tod

5. Diskussion der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde die Fragestellung untersucht, ob PPIs die Rate an frühen Stentthrombosen bei Patienten mit DES unter Clopidogrel-Therapie erhöhen. Das Hauptergebnis war, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme eines PPI und dem Auftreten einer Stentthrombose innerhalb von 30 Tagen nach PCI gefunden wurde. Dagegen war die Mortalität der Patienten mit PPI signifikant erhöht im Vergleich zur Gruppe ohne PPI. Dieses Ergebnis beruht wahrscheinlich auf einem Störeffekt (Confounding), da die Patienten mit PPI bereits von Grund auf ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Alter und Morbidität hatten (siehe Tab. 1).

Die derzeitige Studienlage zu den klinischen Auswirkungen von PPIs während einer Clopidogrel-Therapie ist trotz der Hinweise auf eine pharmakologische Interaktion beider Medikamente uneinheitlich. Clopidogrel wird über das Cytochrom-P450-System in zwei Schritten in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt. Das Isoenzym CYP2C19 spielt dabei eine besonders wichtige Rolle (Kazui et al., 2010) und ein Funktionsverlust dieses Enzyms (z.B. durch Mutation) ist mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Komplikation und Stentthrombosen bei Patienten unter einer anti-thrombozytären Therapie mit Clopidogrel assoziiert (Mega et al., 2009; Giusti et al., 2009; Kazui et al., 2010; Shuldiner et al., 2009; Sibbing et al., 2009c; Trenk et al., 2008).

PPIs werden ebenfalls zum großen Teil über CYP2C19 metabolisiert (Ishizaki and Horai, 1999; Stedman and Barclay, 2000) und können so mit anderen Medikamenten, wie Clopidogrel, interagieren (Meyer, 1996). Eine Verschlechterung des Outcomes bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Clopidogrel und PPI wurde in mehreren großen klinischen Beobachtungsstudien nachgewiesen.

Juurlink et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie ein erhöhtes Risiko für einen Reinfarkt bei gleichzeitiger Einnahme eines PPI (adjustierte OR: 1,27, 95% CI: 1,03 – 1,57) (Juurlink et al., 2009). Es zeigte sich, dass dieser Effekt für allen PPIs außer für Pantozol (adjustierte OR: 1,02, 95% CI: 0,70 – 1,47) nachgewiesen werden konnte. Insgesamt wurden in dieser Studie 13636 Patienten, die älter als 66 Jahre waren und nach einem akuten Myokardinfarkt Clopidogrel erhalten hatten, gescreent. Innerhalb dieser Gruppe wurden 734 Patienten mit einem Reinfarkt identifiziert und mit einer Kontrollgruppe von 2057 Patienten verglichen.

In einer anderen großen retrospektiven Kohortenstudie mit einem Beobachtungszeitraum von ca. 3 Jahren und einer Studienpopulation von 8205 Patienten wurde bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel und einem PPI ein erhöhtes Risiko für Tod oder Rehospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS) beobachtet (Ho et al., 2009). Von allen Patienten hatten 63,9% (n=5244) bei Entlassung oder während des Follow-Up Zeitraumes einen PPI. Dabei trat der kombinierte Endpunkt Tod oder Rehospitalisierung aufgrund eines ACS in der Gruppe ohne PPI bei 20,8% (n=615) der Patienten auf. In der Gruppe mit PPI trat der Endpunkt dagegen bei 29,8% (n=1561) der Patienten auf (adjustierte OR: 1,25, 95% CI: 1,11 – 1,41).

Die MEDCO-Studie konnte bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel und einem PPI ein erhöhtes Risiko für schwere kardiale Komplikationen (MACE) nachweisen. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden insgesamt 16690 Patienten untersucht, die nach Stentimplantation eine antithrombozytäre Therapie mit Clopidogrel erhielten. Von diesen Patienten hatten 9862 Clopidogrel ohne gleichzeitige PPI-Einnahme, 6828 Patienten hatten zusätzlich einen PPI. Die Rate an schweren kardialen Komplikationen (MACE) lag bei den Patienten ohne PPI bei 17,9% (n=1766) gegenüber 25,0% (n=1710) bei den Patienten mit gleichzeitiger PPI-Einnahme (HR: 1,51, 95% CI: 1,39 – 1,64, $p < 0,001$). Ein erhöhtes Risiko für MACE wurde dabei bei allen in

der Studie untersuchten PPIs beobachtet (Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol). (Kreutz et al., 2010; Stanek et al., 2009)

Im Gegensatz dazu konnten randomisierte Studien und eine weitere große retrospektive Kohortenstudie aus Dänemark keinen signifikanten Zusammenhang zwischen PPI Einnahme und dem Auftreten von ernsten kardialen Komplikationen während einer Clopidogrel-Therapie zeigen.

In der TRITON-TIMI 38 Studie wurden 13608 Patienten mit ACS in eine Gruppe mit Clopidogrel-Therapie (n=6795) und in eine Gruppe mit Prasugrel-Therapie (n=6813) randomisiert. 33% (n=4529) aller Patienten in der TRITON-TIMI 38 Studie hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen PPI. Bei der Analyse der Studie zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und dem Risiko des kombinierten primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) bei Patienten unter Clopidogrel-Therapie (adjustierte HR: 0,94, 95% CI: 0,80 – 1,11) (O'Donoghue et al., 2009).

Eine Analyse der CREDO Studie fand eine Erhöhung von kardiovaskulären Ereignissen bei allen PPI-Patienten nach einem Jahr unabhängig von einer Clopidogrel-Einnahme. Die Effektivität, mit der Clopidogrel das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse verhinderte, war bei Patienten mit PPI jedoch nicht signifikant niedriger als bei Patienten ohne PPI (Dunn et al., 2008).

In der randomisierten Placebokontrollierten COGENT Studie wurde der Einfluss der gleichzeitigen Einnahme von Omeprazol während einer antithrombozytären Therapie mit Clopidogrel untersucht. Es wurden insgesamt 3873 Patienten mit der Indikation für eine duale antithrombozytäre Therapie in eine Gruppe mit gleichzeitiger Omeprazol-Therapie und in eine Placebo-Gruppe randomisiert. Es zeigte sich keine Risikoerhöhung durch Omeprazol für kardiovaskuläre Ereignisse oder Myokardinfarkt. Die Ereignisrate in der Gruppe mit PPI lag bei 4,9% gegenüber 5,7% in der

Placebo-Gruppe (HR mit Omeprazol: 0,99, 95% CI: 0,68 – 1,44, $p=0,96$). Dagegen wurde eine signifikante Reduktion der gastrointestinalen Komplikationen (Blutung, Reflux etc.) bei gleichzeitiger Einnahme von Omeprazol festgestellt (HR mit Omeprazol: 0,34, 95% CI: 0,18 – 0,68, $p<0,001$) (Bhatt et al., 2010).

Eine landesweite Kohortenstudie aus Dänemark (Charlot et al., 2010), in der Patienten mit MI untersucht wurden, konnte ebenfalls keine signifikante Interaktion zwischen Clopidogrel und PPIs feststellen. In dieser Studie wurden alle Patienten aus Dänemark untersucht, die im Zeitraum von 2000 bis 2006 nach einem akuten Myokardinfarkt aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Insgesamt wurden 56406 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Der kombinierte Endpunkt Rehospitalisierung aufgrund erneutem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder bevorstehendem Herztod trat während des Beobachtungszeitraumes bei 16,2% ($n=9137$) der Patienten auf. Dabei war das Risiko für erneuten MI, Schlaganfall oder Herztod innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung bei Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel und PPI genauso groß wie das Risiko für Patienten, die einen PPI und kein Clopidogrel einnahmen (HR mit PPI und Clopidogrel: 1,29, 95% CI: 1,17 – 1,42 vs. HR mit PPI ohne Clopidogrel: 1,29, 95% CI: 1,21 – 1,37).

Diese generelle und von der Einnahme von Clopidogrel unabhängige Risikoerhöhung bei Patienten mit PPI wurde auch in der Analyse der CREDO Studie (Dunn et al., 2008) beobachtet.

Wie kann nun diese Diskrepanz in den Ergebnissen erklärt werden? Der Zusammenhang zwischen schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen konnte in vielen Studien nachgewiesen werden (Angiolillo et al., 2007; Sibbing et al., 2009a). Experten vermuten jedoch, dass der hohe Schwellenwert, ab dem ein schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel klinisch relevant wird, nur selten durch eine PPI-Therapie erreicht wird (Sibbing and Kastrati,

2009). Denn trotz signifikanter Verschlechterung der plättchenhemmenden Wirkung von Clopidogrel durch Omeprazol (Sibbing et al., 2009b), bleibt die mediane Reaktivität der Thrombozyten unter dem Schwellenwert von 468 AUC, der signifikant mit dem erhöhten Auftreten von Stentthrombosen assoziiert ist (Sibbing et al., 2009a).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Diskrepanz der Studienergebnisse sind die Unterschiede in den Studienpopulationen von randomisierten Studien und Beobachtungsstudien. In der COGENT Studie wurden Patienten mit Indikation für einen PPI oder bei bestehender Vorbehandlung mit einem PPI ausgeschlossen (Bhatt et al., 2010). In der TIMI 38 Studie waren die Patienten jünger und hatten weniger Begleiterkrankungen als in den klinischen Beobachtungsstudien (Dunn et al., 2008; Ho et al., 2009; Juurlink et al., 2009; Kreutz et al., 2010; Stanek et al., 2009). In den klinischen Beobachtungsstudien hatten bis zu 24% der Patienten gastrointestinale Vorerkrankungen. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Patienten mit PPI in den Beobachtungsstudien eine Risikopopulation darstellen, die oft nicht in eine randomisierte Studie eingeschlossen werden. Zusätzlich können einige Nebenerkrankungen dieser Risikopatienten die individuelle Wirkung von Clopidogrel negativ beeinflussen (Angiolillo et al., 2007) und zusammen mit der mutmaßlichen Wechselwirkung durch PPIs das klinische Outcome noch verschlechtern.

Es ist daher möglich, dass die Unterschiede zwischen PPI-Patienten und Patienten ohne PPI in den retrospektiven Studien als Störfaktoren (Confounder) die Studienendpunkte beeinflusst haben (Kwok and Loke, 2010; Laine and Hennekens, 2010; Lima and Brophy, 2010).

Unter diesen Gesichtspunkten müssen auch die vorliegenden Ergebnisse gesehen werden. Um die Abschwächung der Wirkung von Clopidogrel mit hoher Sicherheit zu erfassen wurde in der vorliegenden Untersuchung die Stentthrombose als primärer Endpunkt gewählt. Es ist nämlich bekannt, dass Thienopyridine wie Clopidogrel die

Rate an ST signifikant senken können (Leon et al., 1998; Schomig et al., 1996). Zudem erhöht vorzeitiges Absetzen von Clopidogrel die Inzidenz von Stentthrombosen im ersten halben Jahr nach DES-Implantation (Airoldi et al., 2007). Ein schlechtes Ansprechen auf eine Clopidogrel-Therapie ist ein zusätzlicher Risikofaktor für Stentthrombosen (Buonamici et al., 2007; Sibbing et al., 2009a). Die meisten ST und besonders ST bei schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel treten außerdem früh nach Intervention auf (Iakovou et al., 2005). Eine erhöhte Inzidenz von ST innerhalb von 30 Tagen nach DES-Implantation kann daher als aussagekräftiger klinischer Marker für eine Abschwächung der Wirkung von Clopidogrel durch eine PPI gesehen werden.

Dennoch wurde in dieser, wie auch in anderen Arbeiten (O'Donoghue et al., 2009) keine signifikante Erhöhung des Risikos für Stentthrombosen durch die Einnahme eines PPI nachgewiesen. Es konnte jedoch eine signifikante Erhöhung der Mortalität in der PPI-Gruppe beobachtet werden. Die Patienten mit PPI waren signifikant älter, hatten mehr Begleiterkrankungen und mehr schwere Herzkreislauferkrankungen. Solche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne PPI wurden auch in anderen Studien beobachtet (Charlot et al., 2010; Ho et al., 2009; Stanek et al., 2009). Diese Unterschiede in den Basischarakteristika könnten als Störvariablen die Analyse der Endpunkte beeinflusst haben. Durch eine multivariate Analyse oder der Wahl einer Fall-Kontroll-Studie als Studiendesign kann man solche Unterschiede in den Basischarakteristika zu einem gewissen Grad ausgleichen. Diese Methoden sind jedoch nicht perfekt und auf Unterschiede, deren Auswirkungen erst im zeitlichen Verlauf sichtbar werden, haben diese Methoden keinen Einfluss.

Es ist bekannt, dass Patienten, die lange auf einer Intensivstation liegen eine erhöhte Mortalität haben. Diese Patienten erhalten meist PPIs zur Prophylaxe von Stressulcera (1999). Ein PPI als Komedikation kann deshalb auch als Marker für eine deut-

liche Verschlechterung des Gesundheitszustandes gesehen werden, die sich erst im Laufe einer Studie entwickelt und daher nicht in den Basischarakteristika erfasst werden konnte. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass die statistisch erhöhte Mortalität der PPI-Patienten in dieser Studie auf einem Störeffekt (Confounding) beruht.

Legt man außerdem eine Abschwächung der Thrombozytenhemmung bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel und PPIs in der Studienpopulation zugrunde, würde man bei den PPI-Patienten weniger Blutungen erwarten als bei den Patienten ohne PPI. In dieser Studie wurde jedoch das Gegenteil beobachtet. Die Blutungsrate in der PPI-Gruppe war signifikant erhöht, was wiederum dafür sprechen kann, dass die Komedikation mit PPIs Zeichen einer kränkeren Patientengruppe ist.

In Zusammenschau lassen die bisherigen Studiendaten und die Ergebnisse dieser Untersuchung die Vermutung aufkommen, dass Patienten mit einem PPI aufgrund ihrer oftmals höheren Komorbidität eine Risikopopulation darstellen, die oft nicht in große randomisierte Studien eingeschlossen werden. Einige der Begleiterkrankungen dieser Risikopatienten können die Effektivität der antithrombozytären Wirkung von Clopidogrel negativ beeinflussen (Angiolillo et al., 2007). Bei Patienten mit solchen Begleiterkrankungen kann sich die Gabe eines PPI möglicherweise durch zusätzliche Beeinträchtigung der Clopidogrel-Wirkung negativ auf das klinische Outcome auswirken.

Insgesamt ist die Evidenz für eine klinisch signifikante Abschwächung der Wirkung von Thienopyridinen bei gleichzeitiger PPI-Einnahme jedoch schwach (Abraham et al., 2010). Aktuelle Leitlinien empfehlen daher die Verordnung eines PPI bei allen Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko unter DAT (Levine et al., 2011).

5.1. Limitationen der Studie

Limitiert wird die Studie durch den retrospektiven Studienansatz in Bezug auf die PPI-Therapie. Die primären und sekundären Endpunkte wurden jedoch prospektiv in der Population erhoben. Informationen über die Einnahme von PPIs wurden den Patientenkurven und Entlassungsbriefen entnommen. Daher liegen nach Entlassung aus dem Krankenhaus keine weiteren Informationen über die Compliance der PPI-Therapie oder einem Wechsel vom verschriebenen PPI auf ein anderes Präparat vor. Ob Patienten zum Zeitpunkt eines kardiovaskulären Ereignisses, das nach der Entlassung aus dem Krankenhaus auftrat, noch PPIs einnahmen ist daher ebenfalls unbekannt. Der Großteil der PPI-Patienten in der Studie hatte außerdem Pantoprazol als PPI, dem kein großes Interaktionspotential mit CYP2C19 nachgesagt wird (Cuisset et al., 2009; Sibbing et al., 2009b; Siller-Matula et al., 2009). Die Ergebnisse der Studie können deshalb nicht ohne weiteres auf andere PPIs übertragen werden. Eine weitere Limitation ist, dass eine Stentthrombose insgesamt ein seltenes Ereignis ist. Die Studiengröße könnte deshalb zu klein gewesen sein um einen signifikanten Unterschied zu erkennen. Zudem wurde die Clopidogrel-Einnahme am Ende des festgelegten Studienzeitraums von 30 Tagen überprüft. Es liegen daher keine Informationen zur Compliance während des ganzen Untersuchungszeitraumes vor. Eine Erinnerungsverzerrung (Recall Bias) kann nicht ausgeschlossen werden.

6. Schlussfolgerung

Die gleichzeitige Gabe eines PPI bei Patienten unter DAT nach Stentimplantation ist kein unabhängiger Parameter, der eine ST begünstigt. PPI-Patienten repräsentieren eine Risikopopulation mit erhöhter Morbidität. Das erhöhte Risikoprofil dieser Patienten ist möglicherweise ein Störfaktor in der Untersuchung und ein Grund für die signifikant erhöhte Mortalität in der PPI-Gruppe.

Angaben zur Vorveröffentlichung:

Im Rahmen des Dissertationsvorhabens wurden die Ergebnisse dieser Arbeit in einem wissenschaftlichen Artikel vorveröffentlicht:

Sarafoff N, Sibbing D, Sonntag U, Ellert J, Schulz S, Byrne RA, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A., Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors, *Thromb Haemost.* 2010 Sep;104(3):626-32. doi: 10.1160/TH09-11-0800. Epub 2010 Jul 20.

Die Vorveröffentlichung wurde dem Studiendekanat der Fakultät für Medizin angezeigt.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Eine duale antithrombozytäre Therapie (DAT) mit Clopidogrel und ASS nach koronarer Stentimplantation ist die Standardtherapie zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Gleichzeitig kann es unter DAT zu Blutungsereignissen kommen, die durch Einnahme eines PPI reduziert werden können. PPIs können jedoch die cytochromabhängige Aktivierung von Clopidogrel behindern und so die antithrombozytäre Wirkung abschwächen. In dieser Arbeit wurde daher untersucht, ob Patienten, die nach Implantation eines Drug-Eluting-Stents zusätzlich einen PPI erhielten, ein höheres Risiko für das Auftreten von Stentthrombosen (ST) haben.

Methodik: Dies ist eine retrospektive Analyse von 3338 Patienten, die nach DES-Implantation eine DAT erhielten. Die Patienten wurden gemäß der Verschreibung eines PPI bei Entlassung in eine PPI-Gruppe (n=698, 20,9%) und eine Gruppe ohne PPI (n=2640, 79,1%) eingeteilt. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten einer definitiven Stentthrombose im Untersuchungszeitraum von 30 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren wahrscheinliche ST, definitive oder wahrscheinliche ST, Tod, Tod oder definitive ST und Myokardinfarkt.

Ergebnisse: Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme eines PPI und dem erhöhten Auftreten einer Stentthrombose konnte nicht nachgewiesen werden (unadjustierte HR 2,3, 95% CI: 1,0 – 5,6, p=0,058; adjustierte HR 1,8, 95% CI: 0,7 – 4,7, p=0,23). Zwischen der Einnahme eines PPI und den sekundären Endpunkten Tod (adjustierte HR 2,2, 95% CI: 1,1 – 4,3, p=0,02) und Tod oder ST (adjustierte HR 3,3, 95% CI: 1,7 – 6,7, p=0,02) konnte ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die gleichzeitige Gabe eines PPI bei Patienten unter DAT nach Stentimplantation ist kein unabhängiger Parameter, der eine ST begünstigt. Es ist möglich, dass der signifikant erhöhten Mortalität der PPI-Gruppe aufgrund des erhöhten Risikoprofils dieser Patienten ein Störeffekt (Confounding) zu Grunde liegt.

Literaturverzeichnis

(1999). ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm* 56, 347-379.

(2007). The TIMI Study Group, Definitions Used In TIMI Trials.

Abraham, N.S., Hlatky, M.A., Antman, E.M., Bhatt, D.L., Bjorkman, D.J., Clark, C.B., Furberg, C.D., Johnson, D.A., Kahi, C.J., Laine, L., *et al.* (2010). ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *The American journal of gastroenterology* 105, 2533-2549.

Airolidi, F., Colombo, A., Morici, N., Latib, A., Cosgrave, J., Buellesfeld, L., Bonizzoni, E., Carlino, M., Gerckens, U., Godino, C., *et al.* (2007). Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 116, 745-754.

Alberti, K.G., and Zimmet, P.Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15, 539-553.

Angiolillo, D.J., Fernandez-Ortiz, A., Bernardo, E., Alfonso, F., Macaya, C., Bass, T.A., and Costa, M.A. (2007). Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 49, 1505-1516.

Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., Emberson, J., Godwin, J., Peto, R., Buring, J., Hennekens, C., Kearney, P., Meade, T., *et al.* (2009). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373, 1849-1860.

Bell, N.J., Burget, D., Howden, C.W., Wilkinson, J., and Hunt, R.H. (1992). Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 51 Suppl 1, 59-67.

Bhatt, D.L., Cryer, B.L., Contant, C.F., Cohen, M., Lanus, A., Schnitzer, T.J., Shook, T.L., Lapuerta, P., Goldsmith, M.A., Laine, L., *et al.* (2010). Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 363, 1909-1917.

Bonello, L., Paganelli, F., Arpin-Bornet, M., Auquier, P., Sampol, J., Dignat-George, F., Barragan, P., and Camoin-Jau, L. (2007). Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost* 5, 1630-1636.

Brandt, J.T., Close, S.L., Iturria, S.J., Payne, C.D., Farid, N.A., Ernest, C.S., 2nd, Lachno, D.R., Salazar, D., and Winters, K.J. (2007). Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 5, 2429-2436.

Buonamici, P., Marcucci, R., Migliorini, A., Gensini, G.F., Santini, A., Paniccia, R., Moschi, G., Gori, A.M., Abbate, R., and Antonucci, D. (2007). Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology* 49, 2312-2317.

Charlot, M., Ahlehoff, O., Norgaard, M.L., Jorgensen, C.H., Sorensen, R., Abildstrom, S.Z., Hansen, P.R., Madsen, J.K., Kober, L., Torp-Pedersen, C., *et al.* (2010). Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Annals of internal medicine* 153, 378-386.

Cuisset, T., Frere, C., Quilici, J., Poyet, R., Gaborit, B., Bali, L., Brissy, O., Morange, P.E., Alessi, M.C., and Bonnet, J.L. (2009). Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 1149-1153.

Cutlip, D.E., Baim, D.S., Ho, K.K., Popma, J.J., Lansky, A.J., Cohen, D.J., Carrozza, J.P., Jr., Chauhan, M.S., Rodriguez, O., and Kuntz, R.E. (2001). Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 103, 1967-1971.

Cutlip, D.E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D.J., van Es, G.A., Steg, P.G., Morel, M.A., Mauri, L., Vranckx, P., *et al.* (2007). Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115, 2344-2351.

Davi, G., and Patrono, C. (2007). Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 357, 2482-2494.

Dunn, S.P., Macaulay, T.E., Brennan, D.M., Campbell, C.L., Charnigo, R.J., Smyth, S.S., Berger, P.B., Steinhubl, S.R., and Topol, E.J. (2008). Baseline Proton Pump Inhibitor Use is Associated with Increased Cardiovascular Events With and Without the Use of Clopidogrel in the CREDO Trial. *Circulation* 118, S815-S815.

Flegal, K.M., Carroll, M.D., Ogden, C.L., and Curtin, L.R. (2010). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 303, 235-241.

Gilard, M., Arnaud, B., Cornily, J.C., Le Gal, G., Lacut, K., Le Calvez, G., Mansourati, J., Mottier, D., Abgrall, J.F., and Boschat, J. (2008). Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *Journal of the American College of Cardiology* 51, 256-260.

Giusti, B., Gori, A.M., Marcucci, R., Saracini, C., Sestini, I., Paniccia, R., Buonamici, P., Antonucci, D., Abbate, R., and Gensini, G.F. (2009). Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 103, 806-811.

Grines, C.L., Bonow, R.O., Casey, D.E., Jr., Gardner, T.J., Lockhart, P.B., Moliterno, D.J., O'Gara, P., and Whitlow, P. (2007). Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 115, 813-818.

Gurbel, P.A., Blichen, K.P., Guyer, K., Cho, P.W., Zaman, K.A., Kreutz, R.P., Bassi, A.K., and Tantry, U.S. (2005a). Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results

of the PREPARE POST-STENTING Study. *Journal of the American College of Cardiology* 46, 1820-1826.

Gurbel, P.A., Bliden, K.P., Samara, W., Yoho, J.A., Hayes, K., Fissaha, M.Z., and Tantry, U.S. (2005b). Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *Journal of the American College of Cardiology* 46, 1827-1832.

Ho, P.M., Maddox, T.M., Wang, L., Fihn, S.D., Jesse, R.L., Peterson, E.D., and Rumsfeld, J.S. (2009). Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *Jama* 301, 937-944.

Hochholzer, W., Trenk, D., Bestehorn, H.P., Fischer, B., Valina, C.M., Ferenc, M., Gick, M., Caputo, A., Buttner, H.J., and Neumann, F.J. (2006). Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *Journal of the American College of Cardiology* 48, 1742-1750.

Hollopeter, G., Jantzen, H.M., Vincent, D., Li, G., England, L., Ramakrishnan, V., Yang, R.B., Nurden, P., Nurden, A., Julius, D., *et al.* (2001). Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 409, 202-207.

Iakovou, I., Schmidt, T., Bonizzoni, E., Ge, L., Sangiorgi, G.M., Stankovic, G., Airolidi, F., Chieffo, A., Montorfano, M., Carlino, M., *et al.* (2005). Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 293, 2126-2130.

Ishizaki, T., and Horai, Y. (1999). Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 13 Suppl 3, 27-36.

Italiano, J.E., Jr., Richardson, J.L., Patel-Hett, S., Battinelli, E., Zaslavsky, A., Short, S., Ryeom, S., Folkman, J., and Klement, G.L. (2008). Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 111, 1227-1233.

Juurink, D.N., Gomes, T., Ko, D.T., Szmitko, P.E., Austin, P.C., Tu, J.V., Henry, D.A., Kopp, A., and Mamdani, M.M. (2009). A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Cmaj* 180, 713-718.

Kazui, M., Nishiya, Y., Ishizuka, T., Hagihara, K., Farid, N.A., Okazaki, O., Ikeda, T., and Kurihara, A. (2010). Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 38, 92-99.

King, S.B., 3rd, Smith, S.C., Jr., Hirshfeld, J.W., Jr., Jacobs, A.K., Morrison, D.A., Williams, D.O., Feldman, T.E., Kern, M.J., O'Neill, W.W., Schaff, H.V., *et al.* (2008). 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 51, 172-209.

Kreutz, R.P., Stanek, E.J., Aubert, R., Yao, J., Breall, J.A., Desta, Z., Skaar, T.C., Teagarden, J.R., Frueh, F.W., Epstein, R.S., *et al.* (2010). Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 30, 787-796.

Kwok, C.S., and Loke, Y.K. (2010). Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 31, 810-823.

- Laine, L., and Hennekens, C. (2010). Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *The American journal of gastroenterology* 105, 34-41.
- Laine, L., Takeuchi, K., and Tarnawski, A. (2008). Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 135, 41-60.
- Lanas, A., Garcia-Rodriguez, L.A., Arroyo, M.T., Bujanda, L., Gomollon, F., Forne, M., Aleman, S., Nicolas, D., Feu, F., Gonzalez-Perez, A., *et al.* (2007). Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 102, 507-515.
- Lanas, A., Garcia-Rodriguez, L.A., Arroyo, M.T., Gomollon, F., Feu, F., Gonzalez-Perez, A., Zapata, E., Bastida, G., Rodrigo, L., Santolaria, S., *et al.* (2006). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 55, 1731-1738.
- Leon, M.B., Baim, D.S., Popma, J.J., Gordon, P.C., Cutlip, D.E., Ho, K.K., Giambartolomei, A., Diver, D.J., Lasorda, D.M., Williams, D.O., *et al.* (1998). A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *NEnglJMed* 339, 1665-1671.
- Levine, G.N., Bates, E.R., Blankenship, J.C., Bailey, S.R., Bittl, J.A., Cercek, B., Chambers, C.E., Ellis, S.G., Guyton, R.A., Hollenberg, S.M., *et al.* (2011). 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology* 58, e44-122.
- Lima, J.P., and Brophy, J.M. (2010). The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review. *BMC medicine* 8, 81.
- Ma, L., Elliott, S.N., Cirino, G., Buret, A., Ignarro, L.J., and Wallace, J.L. (2001). Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 6470-6475.
- Matetzky, S., Shenkman, B., Guetta, V., Shechter, M., Bienart, R., Goldenberg, I., Novikov, I., Pres, H., Savion, N., Varon, D., *et al.* (2004). Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 109, 3171-3175.
- McQuaid, K.R., and Laine, L. (2006). Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 119, 624-638.
- Mega, J.L., Close, S.L., Wiviott, S.D., Shen, L., Hockett, R.D., Brandt, J.T., Walker, J.R., Antman, E.M., Macias, W., Braunwald, E., *et al.* (2009). Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360, 354-362.

Mehta, S.R., Yusuf, S., Peters, R.J., Bertrand, M.E., Lewis, B.S., Natarajan, M.K., Malmberg, K., Rupprecht, H., Zhao, F., Chrolavicius, S., *et al.* (2001). Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 358, 527-533.

Meyer, U.A. (1996). Interaction of proton pump inhibitors with cytochromes P450: consequences for drug interactions. *Yale J Biol Med* 69, 203-209.

Misra, A., and Khurana, L. (2009). The metabolic syndrome in South Asians: epidemiology, determinants, and prevention. *Metab Syndr Relat Disord* 7, 497-514.

Neumann, F.J., Gawaz, M., Ott, I., May, A., Mossmer, G., and Schomig, A. (1996). Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *Journal of the American College of Cardiology* 27, 15-21.

O'Donoghue, M.L., Braunwald, E., Antman, E.M., Murphy, S.A., Bates, E.R., Rozenman, Y., Michelson, A.D., Hautvast, R.W., Ver Lee, P.N., Close, S.L., *et al.* (2009). Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 374, 989-997.

Patrono, C., Collier, B., FitzGerald, G.A., Hirsh, J., and Roth, G. (2004). Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126, 234S-264S.

Price, M.J., Endemann, S., Gollapudi, R.R., Valencia, R., Stinis, C.T., Levisay, J.P., Ernst, A., Sawhney, N.S., Schatz, R.A., and Teirstein, P.S. (2008). Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 29, 992-1000.

Roger, V.L., Go, A.S., Lloyd-Jones, D.M., Adams, R.J., Berry, J.D., Brown, T.M., Carnethon, M.R., Dai, S., de Simone, G., Ford, E.S., *et al.* (2011). Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 123, e18-e209.

Savi, P., Pereillo, J.M., Uzabiaga, M.F., Combalbert, J., Picard, C., Maffrand, J.P., Pascal, M., and Herbert, J.M. (2000). Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost* 84, 891-896.

Scheiman, J.M. (1996). NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection. *Gastroenterol Clin North Am* 25, 279-298.

Schomig, A., Mehilli, J., de Waha, A., Seyfarth, M., Pache, J., and Kastrati, A. (2008). A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 52, 894-904.

Schomig, A., Neumann, F.J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E.M., Richardt, G., Alt, E., *et al.* (1996). A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334, 1084-1089.

Schulz, S., Schuster, T., Mehilli, J., Byrne, R.A., Ellert, J., Massberg, S., Goedel, J., Bruskina, O., Ulm, K., Schomig, A., *et al.* (2009). Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 30, 2714-2721.

- Serebruany, V.L., Steinhubl, S.R., Berger, P.B., Malinin, A.I., Bhatt, D.L., and Topol, E.J. (2005). Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *Journal of the American College of Cardiology* 45, 246-251.
- Shuldiner, A.R., O'Connell, J.R., Bliden, K.P., Gandhi, A., Ryan, K., Horenstein, R.B., Damcott, C.M., Pakyz, R., Tantry, U.S., Gibson, Q., *et al.* (2009). Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *Jama* 302, 849-857.
- Sibbing, D., Braun, S., Morath, T., Mehilli, J., Vogt, W., Schomig, A., Kastrati, A., and von Beckerath, N. (2009a). Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology* 53, 849-856.
- Sibbing, D., Byrne, R.A., Bernlochner, I., and Kastrati, A. (2011). High platelet reactivity and clinical outcome - fact and fiction. *Thromb Haemost* 106, 191-202.
- Sibbing, D., and Kastrati, A. (2009). Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction? *Lancet* 374, 952-954.
- Sibbing, D., Morath, T., Stegherr, J., Braun, S., Vogt, W., Hadamitzky, M., Schomig, A., Kastrati, A., and von Beckerath, N. (2009b). Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 101, 714-719.
- Sibbing, D., Stegherr, J., Latz, W., Koch, W., Mehilli, J., Dorrlor, K., Morath, T., Schomig, A., Kastrati, A., and von Beckerath, N. (2009c). Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*.
- Siller-Matula, J.M., Spiel, A.O., Lang, I.M., Kreiner, G., Christ, G., and Jilma, B. (2009). Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 157, 148 e141-145.
- Stanek, E.J., Aubert, R.E., Flockhart, D.A., Kreutz, R.P., Yao, J., Breall, J.A., Desta, Z., Skaar, T.C., Frueh, F.W., Teagarden, J.R., *et al.* (2009). A National Study of the Effect of Individual Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients Treated with Clopidogrel Following Coronary Stenting: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. Paper presented at: Society for Cardiovascular Angiography and Interventions 2009 Scientific Sessions; (Las Vegas, NV).
- Statistisches Bundesamt Deutschland, W.B.f.S. (2011). Datenreport 2011 In Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland.
- Stedman, C.A., and Barclay, M.L. (2000). Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 14, 963-978.
- Swain, C.P. (1987). When and why do ulcers bleed and what can be done about it? *Aliment Pharmacol Ther* 1 Suppl 1, 455S-467S.
- Tarnawski, A.S. (2005). Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. *Dig Dis Sci* 50 Suppl 1, S24-33.

Trenk, D., Hochholzer, W., Fromm, M.F., Chialda, L.E., Pahl, A., Valina, C.M., Stratz, C., Schmiebusch, P., Bestehorn, H.P., Buttner, H.J., *et al.* (2008). Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *Journal of the American College of Cardiology* 51, 1925-1934.

van Buuren, F., and Horstkotte, D. (2008). [22nd report about the statistics of the heart catheterization laboratory in the German Federal Republic. Results of the joint inquiry of the Commission for Clinical Cardiology and of the Working Groups for Interventional Cardiology and Angiology of the German Society for Cardiology and Circulatory Research in the year 2005]. *Der Kardiologe* 97, 320-324

Wenaweser, P., Rey, C., Eberli, F.R., Togni, M., Tuller, D., Locher, S., Remondino, A., Seiler, C., Hess, O.M., Meier, B., *et al.* (2005). Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 26, 1180-1187.

WHO, W.H.O. (2008). *World Health Statistics 2008* (World Health Organisation WHO).

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1, Seite 8, **Struktur der ASS**

Quelle: Wikipedia (öffentliches Dokument), zuletzt aufgerufen am: 14.05.2011

Link:<http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Acetylsalicyls%C3%A4ure2.svg&filetimestamp=20080624184955>

Abbildung 2, Seite 10, **Schematische Darstellung der physiologischen Wirkung von TXA2 auf die Thrombozytenaggregation und der Hemmung durch ASS**

Verfasser: Ulrich Sonntag

Abbildung 3, Seite 11, **Ausgewählte Ergebnisse von Studien zur Primär- und Sekundärprävention durch Aspirin**

Nachgedruckt mit Genehmigung von The Lancet, Vol. 373, Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., Emberson, J., Godwin, J., Peto, R., Buring, J., Hennekens, C., Kearney, P., Meade, T., *et al.* (2009). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials, Seiten 1849-1860, Copyright Elsevier

Abbildung 4, Seite 12, **Struktur von Clopidogrel**

Quelle: Wikipedia (öffentliches Dokument), zuletzt aufgerufen am: 14.05.2011

Link:http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:SClopidogrel_structure.svg&filetimestamp=20081118184154

Abbildung 5, Seite 13, **Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Clopidogrel**

Verfasser: Ulrich Sonntag

Abbildung 6, Seite 14, **Kumulative Inzidenz kardialer und nicht kardialer Komplikationen nach Stentimplantation**

Nachgedruckt mit Genehmigung von The New England Journal of Medicine, Vol. 334, Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. (1996), A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents, Seiten 1084-89, Copyright Massachusetts Medical Society

Abbildung 7, Seite 16, **Schematische Darstellung der Entstehung von GI-Blutungen unter DAT**

Verfasser: Ulrich Sonntag

Abbildung 8, Seite 20, **Schematische Darstellung der vermuteten Interaktion zwischen PPIs und Clopidogrel auf Ebene von CYP2C19**

Verfasser: Ulrich Sonntag

Abbildung 9, Seite 23, **Patienten Population**

Verfasser: Ulrich Sonntag

Abbildung 10, Seite 32, **Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Inzidenz der Stentthrombose**

Verfasser: Ulrich Sonntag

Abbildung 11, Seite 32, **Kaplan-Meier Kurve der Inzidenz des kombinierten Endpunktes Stentthrombose oder Tod**

Verfasser: Ulrich Sonntag

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1, Seite 29, **Basischarakteristika der Studienpopulation**

Tabelle 2, Seite 29, **Angiographische Kriterien und Interventionscharakteristika**

Tabelle 3, Seite 31, **Ischämische Ereignisse**

Danksagung

Mein Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Julinda Mehilli für ihre Unterstützung und die großzügige Bereitstellung meines Themas. Ebenso möchte ich mich bei meinem akademischen Betreuer Dr. med. Nikolaus Sarafoff für die sehr gute Betreuung meiner Dissertation bedanken. Mein weiterer Dank gilt den Sekretärinnen und MTAs der Arbeitsgruppe, die mich während meiner Zeit als Doktorand am Deutschen Herzzentrum München unterstützt und angelernt haben und ebenso allen anderen Ärzten der Arbeitsgruppe und den Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrums München. Es war eine schöne Zeit.

Lebenslauf

Ulrich Sebastian Sonntag

Persönliche Daten Geboren am 8. Februar 1986 in Augsburg

Ausbildung

- 10/2012 – 11/2012 Zweites Staatsexamen Medizin
- 08/2011 – 07/2012 Praktisches Jahr
- 10/2006 – 08/2011 Studium der Humanmedizin an der LMU München mit erfolgreich
bestandenem Ersten Staatsexamen
Weiterführung des klinischen Studienabschnittes an der Technischen
Universität München ab Oktober 2008,
- 07/2005 – 06/2006 Zivildienst in der Anästhesieabteilung der Hessing Klinik Augsburg
- 09/1996 – 06/2005 Gymnasium bei St. Stephan in Augsburg, Abitur 2005

Forschung

- 9/2008 – 12/2012 Doktorarbeit zum Thema „Risiko von Stentthrombosen bei Patienten
mit gleichzeitiger Clopidogrel- und Protonenpumpenhemmertherapie“

Publikation

Nikolaus Sarafoff, MD, Dirk Sibbing, MD, Ulrich Sonntag, MS, Stefanie
Schulz, MD, Robert A. Byrne, MB MRCPI, Julinda Mehilli, MD, Albert
Schömig, MD and Adnan Kastrati, MD
“Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton
pump inhibitors.”

Praktisches Jahr

1. Tertial: Chirurgie - Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München, Prof. Dr. med. H. Friess

- Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum
München, Prof. Dr. med. R. Lange
2. Tertial: Urologie Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der
Technischen Universität München, Prof. Dr. med. J. Gschwend
3. Tertial: Innere
Medizin 1. Medizinische Klinik, Rotkreuzklinikum München, Prof. Dr. med.
T. von Arnim

Famulaturen/Hospitationen

- 03/2011 –
Dermatologie Abteilung für Dermatologie, Gil Medical Center, Gachon University,
Incheon Südkorea, Prof. Dr. med. JooYoung Roh
- 09/2010 – Innere
Medizin Deutsches Herzzentrum München, Klinik für Herz- und
Kreislaufkrankungen, Prof. Dr. med. A. Schömig

- 03/2010 – Praxis Gemeinschaftspraxis Dr. med. J. Fall und Dr. med. A. Weirauch,
Innere Medizin und Allgemeinmedizin, Gersthofen
- 08/2009 – Chirurgie Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der
Technischen Universität München, Prof. Dr. med. H. Friess
- 03/2009 – Innere
Medizin 1. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität
München, Klinikum rechts der Isar, Prof. Dr. med. A. Schömig