

Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. med. M. Quintel)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss der präoperativen Gabe des neuen Thrombozy-
tenaggregationshemmers Ticagrelor auf die peri-und
postoperative Phase bei koronarchirurgischen Patienten mit
Herzlungenmaschine

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Katharina Meyer-Albert, geb. Meyer

aus

Osnabrück

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent: Prof. Dr. med. A. Bräuer

Ko-Referent/in: PD Dr. J. Riggert

Drittreferent/in: Prof. Dr. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.08.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Einfluss der präoperativen Gabe des neuen Thrombozytenaggregationshemmers Ticagrelor auf die peri- und postoperative Phase bei koronarchirurgischen Patienten mit Herzlungenmaschine“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Koronare Herzkrankheit und Akutes Koronarsyndrom	1
1.2 Revaskularisation	3
1.3 Grundlagen des Gerinnungssystems	5
1.3.1 Der Thrombozyt	5
1.3.2 Blutstillung und Blutgerinnung	6
1.3.3 Störungen der Hämostase	10
1.3.4 Hemmung der primären und sekundären Hämostase	10
1.4 Thrombozytenaggregationshemmer	12
1.4.1 Azetylsalizylsäure	12
1.4.2 Clopidogrel	13
1.4.3 Ticagrelor	14
1.4.4 Weitere thrombozytenhemmende Medikamente	15
1.4.5 Unterschiede der verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmer	16
1.5 Duale Thrombozytenaggregationshemmung	17
1.6 Fragestellung der Dissertation	18
2 Material und Methoden	19
2.1 Studienaufbau	19
2.2 Studienpatienten	19
2.2.1 Studienmedikation	19
2.2.2 Einschlusskriterien	21
2.2.3 Ausschlusskriterien	21
2.3 Methoden	22

2.3.1	Präoperative Datensammlung	22
2.3.2	Intraoperatives Setting	24
2.3.3	Postoperativer Ablauf auf der Intensivstation	26
2.4	Statistische Auswertung	27
3	Ergebnisse	29
3.1	Patientencharakteristika und präoperative Laborwerte	29
3.2	Intraoperative Auswertung	32
4	Postoperative Auswertung	33
4.1	Blutverlust und die Behandlung mit Bluttransfusionen und Gerinnungsfaktoren	34
5	Diskussion	36
5.1	Duale Thrombozytenaggregationshemmung bei ACB-Patienten	36
5.2	Diskussion der Patientencharakteristika und der präoperativen Laborparameter	37
5.3	Diskussion der intraoperativen Daten	39
5.4	Diskussion über den postoperativen Verlauf	40
5.5	Diskussion über den Blutverlust und die Behandlung mit Bluttransfusionen und Gerinnungsfaktoren	41
5.6	Schwächen dieser Studie	43
5.7	Stärken dieser Studie	43
6	Zusammenfassung	44
7	Anhang	45
7.1	Tabellen	45
7.2	Abbildungen	45
8	Literaturverzeichnis	46

Abkürzungsverzeichnis

ACB- OP	Aortokoronare Bypass-Operation
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACT	Activated clotting time
ACVB	Aortokoronarer Venen-Bypass
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Angina pectoris
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Azetylsalizylsäure
AT	Antithrombin
BMI	Body-Mass-Index
BMS	<i>Bare-metal-stent</i>
CABG	<i>Coronary artery bypass graft</i> , koronarer Bypass
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Isoenzym der Kreatinkinase vom Myokardtyp
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CPTP	Cyclopentyltriazolopyrimidine
CRP	C-reaktives Protein
CT _{EX}	<i>Clotting time (extrinsic)</i> , synonym: <i>coagulation time</i> , extrinsische Gerinnungszeit

CT _{INT}	<i>Clotting time (intrinsic)</i> , synonym: <i>coagulation time</i> , intrinsische Gerinnungszeit
CYP	Cytochrom P
DAPT	Duale Antiplättchentherapie
DES	<i>Drug-eluting stent</i>
DIC	<i>Disseminated intravascular coagulation</i> , disseminierte intravasale Gerinnung
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European society of cardiology
EURO- Score	European-system for cardiac operative risk evaluation
GP	Glykoprotein
HLM	Herzlungenmaschine
INR	<i>International normalized ratio</i>
IABP	<i>intra-aortic balloon pump</i> , intraaortale Ballonpumpe
IST	Intensivstation
IU	<i>International unit</i> , internationale Einheit
KDIGO	<i>Kidney disease improving global outcomes</i> , Leitlinie zum akuten Nierenversagens
KHK	Koronare Herzkrankheit
MCF _{EX}	<i>Maximum clot firmness of EXTEM</i> , maximale Gerinnungsfestigkeit des extrinsischen Weges
MCF _{FIB}	<i>Maximum clot firmness of FIBTEM</i> , maximale Gerinnungsfestigkeit, unterscheidet zwischen plasmatischem Anteil und thrombozytärem Anteil der Gerinnung
MCH	<i>Mean corpuscular hemoglobin</i> , mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt

MCHC	<i>Mean corpuscular hemoglobin concentration</i> , mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	<i>Mean corpuscular volume</i> , mittleres korpuskuläres Volumen
NSTEMI	Nicht- ST- Strecken- Elevations-Myokardinfarkt
O ₂	Sauerstoff
PCC	<i>Prothrombin complex concentrate</i> , Prothrombin-Komplex-Konzentrat
PCI	Perkutane Koronarintervention
PGG ₂	Prostaglandin G ₂
PGH ₂	Prostaglandin H ₂
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ ; Synonym: Prostazyklin
PLATO	Platelet inhibition and patient outcomes
SOP	Standard Operationsprozedur
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TRALI	<i>Transfusion-related acute lung injury</i> , Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
TXA ₂	Thromboxan A ₂
vWF	Von Willebrand-Faktor

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit und Akutes Koronarsyndrom

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die häufigste Todesursache in den Industrienationen (Murray und Lopez 1997). Sie ist eine Erkrankung der Herzkranzgefäße, die mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert ist, wobei Männer eine höhere Rate an koronaren Ereignissen (Myokardinfarkt) aufweisen als Frauen. Die Letalität der koronaren Herzkrankheit beträgt jedoch bei Frauen 51 % und bei Männern 49 % (NVL 2014). Die Ursache der KHK ist die Arteriosklerose. Hierbei kommt es zu Plaqueablagerungen in der Gefäßwand und damit zu einer Einengung des Gefäßquerschnittes. Die Folge ist eine Beeinträchtigung der myokardialen Durchblutung. Kommt es zu einer Plaqueruptur in der Koronararterie, entsteht in den meisten Fällen eine Koronarthrombose mit anschließender distaler Embolisation, die ursächlich für einen Myokardinfarkt ist (Hamm et al. 2011). Zu den wichtigsten Risikofaktoren, die eine Arteriosklerose begünstigen, zählen Alter, männliches Geschlecht, genetische Prädisposition, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Adipositas, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Rauchen und psychosoziale Faktoren (Hinterseer und Knez 2010). Typische klinische Zeichen einer myokardialen Ischämie sind der retrosternale Schmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, Schulter oder Kiefergelenk, welche möglicherweise begleitet werden von vegetativen Beschwerden wie Dyspnoe, Bauchschmerzen, Erbrechen oder Synkope. Diese vegetativen Begleitsymptome, die gleichzeitig Leitsymptome anderer Erkrankungen sind, treten gehäuft bei Patienten > 75 Jahren, Frauen, Diabetikern, Patienten mit chronischem Nierenversagen oder Demenz auf und können somit einen akuten Myokardinfarkt maskieren (Hamm et al. 2011). In den Frühstadien der Erkrankung sind häufig noch keine klinischen Symptome zu erkennen, obwohl bereits Lipideinlagerungen und Störungen der endothelialen Funktionen innerhalb der Gefäßwand nachweisbar sind. Erst im fortgeschrittenen Stadium, dem akuten Koronarsyndrom (ACS), entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel, welches zu dem klinischen Leitsymptom der Angina pectoris (AP / Brustenge) führt (NVL 2014). Die Einteilung des ACS erfolgt in instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) und ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) mittels Elektrokardiogramm (EKG) und Herzenzymnachweis (Hamm et al. 2011).

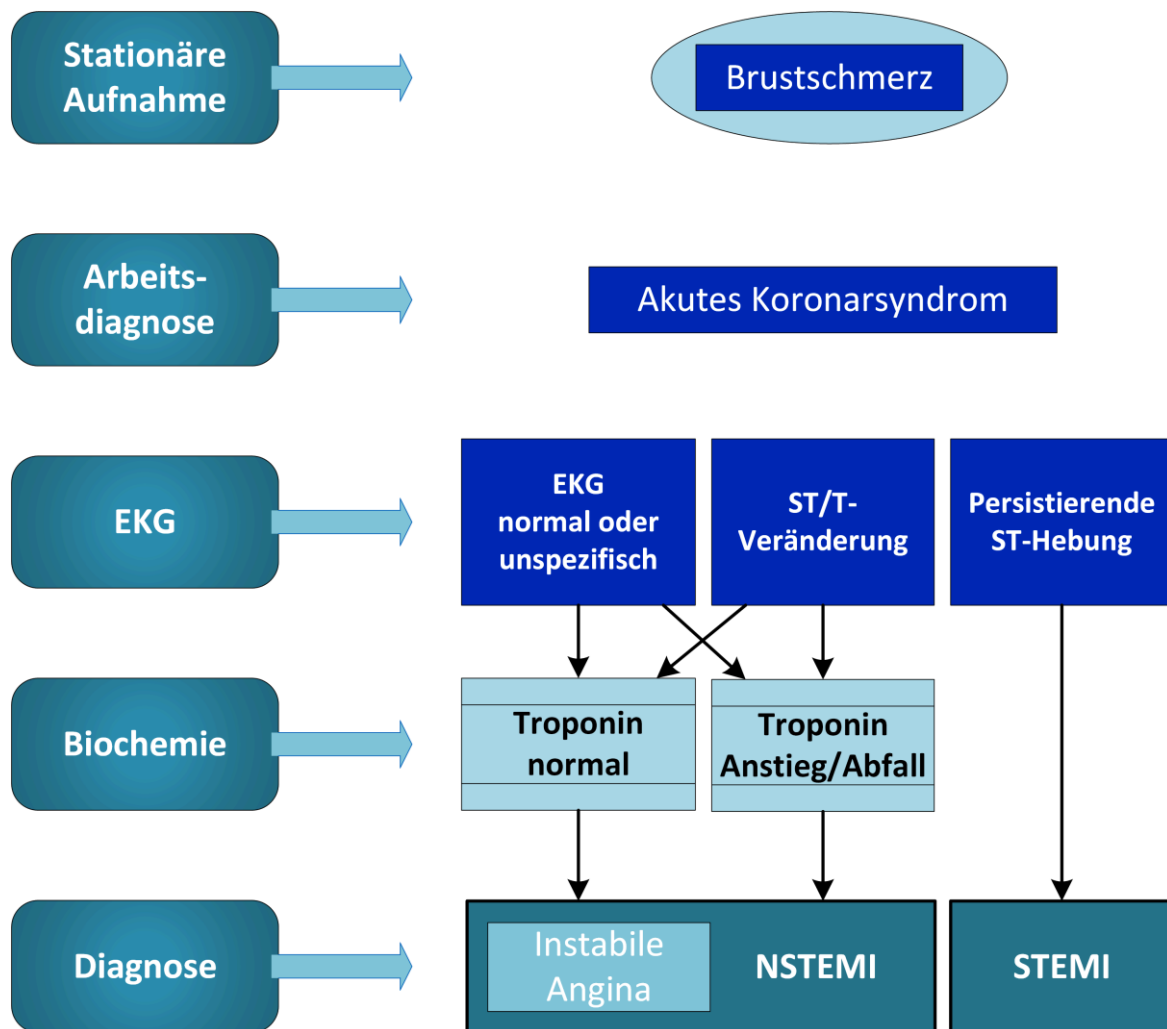


Abbildung 1: Einteilung des akuten Koronarsyndroms (Modifiziert nach Achenbach et al. 2012). EKG = Elektrokardiogramm; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt; STEMI = ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt

Wenn im 12-Kanal-EKG in mindestens zwei benachbarten Ableitungen eine signifikante ST-Hebung zu beobachten ist, liegt definitionsgemäß ein STEMI vor. Die beschriebene ST-Hebung deutet auf einen akuten Verschluss der Herzkranzgefäße hin. In diesem Falle ist eine schnelle therapeutische Reperfusion mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) innerhalb der ersten 60 - 90 Minuten anzustreben. Falls in dieser Zeit eine sichere PCI nicht gewährleistet werden kann, ist eine systemische Lysetherapie die Therapie der Wahl. Bei Patienten, bei welchen in der Koronarangiographie eine 3-Gefäß-KHK festgestellt wird, ist die Aortokoronare Bypass (ACB)-Operation der therapeutische Goldstandard. Patienten, die keine ST-Hebung oder abnorme ST-Varianten im EKG aufweisen, sollten

einer konsequenten Überwachung unterliegen, um einen möglichen Myokardinfarkt nicht zu übersehen. Dieses erfolgt über eine Beobachtung verschiedener kardialer Marker (Troponin, Kreatinkinase (CK) und Isoenzym der Kreatinkinase vom Myokardtyp (CK-MB)) im Blut über mehrere Stunden nach dem Ereignis, welche auf eine Myokardschädigung hindeuten. Das spezifische Troponin ist - neben dem EKG - der sensitivste Marker, um eine Ischämie zu diagnostizieren. Wird bei unauffälligem EKG im zeitlichen Verlauf ein Anstieg der Troponinwerte im Blut beobachtet, handelt es sich um einen NSTEMI. Liegt im EKG keine ST-Strecken-Hebung vor und sind auch die Troponinwerte im Normalbereich, handelt es sich um eine instabile Angina pectoris (Hamm et al. 2011). Langzeitstudien zeigen, dass die Mortalität bei NSTEMI-Patienten höher ist als die der STEMI-Patienten (Terkelsen et al. 2005).

Zur medikamentösen Langzeitbehandlung der koronaren Herzkrankheit werden anti-ischämische Medikamente eingesetzt, wie z. B. Beta-Blocker, die über eine Verminderung der Kontraktilität und Herzfrequenz den Sauerstoffbedarf der Herzmuskelzellen vermindern. Daneben werden auch vasodilatatorische Substanzen wie Nitrate oder Kalziumkanalblocker zur symptomatischen Behandlung des ACS eingesetzt. Eine Reduktion der körpereigenen Cholesterinproduktion durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase mittels Statinen soll die Lipidablagerung in den Koronaren reduzieren. Zur Prophylaxe eines Myokardinfarktes mit thrombembolischen Komplikationen bei Patienten mit ACS spielen Thrombozytenaggregationshemmer eine entscheidende Rolle, welche noch einmal in Kapitel 1.4 genauer erläutert werden. Bei weiterhin bestehender Ischämiesymptomatik sollte eine Revaskularisationstherapie (PCI oder ACB-Operation) angestrebt werden (Hamm et al. 2011).

1.2 Revaskularisation

Das Ziel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist eine Verbesserung der Beschwerden und eine Verbesserung der Prognose durch Senkung von Mortalität und Morbidität. Therapeutische Maßnahmen umfassen eine medikamentöse Therapie sowie eine Revaskularisation der betroffenen Herzkranzgefäße. Eine Revaskularisation kann durch eine perkutane Koronarintervention oder durch eine ACB-Operation erfolgen. Bei einer KHK, deren Symptome mit alleiniger medikamentöser Therapie nicht in den Griff zu bekommen sind, kann die Revaskularisationstherapie eine deutliche Linderung der AP-Symptomatik

herbeiführen. Aufgrund der geringeren Invasivität ist in diesem Fall die PCI die Therapie der ersten Wahl. Bei Vorliegen einer signifikanten Stenose des linken Hauptstammes oder bei bestehender 3-Gefäß-KHK zeigt die *Synergy between PCI with taxus and Cardiac Surgery* (SYNTAX)-Studie, dass die ACB-Operation einer Katheterintervention überlegen ist (Seyfarth et al. 2008, Mohr et al. 2013). Bei Inoperabilität oder bei Ablehnung dieses Eingriffes wird dagegen die Durchführung einer PCI empfohlen. Eine Inoperabilität kann aufgrund schwerer Begleiterkrankungen sowie bei einer diffusen Arteriosklerose bestehen. Beide Revaskularisationsmethoden verbessern die Lebensqualität der Patienten durch eine Reduktion der AP-Symptomatik. Eine Prognoseverbesserung im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie ist jedoch nicht belegt (NVL 2014).

Bei dem klassischen Operationsverfahren der ACB-Operation erfolgt eine Eröffnung des Thorax über eine Sternotomie mit anschließendem Stilllegen des Herzens durch Injektion einer kardioplegen Lösung. Der Blutkreislauf sowie die Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes werden während der Operation von einer Herzlungenmaschine (HLM) übernommen, die über großvolumige Kanülen mit der Aorta ascendens und dem rechten Vorhof mit dem Kreislauf verbunden ist. Die Überbrückung der Koronarstenose erfolgt in der Regel unter Verwendung der *Arteria thoracica interna* oder durch einen aortokoronaren Venen-Bypass (ACVB), seltener durch Einsatz der *Arteria radialis* oder der *Arteria gastroepiploica* (Herold 2015).

Bei der Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention wird üblicherweise der Zugangsweg über die *Arteria femoralis* gewählt, aber auch die *Arteria brachialis* oder die *Arteria radialis* stellen mögliche Zugangswege dar. Über einen Führungsdraht wird der thrombotische Verschluss passiert und mit einer anschließenden Ballondilatation und Stent-Implantation der Blutfluss wiederhergestellt (Hinterseer und Knez 2010). Ziel einer Stent-Implantation ist es, den akuten Verschluss zu beseitigen und die Gefäßdurchgängigkeit zu erhalten. Um diese dauerhaft zu gewährleisten, ist eine anschließende Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern obligat (Uren und Chronos 1996). Darauf wird in Kapitel 1.4 noch einmal konkreter eingegangen. Bei der Stent-Implantation werden *drug-eluting-stents* (DES) von den *bare-metal-stents* (BMS) unterschieden. Der BMS ist ein kleines, dehnbares Metallgitterröhrchen, welches seit den frühen 90er Jahren zur Revaskularisationstherapie bei signifikanter Koronarstenose eingesetzt wird. Damit konnten diese wirksam beseitigt werden, und das Verfahren stellt eine minimalinvasive Alternative zur

kardiochirurgischen Bypassoperation dar. Bei der Implantation von BMS wurden jedoch nicht selten Restenosen beobachtet. Alternativ sind seit 2002 die DES in Europa erhältlich und werden inzwischen zu 90 % verwendet (Olivari et al. 2012). Die DES sind mit immunsuppressiven, antiproliferativen Substanzen (z. B. Sirolimus) beschichtet, verhindern somit eine Proliferation der Gefäßintima und reduzieren dadurch die Restenosierungsrate. Im Vergleich zu den unbeschichteten BMS zeigt sich bei den DES jedoch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Dieses wird durch die verzögerte Endothelialisierung beim DES verursacht, welches mit einem erhöhten Risiko späterer Stentthrombosen einhergeht. In den aktuellen Leitlinien wird daher empfohlen, nach einer DES-Implantation bei KHK für 6 Monate und nach einer BMS-Implantation für nur einen Monat eine duale Antiplättchentherapie (DAPT) einzunehmen. Wurde der Stent im Rahmen eines ACS platziert, so soll die DAPT für 12 Monate genommen werden (Achenbach et al. 2012). Unter einer DAPT versteht man eine Kombination aus einem P2Y₁₂-ADP-Rezeptorblocker plus Acetylsalizylsäure (ASS), einem Cyclooxygenase (COX)-1 Hemmer, zur Vorbeugung erneuter Gefäßverschlüsse. An dieser Stelle wird die DAPT aus Gründen der Vollständigkeit erwähnt (genauere Erläuterungen stehen unter 1.5).

1.3 Grundlagen des Gerinnungssystems

Um den Wirkmechanismus der verschiedenen gerinnungshemmenden Medikamente zu verstehen, ist es sinnvoll, zunächst einmal die zellulären Bestandteile des Gerinnungssystems und deren Funktionsweise genauer zu beleuchten.

1.3.1 Der Thrombozyt

Der Thrombozyt als zellulärer Bestandteil der Hämostase spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung eines Blutgerinnsels und steht somit auch im Fokus bei der Entstehung des Gefäßverschlusses beim akuten Koronarsyndrom. Aus diesem Zusammenhang erklärt sich die enorme Bedeutung einer Thrombozytenaggregationshemmung zur Vorbeugung und Behandlung thrombotischer Ereignisse in den Herzkranzgefäßen. 1865 wurden die Thrombozyten erstmals durch den Anatom Maximilian Johann Sigismund Schultze beschrieben (Max Schultze). Thrombozyten sind flache, scheibenartige, kernlose Zellen mit einem Längsdurchmesser von 1 - 4 μm und einer Dicke von 0,5 - 0,75 μm . Somit sind sie die kleinsten korpuskulären Bestandteile unseres Blutes. Die Bildung der Blutplättchen

erfolgt im Knochenmark durch die Abschnürung von Megakaryozyten. Diese Entwicklung wird durch das Hormon Thrombopoetin reguliert (George 2000). Die Überlebensdauer dieser Zellen beträgt circa 5 - 11 Tage. Abgebaut werden sie in der Milz, Leber und Lunge. Das Blut eines gesunden Erwachsenen enthält etwa 150.000 - 400.000 Blutplättchen pro μl (Jelkmann 2010).

Der histologische Aufbau eines Thrombozyten zeigt ein zentrales Granulomer und ein peripheres Hyalomer. Das Hyalomer enthält kontraktile Mikrofilamente wie Aktin, Myosin und Tropomyosin, während das Granulomer Lysosomen dichte Granula (enthalten Kalzium, Serotonin und Adenosindiphosphat (ADP)) und alpha-Granula (mit von-Willebrand-Faktor (vWF), Fibronektin, Blutplättchen-Wachstumsfaktor) beinhaltet. Außerdem weisen Blutplättchen ein tubuläres Membransystem auf, das mit der Oberfläche in Verbindung steht und über welches Sekretionsprodukte abgegeben werden. Ein zweites Tubulussystem spielt durch die Konzentrierung von Kalzium-Ionen bei der Steuerung der Kontraktilität der Thrombozyten eine Rolle (Welsch 2006).

Thrombozyten spielen während der Hämostase und bei thrombotischen Ereignissen als zellulärer Bestandteil des Gerinnungssystems eine entscheidende Rolle. Die genaue Funktion während der primären und sekundären Hämostase wird im Folgenden detailliert dargestellt.

1.3.2 Blutstillung und Blutgerinnung

1.3.2.1 Primäre Hämostase

Kommt es zu einer Verletzung mit Blutung, wird diese in der Regel nach 1 - 4 Minuten gestoppt. Verantwortlich dafür sind eine Vasokonstriktion der dort beteiligten Gefäße und die Bildung eines Thrombozytenpfropfes. Die Entwicklung des Blutplättchenpfropfes an einer verletzten Gefäßwand erfolgt zunächst durch die Haftung der Thrombozyten an den Bindegewebsfasern (Kollagen) der Wundränder, die so genannte Thrombozytenadhäsion. Dieser Mechanismus wird durch den von-Willebrand-Faktor (vWF) ermöglicht, indem es durch den vWF-Rezeptor Glykoprotein Ib/IX zu Brückenbildungen zwischen dem Kollagen und den Blutplättchen kommt. Der vWF ist ein Glykoprotein, das sich sowohl in den Endothelzellen als auch in den Thrombozyten befindet. Ebenfalls ist es im Blutplasma enthalten, in welchem es unter anderem an den Gerinnungsfaktor VIII bindet. Bei der Ad-

häsion kommt es zu einer Konformationsänderung der Thrombozyten; diese werden kugelig und bilden Fortsätze aus. Durch die Freisetzung von Kalzium-Ionen aus den Granula der Thrombozyten kommt es zur Aktivierung der Aktin-/Myosinfilamente, wodurch die Verformung bewirkt wird. Des Weiteren spielen subendotheliale Matrixproteine (Fibronektin, Laminin) eine Rolle, die sich an die Rezeptoren der Thrombozyten binden. Im Anschluss an die Adhäsion folgt die Thrombozytenaggregation. Durch die Freisetzung von ADP aus den Thrombozyten wird eine Konformationsänderung am Glykoprotein IIb-/IIIa-Rezeptor der Blutplättchenmembran bewirkt. Danach erfolgt über Fibrinogen die Verknüpfung mehrerer Thrombozyten. Zu den wichtigen Stimulanzen der Aggregation zählen ADP, Thrombin und Thromboxan A₂ (TXA₂). Gleichzeitig stellen diese Stimulanzen zentrale Ansatzpunkte für eine medikamentöse Beeinflussung dar. ADP und Thrombin sorgen gemeinsam für eine Kalzium-Freisetzung aus den Granula der Thrombozyten. Es kommt zur Aktivierung der Phospholipase A₂ und zur Freisetzung der Arachidonsäure. Durch die Enzyme Cyclooxygenase und Thromboxan-Synthase entstehen Endoperoxide (Prostaglandin G₂ (PGG₂) und Prostaglandin H₂ (PGH₂) und Thromboxan A₂. Diese induzieren eine Verformung und Aggregation weiterer Thrombozyten. Schließlich kommt es zur Bildung eines *weißen Thrombus* (Jelkmann 2010).

1.3.2.2 Sekundäre Hämostase

Bei der sekundären Hämostase entsteht der sogenannte *rote Thrombus*, der dafür sorgt, dass das Gefäß endgültig verschlossen wird. Hierfür ist das plasmatische Gerinnungssystem notwendig, welches von unterschiedlichen Enzymen und Cofaktoren begleitet wird. Es handelt sich meist um proteolytische Enzyme, die aus ihrem inaktiven Zustand in eine aktivierte Form umgewandelt werden müssen. Die aktivierte Form wird dann mit dem Zusatz *a* gekennzeichnet. Nach dem aktuellen zellbasierten Gerinnungsmodell, welches die pathophysiologischen Prozesse verschiedenster Gerinnungsstörungen am besten erklärt, spielt die Unterscheidung zwischen extrinsischer und intrinsischer Gerinnung keine Rolle mehr. An der Gerinnung sind hauptsächlich die Zelloberflächen verschiedener Zelltypen (aktivierter Thrombozyt, Endothelzelle, Monozyt, Fibroblast, Subendothelzelle) beteiligt, welche somit eine zentrale Rolle bei der Gerinnungskontrolle spielen. Die Gerinnung besteht aus drei ineinander übergehenden Schritten, der Initiationsphase, der Amplifikationsphase und der Propagationsphase. Bei der kontinuierlich ablaufenden Initi-

ationsphase verlassen Faktor VII, Faktor X und Prothrombin die Blutbahn und treten mit dem subendothelialen Gewebe in Kontakt, bei der Faktor VII durch den Tissue-Faktor in seine aktive Form (Faktor VIIa) umgewandelt wird. Ein Komplex aus Faktor VIIa und Tissue-Faktor aktiviert nun die Faktoren V, IX sowie Faktor X, so dass diese in ihre aktiven Formen (Faktor Va, Faktor IXa, Faktor Xa) übergehen. Anschließend findet die Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa) statt, welches durch einen Komplex aus Faktor Va und Xa getriggert wird. Aufgrund der geringen Molekülgröße von Faktor VII, Faktor X sowie Prothrombin finden diese Prozesse auch bei gesundem Gefäßstatus in geringem Ausmaß statt. Kommt es zu einem Endotheldefekt oder zu entzündlichen Prozessen, so kommen auch größere Moleküle wie Thrombozyten und Plasma mit dem Tissue-Faktor des subendothelialen Gewebes und dem zuvor in geringen Mengen gebildeten Thrombin in Kontakt. In der nun ablaufenden Amplifikationsphase kommt es zu einer Aktivierung der Thrombozyten und der Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX durch das Enzym Thrombin. Jetzt beginnt die Propagationsphase, in welcher der aktivierte Thrombozyt mit den auf seiner Zelloberfläche befindlichen Faktor Va-/Faktor Xa-Komplex dafür sorgt, dass weiteres Prothrombin zu Thrombin umgewandelt wird, so dass es zu einem sogenannten *Thrombinburst* kommt. Dieses in großen Mengen gebildete Thrombin spaltet das Fibrinogen zu Fibrin. Die gebildeten Fibrinpolymere lagern sich aneinander und es entsteht ein *roter Thrombus*, der dafür sorgt, dass das Gefäß endgültig verschlossen ist (Hoffman 2003).

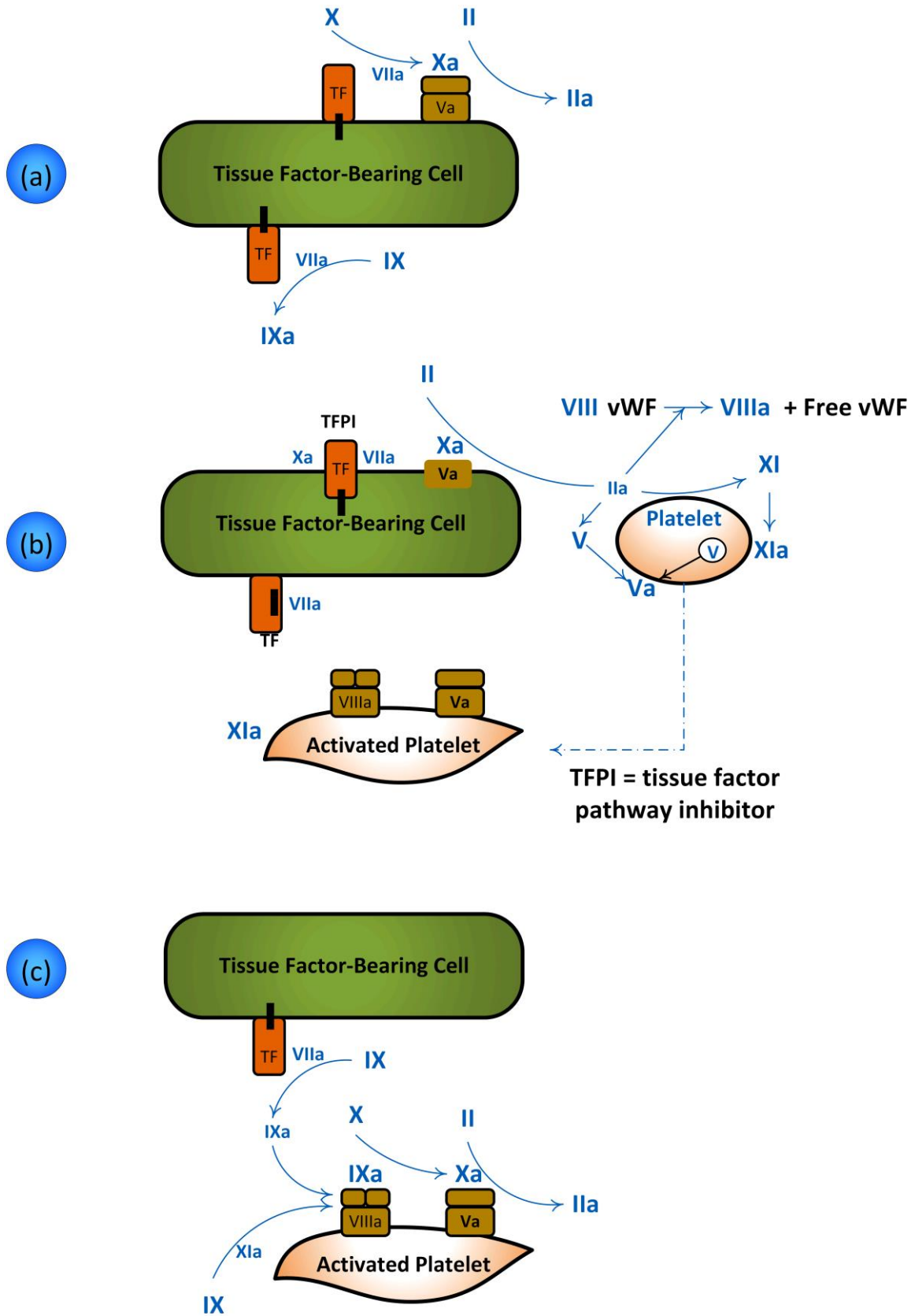


Abbildung 2: Zellbasiertes Gerinnungsmodell; a) Initiationsphase; b) Amplifikationsphase; c) Propagationsphase (Modifiziert nach Hoffman 2003).

1.3.3 Störungen der Hämostase

Bei einem Mangel an Blutplättchen unter $140.000/\mu\text{l}$ spricht man von einer Thrombozytopenie. Die Folge ist eine verlängerte Blutungszeit und somit eine Störung der primären Hämostase. Ursächlich für eine Thrombozytopenie können Bildungsstörungen im Knochenmark (Verminderung der Thrombozytopoese oder Reifungsstörungen durch einen Thrombopoetinmangel) oder ein gesteigerter Verbrauch (z. B. disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)) sein. Des Weiteren kann ein Hypersplenismus eine Thrombozytopenie verursachen, da hierbei ein vermehrter Abbau der Thrombozyten stattfindet. Klinisch äußert sich eine Thrombozytopenie meist in petechialen Einblutungen. Solange jedoch die Zahl funktionstüchtiger Thrombozyten $> 30.000/\mu\text{l}$ liegt, besteht in der Regel keine Blutungsgefahr (Herold 2015). Eine Ausnahme stellen größere operative Eingriffe dar, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt, wie es z. B. in der Kardio- oder Neurochirurgie häufig der Fall ist. In diesen Fällen sollte die Thrombozytenzahl über $50.000/\mu\text{l}$ liegen (Turinsky und Steuernagel 2011). Neben einer verminderten Anzahl an Thrombozyten kann es auch zu Störungen der Plättchenfunktion kommen. Dabei wird zwischen angeborenen Störungen (z. B. Aggregationsstörungen bei GPIIb/IIIa-Rezeptordefekt) und erworbenen Störungen (z. B. Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern) unterschieden. Klinisch besteht hier eine verlängerte Blutungszeit bei normaler Plättchenzahl (Herold 2015).

1.3.4 Hemmung der primären und sekundären Hämostase

Zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen ist eine medikamentöse Hemmung der Thrombozyten essentiell, um einer möglichen Thrombose und somit einem Verschluss der Herzkranzgefäße vorzubeugen (George 2000). Prinzipiell gibt es unterschiedliche Medikamente, die jeweils den Ablauf der primären Hämostase oder der sekundären Hämostase beeinflussen können.

Eine Inhibierung der primären Hämostase kann durch verschiedene Wirkmechanismen unterschiedlicher Medikamente erfolgen. Eine Möglichkeit ist die Inhibierung der COX-1 durch Azetylsalizylsäure (ASS), wodurch die Thromboxansynthese (Bildung von Thromboxan- A_2) in den Thrombozyten irreversibel gestört wird und die Plättchenaggregation stagniert (Jelkmann 2010). Eine weitere Möglichkeit ist die Hemmung der Thrombozy-

tenaggregation durch ADP-Rezeptorantagonisten am ADP-Rezeptor. Es gibt verschiedene Polymorphismen des oben genannten Rezeptors, wobei der P2Y₁₂-ADP-Rezeptor eine zentrale Rolle für die Thrombozytenaggregation spielt und somit von großer Bedeutung für die Behandlung und Prävention der Arteriosklerose ist (Storey et al. 2000, Hechler et al. 1998). Eine Hemmung dieses P2Y₁₂-ADP-Rezeptors kann durch die Gruppe der Thienopyridine (z. B. Clopidogrel) oder Cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP) (z. B. Ticagrelor) erfolgen. Die antithrombozytäre Wirkung erfolgt hier durch eine Blockade des aggregationsfördernden ADPs (Ufer 2010).

Sowohl die Hemmung des TXA₂ als auch die Blockierung am P2Y₁₂-ADP-Rezeptor unterbrechen verschiedene Verstärkermechanismen, die für eine Thrombozytenaktivierung bzw. für die Thrombozytenaggregation erforderlich sind (Scharf 2008).

Weitere mögliche Hemmstoffe sind Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, die die Fibrinogenbindung an diesem Rezeptor verhindern oder Phosphodiesterasehemmer, die durch eine Inhibierung der Phosphodiesterase, welche sich unter anderem im Zytoplasma der Thrombozyten befindet, ebenfalls zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation führen (Ufer 2010).

Eine Hemmung der sekundären Hämostase kann durch eine Gabe von Heparin, Vitamin-K-Antagonisten, Thrombininhibitoren oder Faktor-X-Hemmstoffe erreicht werden (Ufer 2010). Da die sekundäre Hämostase keinerlei Relevanz für die vorliegende Arbeit hat, wird sie an dieser Stelle nur aus Gründen der Vollständigkeit erwähnt, ohne im weiteren Verlauf näher darauf einzugehen.

Im Folgenden wird genauer auf die Medikamente ASS, Clopidogrel und Ticagrelor eingegangen, da diese eine zentrale Rolle in der vorliegenden Dissertation einnehmen.

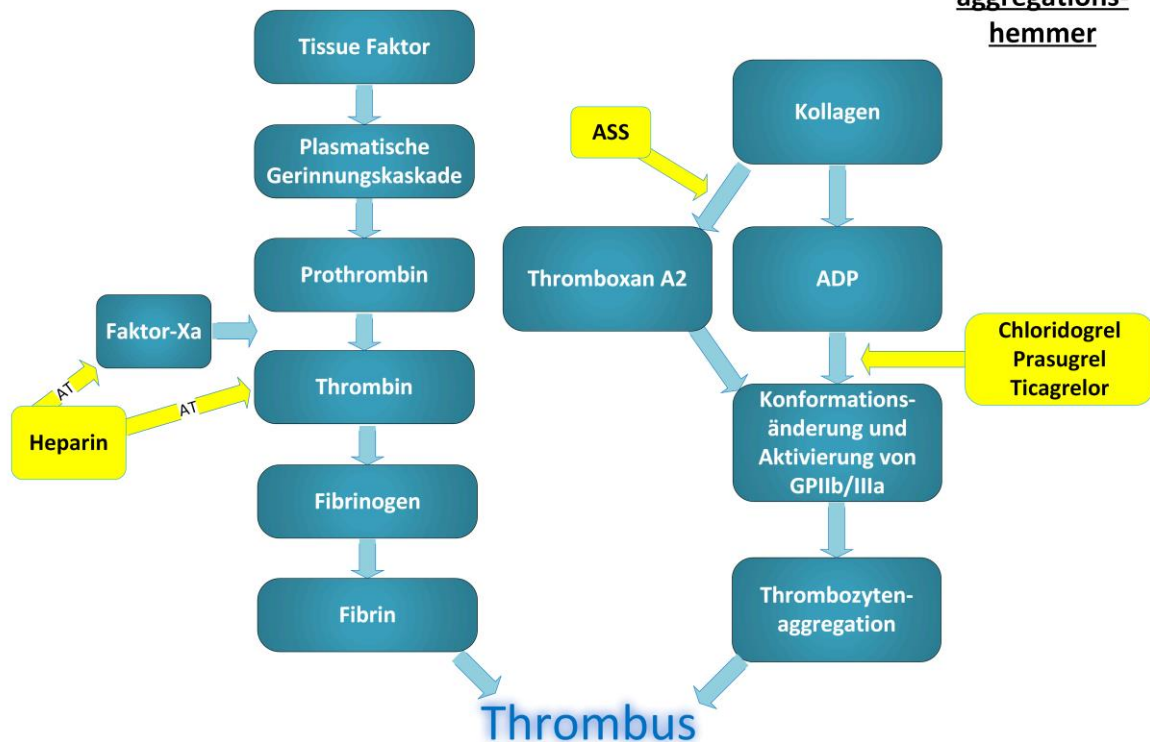
Antikoagulation**Thrombozyten-
aggregations-
hemmer**

Abbildung 3: Angriffspunkte der Gerinnungshemmer (Modifiziert nach Hamm et al. 2011) AT = Antithrombin, GP = Glykoprotein, ASS = Azetylsalizylsäure

1.4 Thrombozytenaggregationshemmer

1.4.1 Azetylsalizylsäure

Die Azetylsalizylsäure (ASS, Aspirin[®]) wurde 1897 von dem Chemiker Felix Hoffmann erstmals in reiner Form synthetisiert. 1899 wurde es unter dem Namen *Aspirin* von der Firma Bayer eingeführt (Rinsema 1999). Azetylsalizylsäure spielt eine zentrale Rolle in der Prävention thrombembolischer Komplikationen bei koronarer Herzerkrankung (Mutschler et al. 2008). Nach oraler Einnahme wird ASS im oberen Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Die Aufgabe von ASS ist es, den ersten Schritt der Prostaglandinsynthese über eine Hemmung der COX zu inhibieren. Somit wird die Bildung von Arachidonsäure zu PGG₂ blockiert, und auch die weitere Umwandlung zu PGH₂ und TXA₂ stagniert. Die Cyclooxygenase gibt es in zwei Isoformen, die COX-1 und die COX-2. Durch eine Acetylierung eines Serinrestes an Position 529 kommt es zu einer irreversiblen Inaktivierung der

Cyclooxygenase-1, während die Hemmung der COX-2 durch eine Acetylierung eines Serinrestes an Position 516 erfolgt. In den Thrombozyten sorgt ASS für eine permanente, irreversible Plättcheninaktivierung durch eine Hemmung der Cyclooxygenase-1 und der daraus folgenden Verminderung der Thromboxansynthese und TXA₂-Bildung, die während der Blutgerinnung für die Plättchenaggregation und Vasokonstriktion notwendig sind. Erst in der nächsten Generation neu gebildeter Thrombozyten existiert eine aktive COX, da die kernlosen Thrombozyten keine Proteinbiosynthese betreiben und somit die inaktivierte COX nicht erneuern können. In der Endothelzelle hat die COX-2 die Aufgabe, die Prostazyklinsynthese positiv zu beeinflussen und fördert somit die Bildung von Prostazyklin (PGI₂), der Gegenspieler von TXA₂. PGI₂ wirkt vasodilatierend und hemmt die Thrombozytenaggregation. Für die Suppression der Biosynthese von TXA₂ reichen tägliche ASS-Einnahmen von 30 mg aus, während zur Inhibition der Prostaglandinsynthesen höhere Dosen (> 500 mg) notwendig sind (Hall und Mazer 2011, Deutzmann 2008). Es ist bekannt, dass nach ASS-Pausierung etwa 12 – 14 Tage benötigt werden, um wieder eine normale Thrombozytenaktivität zu erhalten. Dieses hängt mit der Lebensdauer der Thrombozyten zusammen, da diese erst nach spätestens 11 Tagen in der Milz abgebaut werden (Badreldin et al. 2010). Aufgrund der schwachen thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung durch ASS und dadurch, dass eine Erhöhung der Dosis keine verstärkte Thrombozytenhemmung bewirken würde, suchte die Medizin nach pharmakologischen Alternativen, um eine adäquate antithrombotische Prophylaxe zu gewährleisten.

1.4.2 Clopidogrel

Clopidogrel (Plavix[®], Iscover[®]), ein Thienopyridinderivat, bindet irreversibel am P2Y₁₂-ADP-Rezeptor der Thrombozyten und inhibiert somit die ADP-vermittelte Plättchenaktivierung und –aggregation (Savi et al. 2000, Herbert und Savi 2003). Schon sehr lange wird Clopidogrel als *Goldstandard*-P2Y₁₂-ADP-Rezeptor-Inhibitor bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom empfohlen (Mahla et al. 2012). Gleichzeitig zählt es zu den ältesten Medikamenten in dieser Gruppe (Hamm et al. 2011). Clopidogrel wird nach oraler Einnahme von seiner inaktiven Form als Prodrug in einen aktiven Metaboliten umgewandelt. Dieses geschieht zuerst im Darm, wo es durch Esterasen gespalten und aufgenommen wird (Lins et al. 1999, Caplain et al. 1999); die weiteren Metabolisierungsschritte erfolgen in der Leber. Die Umwandlung von Clopidogrel in seinen aktiven Metaboliten wird durch

zwei oxidative Schritte bestimmt. Zuerst entsteht Cytochrom P450-abhängig die Formation von Clopidogrel in 2-Oxo-Clopidogrel durch Monooxygenasen, anschließend die Umwandlung in seinen aktiven Metaboliten durch Hydroxylasen (Savi et al. 2000). Die hepatischen Zwischenschritte sind CYP-abhängig. Während im ersten Schritt CYP2C19, CYP1A2 und CYP2B6 eine Rolle spielen, sind es im darauffolgenden Schritt CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6 und CYP2C19 (Kazui et al. 2010). Allerdings wird die Wichtigkeit dieser Enzyme in der Literatur weiter diskutiert (Sandkuhl et al. 2010). Nach stattgefundener Aktivierung bindet das Clopidogrel-derivat mit seiner Thiol-Gruppe an ein freies Cystein am P2Y₁₂-ADP-Rezeptor der Thrombozyten und blockiert diesen irreversibel (Savi et al. 2000). Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts kann eine Plättchenhemmung erst nach 4 – 5 Stunden erreicht werden. Auch die Bioverfügbarkeit ist mit 20 % sehr niedrig (Mahla et al. 2012). Dadurch, dass etwa 85 % des Clopidogrels inaktiviert und anschließend eliminiert werden, können nur circa 15 % pharmakodynamische Wirkungen besitzen (Damman et al. 2012). Neben der ohnehin schon niedrigen Bioverfügbarkeit beeinträchtigen auch genetische Polymorphismen, Medikamenteninteraktionen oder andere Faktoren wie Diabetes mellitus oder Nierenversagen die Wirksamkeit von Clopidogrel. Etwa 20 – 40 % der Patienten sind sogenannte *nonresponder* oder *poorresponder* und sprechen deshalb gar nicht bzw. kaum auf eine Clopidogreltherapie an, oder sie weisen eine Clopidogrelresistenz auf (Mahla et al. 2012, Brandt et al. 2007, Geisler et al. 2008). Eine einmalige Aufsättigungsdosis von 600 mg und eine tägliche Erhaltungsdosis von 75 mg stellt eine optimale Therapie zur Vermeidung thrombembolischer Ereignisse dar (Ferraris et al. 2012). Die Elimination von Clopidogrel erfolgt über die Faeces oder den Urin (Lins et al. 1999).

1.4.3 Ticagrelor

Ticagrelor (Brilique[®]), ein ADP-Rezeptorantagonist, gehört zu der Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidinen und ist ein Nukleosidanalogen mit struktureller Adenosinähnlichkeit (Schrör 2012). Wie auch die anderen ADP-Rezeptorantagonisten gehört Ticagrelor zu den neuen Thrombozytenaggregationshemmern, die das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen verhindern sollen (Damman et al. 2012, Mahla et al. 2012). Ticagrelor ist seit 2010 in Europa zugelassen (Fachinformation Brilique[™] 90 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2011. Astra Zeneca GmbH, Wedel. Zulassungsnummer: EU/1/10655). Nach entera-

ler Resorption, ohne eine hepatische metabolische Aktivierung, kommt es zu einer nicht-kompetitiven, reversiblen Bindung direkt am P2Y₁₂-ADP-Rezeptor. Dadurch setzt die Wirkung bereits 30 Minuten nach oraler Einnahme ein und entfaltet ihr Maximum nach maximal 2 – 4 Stunden (circa 70 – 80 % Plättchenhemmung; Damman et al. 2012, Mahla et al. 2012). Ticagrelor gilt als erstes Medikament mit reversibler Bindung am P2Y₁₂-ADP-Rezeptor (Huang et al. 2010). Aufgrund eines enzymatischen Abbaus von Ticagrelor erfolgt ein Teil der Medikamentenwirkung CYP3A4-abhängig durch einen noch unbekannt aktiven Metaboliten. Vermutungen zufolge handelt es sich hierbei um einen allosterischen Effekt einer benachbarten Bindungsstelle des P2Y₁₂-ADP-Rezeptors (Giezen et al. 2009, Damman et al. 2012, Wallentin 2009). Nach einer einmaligen Aufsättigungsdosis von 180 mg wird das Medikament zur weiteren Aufrechterhaltung der Wirkung zweimal täglich à 90 mg eingenommen. Die Halbwertszeit liegt ungefähr zwischen 6 – 13 Stunden, der des aktiven Metaboliten bei 11 Stunden (Damman et al. 2012, Mahla et al. 2012, Schrör 2012). Medikamenteninteraktionen durch das Enzym Cytochrom P2C19 (CYP2C19) sind bei Ticagrelor nicht bekannt. Allerdings sind starke CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Clarithromycin, kontraindiziert. Zudem hemmt Ticagrelor die Adenosinaufnahme in den Erythrozyten, wodurch klinische Nebenwirkungen wie Dyspnoe oder Bradyarrhythmien auftreten können. Noch drei bis fünf Tage nach der letzten Medikamenteneinnahme ist eine antithrombozytäre Wirkung nachweisbar. Eine vollständige Normalisierung der Blutgerinnung ist erst nach circa einer Woche zu erwarten (Schrör 2012). Somit zeigt sich unter Ticagrelor ein rasanter Wirkungseintritt, aber auch nach Absetzen des Medikamentes erlangen die Thrombozyten schnell ihre Funktion wieder zurück.

1.4.4 Weitere thrombozytenhemmende Medikamente

Weitere neue, potente Thrombozytenfunktionshemmer sind Prasugrel (Efient®) oder Cangrelor. Wie Clopidogrel ist auch Prasugrel ein Vertreter der Thienopyridine und ein irreversibler P2Y₁₂-ADP-Rezeptor-Hemmer, jedoch mit schnellerer und stärkerer Wirkung (maximale Wirkung bereits nach 1 – 2 Stunden). Dadurch, dass Prasugrel nur einem hepatischen Metabolisierungsschritt unterliegt, hat es eine höhere Bioverfügbarkeit als Clopidogrel (Mahla et al. 2012). Es erreicht trotz niedrigerer Dosierung eine höhere Plasmakonzentration, welches zur Folge hat, dass die Blutplättchen stärker gehemmt werden.

Dadurch können möglicherweise erhöhte Blutungssituationen eintreten. Aus diesem Grund ist Prasugrel bei Patienten mit einer transitorisch ischämischen Attacke oder Apoplex kontraindiziert und wird bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind oder weniger als 60 kg wiegen, nicht empfohlen (Ferraris et al. 2012). Cangrelor ist ein reversibler P2Y12-ADP-Rezeptor-Hemmer, der jedoch intravenös verabreicht wird. Ohne eine notwendige Loadingdosis entfaltet Cangrelor bereits nach wenigen Minuten seine volle Wirkung. Nach Beendigung der Infusion erlangen die Blutplättchen schon nach 1 - 2 Stunden wieder ihre Funktion. Unter der Einnahme von Cangrelor war in diversen Studien eine erhöhte Dyspnoe zu beobachten (Ferraris et al. 2012, Damman et al. 2012).

1.4.5 Unterschiede der verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmer

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Gruppe	Thienopyridine	Thienopyridine	Triazolopyrimidine
Reversibilität	irreversibel	irreversibel	reversibel
Aktivierung	Prodrug, begrenzte metabolische Aktivierung	Prodrug, keine begrenzte metabolische Aktivierung	keine Aktivierung notwendig
Wirkung nach	2 – 4 Stunden	30 Minuten	30 Minuten
Wirkende	3 – 10 Tage	5 – 10 Tage	3 – 4 Tage
Absetzdauer vor Operationen	5 Tage	7 Tage	5 Tage

Tabelle 1: Unterschiede der P2Y12-ADP-Rezeptor-Inhibitoren (Modifiziert nach Hamm et al. 2011).

1.5 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Jährlich werden in Europa etwa eine Million perkutane Koronarinterventionen durchgeführt, wovon anschließend 85 % der Patienten eine Stent-Implantation erhalten (Mahla et al. 2012). Laut europäischer und amerikanischer ACS-Leitlinien wird eine anschließende Therapie mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen, damit es zu keiner Restenose durch Thrombenbildung kommt. Diese DAPT ist eine Kombination aus einem P2Y₁₂-ADP-Rezeptorblocker und ASS zur Vorbeugung erneuter Gefäßverschlüsse. Die individuelle Therapie ergibt sich aus der Stent-Beschaffenheit (*drug eluting stent* oder *bare metal stent*) und aus dem Blutungsrisiko des Patienten. Während beim DES eine Therapiedauer von sechs Monaten angestrebt wird, beträgt sie beim BMS einen Monat bei Patienten mit KHK. Erfolgt die Stent-Implantation im Rahmen eines ACS, sollen die P2Y₁₂-ADP-Rezeptorblocker für zwölf Monate eingenommen werden.

Die ASS-Therapie soll bei KHK Patienten lebenslang erfolgen (Schrör 2012, Mahla et al. 2012).

Im Vergleich der beiden P2Y₁₂-ADP-Rezeptorblocker wurde unter Ticagrelor eine wirkungsstärkere und gleichmäßigere Plättcheninhibition beobachtet als bei der Behandlung mit Clopidogrel (Gurbel et al. 2009).

In der *Platelet Inhibition and Patient Outcomes*-Studie (PLATO-Studie), welche über einen Beobachtungsraum von 12 Monaten erhoben wurde, erfolgte ein Vergleich zwischen den beiden Thrombozytenaggregationshemmern Ticagrelor und Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Die Studie untersuchte Patienten, die eine kardiochirurgische Operation erhielten und mit Ticagrelor oder Clopidogrel bis maximal sieben Tage vor der geplanten Operation eingestellt waren. Das Ergebnis dieser Studie war, dass es unter Ticagrelor zu einer signifikant besseren Plättchenaggregationshemmung kam im Vergleich zu Clopidogrel. Ebenso war die Mortalität aufgrund vaskulärer Ursachen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Ticagrelor-Gruppe geringer. Für das Auftreten von schwerwiegenden Blutungen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Ticagrelor- und der Clopidogrel-Gruppe nachgewiesen werden. Die PLATO-Studie empfiehlt für die Behandlung mit Ticagrelor ein Absetzen der Medikation ein bis drei Tage vor einer ACB-Operation, wohingegen die Behandlung mit Clopidogrel fünf Tage vor einer ACB-Operation abgesetzt werden sollte (Wallentin et al. 2009, Mahla et al. 2012,

Held et al. 2011). Das Absetzen der DAPT ist in bestimmten Fällen häufig nicht möglich. Bei Patienten, welche in den letzten Monaten einen Stent implantiert bekommen haben, geht ein Absetzen der dualen Plättchenaggregation mit einer erhöhten Gefahr einher, einen Myokardinfarkt oder einen kardialen Herztod zu erleiden. Auch vor kardiochirurgischen Eingriffen ist ein geplantes Absetzen der DAPT oftmals nicht möglich. Da diese Eingriffe meist eine hohe Dringlichkeit besitzen, bleibt oftmals nicht genug Zeit, die DAPT rechtzeitig abzusetzen.

1.6 Fragestellung der Dissertation

Nach derzeitigem Kenntnisstand existieren keine Studien bzw. Daten, die unter kontinuierlicher Ticagrelorgabe bis zur ACB-Operation die Blutungskomplikationen während einer solchen Operation mit Blutungskomplikationen bei Patienten, die Clopidogrel bis zur Herzoperation genommen haben, untersuchten. Lediglich zeigen einige Studien, dass eine präoperative Behandlung mit Clopidogrel vor einer ACB-Operation die Blutungskomplikationen während einer solchen Operation erhöht. Verglichen wurde mit einer Kontrollgruppe, welche keine P2Y12-ADP-Rezeptor-Antagonisten erhielt (Badreldin et al. 2010, Herman et al. 2010).

In der vorliegenden Dissertation sollen diese Blutungskomplikationen, unter Berücksichtigung des Blutverlustes und dadurch sekundär des Bedarfs an Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren, genauer untersucht werden. Zusätzlich soll geprüft werden, inwiefern sich eine kontinuierliche präoperative Gabe von Ticagrelor, verglichen mit einer kontinuierlichen präoperativen Gabe von Clopidogrel, auf den perioperativen Verlauf bis zu 72 Stunden nach der ACB-Operation auf der Intensivstation auswirkt.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Nach dem positiven Votum der Ethikkommission (Studien-Nr. 16/7/12) der medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität in Göttingen, Deutschland, wurde retrospektiv eine isolierte Gruppe von Patienten, die sich einer ACB-Operation unterzogen haben, untersucht. Diese Patienten erhielten bis zum Operationstag eine Behandlung mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung. Die anonymisierten Daten wurden aus dem Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2012 erhoben. Alle Studiendaten stammen aus der Universitätsmedizin Göttingen. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten unterzogen sich alle einer elektiven, dringlichen oder notfallmäßigen ACB-Operation unter Einsatz einer Herzlungenmaschine (HLM). Primäres Ziel dieser Studie war es, unter fortlaufender DAPT perioperative Blutungskomplikationen und die daraufhin erfolgte Gabe von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren zu detektieren. Ein weiteres Augenmerk lag auf dem perioperativen Verlauf, wobei beispielsweise das Auftreten von Komplikationen auf der Intensivstation, die Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, sowie die Mortalität beurteilt wurde. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Tag der Operation bis zum dritten postoperativen Tag (72 h).

2.2 Studienpatienten

Insgesamt konnte über den oben genannten Beobachtungszeitraum eine Kohorte von 253 Patienten ermittelt werden, die vor ihrer ACB-Operation mit einer dualen Antiplättchentherapie (DAPT) (Ticagrelor und ASS oder Clopidogrel und ASS) behandelt wurde. Aus den oben genannten 253 Patienten konnte eine Gruppe von 81 Patienten herausgefiltert werden, die eine DAPT bis zum Operationstag eingenommen hatte. Die anschließende Aufteilung erfolgte in eine Ticagrelor-Gruppe (n = 32), die bis zur Operation eine Behandlung mit Ticagrelor und ASS erhielt und eine Clopidogrel-Gruppe (n = 49), in der die Patienten auf Clopidogrel, kombiniert mit ASS, pharmakologisch eingestellt waren.

2.2.1 Studienmedikation

Die Medikation der dualen Thrombozytenaggregationshemmung wurde nach den entspre-

chenden Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) für Patienten mit akutem Koronarsyndrom verabreicht (Hamm et al. 2011). Gemäß Herstellerangaben wird eine tägliche Dosierung von Ticagrelor von 90 mg zweimal täglich empfohlen (Fachinformation Brilique™ 90 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2011. Astra Zeneca GmbH, Wedel. Zulassungsnummer: EU/1/10655), während bei Clopidogrel eine einmalige Tagesdosis von 75 mg ausreicht (Fachinformation Plavix® 75 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2014. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main. Zulassungsnummer: EU/1/98/069). In beiden Gruppen erhielten alle Patienten eine zusätzliche pharmakologische Behandlung mit 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag.

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmer, die von den Studienpatienten eingenommen wurden. Die galenische Formulierung der verschiedenen Präparate ist in den entsprechenden Wirkstoffklassen identisch.

Wirkstoff	Handelsname	Pharmazeutisches Unternehmen
Acetylsalicylsäure	Aspirin® protect	Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland
	ASS®	Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland; Hexal International GmbH, Holzkirchen, Deutschland; o.ä.

Wirkstoff	Handelsname	Pharmazeutisches Unternehmen
Clopidogrel	Plavix®	Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, Paris, Frankreich
	Iscover®	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, UK
Ticagrelor	Brilique®	Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland

Tabelle 2: Medikamentöse Präparate mit Angabe von Wirkstoffklasse und Hersteller

2.2.2 Einschlusskriterien

Einbezogen in die vorliegende Studie wurden alle Patienten mit Indikation zu einer koronaren Bypass-Operation, die vor einer geplanten oder notfallmäßigen ACB-OP mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (Ticagrelor und ASS oder Clopidogrel und ASS) bis zum Operationstag behandelt wurden. Die Patientenauswahl erfolgte geschlechtsunabhängig unter Berücksichtigung des Mindestalters von 18 Jahren.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die intra- oder postoperativ eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) erhalten haben, wurden von der Studie ausgeschlossen, da unter einer ECMO-Therapie mit einer erhöhten Inzidenz von schweren Blutungskomplikationen zu rechnen ist. Aufgrund des Kontaktes des Blutes mit der Fremdoberfläche der ECMO-Kanülen kommt es zu einer Aktivierung der Gerinnung, so dass eine deutlich verlängerte *activated clotting time* (ACT) (400 – 600 sec) durch kontinuierliche, intravenöse Heparinungen erforderlich ist. Zudem werden aufgrund entstehender Scherkräfte auf das zirkulierende Blut diverse Blutbestandteile zerstört. Somit wurden drei Patienten, die sich in der Ticagrelor-Gruppe befanden, ausgeschlossen.

Weiterhin wurden die Vorerkrankungen der Patienten auf Erkrankung des Gerinnungssystems überprüft, da auch diese einen undefinierten Einfluss auf die Studienergebnisse hätten haben können. Jedoch konnte kein Patient mit einer solchen Erkrankung detektiert werden.

2.3 Methoden

2.3.1 Präoperative Datensammlung

Um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Ergebnisse der Ticagrelor- und Kontrollgruppe sicherzustellen, wurden die Patientencharakteristika (siehe Seite 22/23) und präoperativen Laborwerte (siehe Seite 24) auf signifikante Unterschiede ausgewertet. Die Erhebung der Studiendaten erfolgte aus folgenden Softwareprogrammen:

Name der Software	Hersteller
ANDOK ^{live}	DATAPEC GmbH, Pliezhausen, Deutschland
IXSERV®	IxmId Software Technologie GmbH, Köln, Deutschland
ICCA®	Philips Healthcare, Best, Niederlande

Tabelle 3: zeigt die verwendeten Softwareprogramme für die Datenerhebung und deren Hersteller

Die folgende Auflistung zeigt die Parameter der Patientencharakteristika, die für die Studie von Bedeutung waren:

Patientencharakteristika:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht und BMI
- Risikofaktoren

- BMI > 25
- Arterielle Hypertension
- Hypercholesterinämie
- Diabetes mellitus
- Vormedikation
 - Beta-Blocker
 - ACE-Hemmer
 - Nitrate
 - Antiarrhythmika
 - Diuretika
 - Lipidsenker
 - Antidiabetika
 - Bronchodilatoren
- Art der koronaren Herzerkrankung
 - Ein-Gefäßerkrankung
 - Zwei-Gefäßerkrankung
 - Drei-Gefäßerkrankung
- Vorerkrankungen
 - Pulmonale Hypertension
 - COPD
 - Renale Dysfunktion (Kreatinin > 1,2 mg/dl)
 - Periphere Durchblutungsstörungen (pAVK)
 - Neurozerebrale Ereignisse
- European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Euro-Score)
 - Hilfsmittel zur Abschätzung der 30-Tage-Letalität nach einer herzchirurgischen Operation (Roques et al. 1999)
- Dringlichkeit der Operation
 - Geplant
 - Dringlich
 - Notfallmäßig

Die für die Studie relevanten Parameter aus den Laborergebnissen waren:

- Blutgerinnungswerte
 - Quick
 - INR
 - aPTT
 - Fibrinogen
- Kleines Blutbild
 - Erythrozyten
 - Leukozyten
 - Thrombozyten
 - MCV
 - MCH
 - MCHC
 - Hämoglobin
 - Hämatokrit
- Nierenfunktionsparameter
 - Kreatinin
 - Harnstoff
 - Kreatinin-Clearance
- Entzündungswerte
 - CRP
- Kreatinkinase (CK)
- CK-MB

2.3.2 Intraoperatives Setting

Die Eingriffe erfolgten in Allgemeinanästhesie. Zur hämodynamischen Überwachung der Patienten wurden eine arterielle Kanüle und ein zentraler Venenkatheter gelegt. Zudem erfolgte ein kardiales Monitoring mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE). Zu Beginn der Operation wurde bei allen Studienpatienten der Thorax über eine Längsdurchtrennung des Sternums (Sternotomie) eröffnet. Die ACB-Operation erfolgte unter Einsatz einer Herzlungenmaschine (Maquet Jostra HL20, SOMA Technology, Inc., Bloomfield, USA). Diese übernimmt während des Eingriffs am Herzen die Pumparbeit des Herzens,

den Gasaustausch der Lunge sowie die Steuerung der Körpertemperatur. Bevor jedoch mit der Kanülierung der Aorta ascendens und der Vena cava durch die Schläuche der HLM begonnen wurde, erfolgte eine einmalige intravenöse Gabe von 300 IU/kg Körpergewicht unfraktioniertem Heparin, um eine durch die HLM induzierte Thrombusbildung zu verhindern. Falls die ACT-Messung unter 400 Sekunden lag, wurde eine zweite Gabe von unfraktioniertem Heparin (5.000 - 7.500 IU) intravenös gegeben. Das präoperative Füllvolumen der HLM enthielt ebenfalls 7.500 IU unfraktioniertes Heparin sowie 2 g Tranexamsäure, welche als Fibrinolyseprophylaxe diente.

Nach Kanülierung gelangte das venöse Blut aus den Venae cavae mittels Schwerkraft in das Reservoir der Herzlungenmaschine. Von dort aus wurde das Blut mittels arterieller Pumpe in den Membranoxygenator (Capiiox® FX 25E/R, Terumo, Ann Arbor, Michigan, USA) befördert, wo eine Eliminierung von Kohlenstoffdioxid (CO₂) aus dem Blut und anschließend eine Anreicherung dieses Blutes mit Sauerstoff (O₂) stattfand. Mittels eines Wärmeaustauschers wurde der Sauerstoffbedarf durch eine milde Hypothermie gesenkt. Die vesikal gemessene Körpertemperatur wurde während der gesamten Operation zwischen 32 °C und 36 °C aufrechterhalten. Mittels einer Roller- bzw. Zentrifugalpumpe erfolgte der Transport des mit O₂ angereicherten Blutes über den arteriellen Filter zur Aorta ascendens. Nach Abklemmen der Aorta ascendens wurde das Herz mittels Kardioplegielösung nach Buckberg zum Stillstand gebracht.

Nach Beendigung der Operation erfolgte eine Antagonisierung des unfraktionierten Heparins durch eine Eins-zu-Eins-Gabe von Protaminsulfat, einem Heparin-Komplex-Bildner, um die Wirkung des Heparins aufzuheben. Im Anschluss wurden die ACT überprüft. Des Weiteren erhielten die Patienten erneut 2 g Tranexamsäure. Die Verwendung von zusätzlichen Blutprodukten oder eine Gerinnungsfaktorgabe erfolgte nach der Standard-Operationsprozedur (SOP) „Therapie von Blutung und Gerinnungsstörungen bei HLM-Operationen“ der Klinik Anästhesiologie der UMG unter Einbeziehung aktueller Laborwerte und der Rotationsthromboelastometrie (ROTEM®, Tem Innovations GmbH, München, Deutschland) nach folgenden Kriterien:

- Erythrozytenkonzentrattransfusion: Hämoglobinwert < 8 g/dl
- Thrombozytentransfusion: maximale Gerinnselfestigkeit $(MCF)_{EX} < 50$ mm und $MCF_{FIB} > 12$ mm
- Gabe von Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PCC): Gerinnungszeit $(CT_{EX}) > 90$ Sekunden oder $CT_{INT} > 280$ Sekunden
- Fibrinogengabe: $MCF_{EX} < 50$ mm und $MCF_{FIB} < 12$ mm

2.3.3 Postoperativer Ablauf auf der Intensivstation

Nach der Operation erfolgte eine Verlegung der Patienten zur postoperativen Behandlung auf die Intensivstation (ITS). Hier erhielten die Patienten als Basisvolumenmanagement eine stetige Flüssigkeitszufuhr (80 ml/h) einer kristalloiden Infusionslösung. Bei bestehendem Volumenmangel erfolgte die Gabe eines kristalloiden Zusatzvolumens. Wenn keine postoperativen Blutungskomplikationen auftraten und um ein erneutes Thromboseisiko zu vermeiden, erfolgte 24 Stunden nach der Operation eine Gabe von 10.000 IU/24 h unfraktioniertem Heparin über 24 Stunden über einen Perfusor. Die Gabe von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten oder Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen oder Prothrombinkomplex) wurden ebenfalls nach der oben beschriebenen SOP unter Anwendung der beschriebenen Kriterien verabreicht. Zeigte sich innerhalb der ersten 30 Minuten auf der ITS ein Blutverlust > 500 ml über die Thoraxdrainagen, so wurde eine chirurgische Re-Exploration mit den Herzchirurgen diskutiert. Des Weiteren wurde eine Re-Thorakotomie forciert, wenn ein Blutverlust von > 400 ml/h innerhalb der ersten postoperativen Stunde nach ITS-Aufnahme oder > 1000 ml nach den ersten vier Stunden trotz Gerinnungsoptimierung auftrat.

Folgende postoperative Parameter wurden in der Studie berücksichtigt:

- Blutprodukte und Gerinnungsfaktoren
 - Erythrozytenkonzentrate
 - Thrombozytenkonzentrate
 - Fresh frozen plasma (FFP)
 - Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB)
 - Fibrinogen
- Blutverlust Thoraxdrainage
- ITS-Aufenthaltsdauer

- Krankenhausaufenthaltsdauer
- Beatmungszeit
- Patienten mit intraaortaler Ballonpumpe (IABP)
- *Kidney disease improving global outcomes* (KDIGO)-Kriterien
 - o Die KDIGO ist ein internationaler nephrologischer Verband zur Entwicklung globaler Leitlinien nephrologischer Erkrankungen. Im März 2012 hat die KDIGO erstmals eine Leitlinie zum akuten Nierenversagen publiziert. Diese Leitlinie fasst bestehende Evidenzen zur Diagnose, Prävention und Therapie des akuten Nierenversagens zusammen und gibt klinisch relevante Empfehlungen. Dabei unterteilt die KDIGO das akute Nierenversagen in drei Stadien (KDIGO 1-3). Diese Einteilung erfolgt Anhand des Serumkreatininanstiegs, der glomerulären Filtrationsrate und der Urinmenge.

KDIGO- Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 h	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 6 h
2	2,0- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 12 h
3	≥ 3 -facher Kreatininanstieg oder Serumkreatinin ≥ 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h über mehr als 24 h oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für ≥ 12 h

Tabelle 4: zeigt die verschiedenen KDIGO-Stadien

- 30-Tage-Mortalitätsrate

2.4 Statistische Auswertung

In der vorliegenden Arbeit wurden die untersuchten Daten in kategoriale und stetige Variablen klassifiziert. Die Angabe der kategorialen Werte erfolgte als Prozentangabe, die der

stetigen Variablen als Mittelwert +/- Standardabweichung (SD) oder als Median (25 – 75 % Perzentile). Generell gilt für alle statistischen Verfahren eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 %. Im Text werden signifikante Ergebnisse mit $p < 0,05$ fett hervorgehoben.

Bevor die statistische Auswertung der Daten stattfand, wurde zunächst überprüft, ob eine Normalverteilung vorlag. Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde der *D'Agostino and Pearson omnibus normality test* (synonym: D'Agostino-Pearson-Test) verwendet. Die grafische Auswertung erfolgte mit der PRISM 5.02 GraphPad-Software (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

Zur Analyse der Signifikanz stetiger Variablen wurde der Student-t-Test benutzt. Beim Vergleich der stetigen Variablen, bei dem keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-Test (PRISM 5.02) angewandt. Zur Überprüfung, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den kategorialen Variablen vorlag, wurde der Chi-Quadrat-Test (STATISTICA 10, StatSoft GmbH, Hamburg, Deutschland) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika und präoperative Laborwerte

Entsprechend den oben beschriebenen Einschlusskriterien erhielten 81 Patienten eine Therapie mit einem zweiten Thrombozytenaggregationshemmer in Kombination mit Acetylsalicylsäure bis zum Zeitpunkt der herzchirurgischen Intervention. Es folgte eine Einteilung der Studienpatienten in eine Ticagrelor-Gruppe (n = 32 Patienten) und eine Clopidogrel-Gruppe (n = 49 Patienten). Tabelle 5 zeigt eine Darstellung der präoperativ erhobenen Patientencharakteristika.

Patientencharakteristika	TICAGRELOR- Gruppe n = 32	CLOPIDOGREL- Gruppe n = 49	p-Wert
Alter (Jahre)	70 ± 10	69 ± 11	0,6461
Männliches Geschlecht (%)	78	75	0,7860
Gewicht (kg)	79 [71 - 90]	82 [72 - 90]	0,6015
BMI (kg/m ²)	27 [25 - 29]	28 [24 - 30]	0,6814
Koronare Herzerkrankung (%)			
1-Gefäßerkrankung	0	6	0,1538
2-Gefäßerkrankung	6	8	0,7479
3-Gefäßerkrankung	94	86	0,2606
Risikofaktoren (%)			
BMI > 25	75	67	0,4609
Art. Hypertension	78	83	0,5587
Hypercholesterinämie	66	73	0,4856
Diabetes mellitus	16	40	0,0220
Weitere Vorerkrankungen (%)			
Periphere Durchblutungsstörungen	19	25	0,5120
Neurozerebrale Ereignisse	3	13	0,1460

Patientencharakteristika	TICAGRELOR- Gruppe n = 32	CLOPIDOGREL- Gruppe n = 49	p-Wert
Pulmonale Hypertension	3	2	0,7700
COPD	16	10	0,4902
Renale Dysfunktion (Krea > 1.2 mg/dl)	20	31	0,3001
Präoperative Medikation (%)			
Beta-Blocker	71	75	0,6920
ACE-Hemmer	84	71	0,1856
Orale Nitrate	15	15	0,8517
Antiarrhythmika	0	6	0,1559
Diuretika	42	52	0,3781
Lipidsenker	61	69	0,4949
Antidiabetika	10	19	0,2726
Bronchodilatoren	19	15	0,5765
EuroSCORE			
Additiver EuroSCORE (Punkte)	9.9 ± 3.7	6.6 ± 3.5	0,0512
Logarithmischer EuroSCORE (%)	12 [7 - 41]	5 [3 - 10]	0,0817
Dringlichkeit der Operation			
Elektiv (%)	72	84	0,2023
Dringlich (%)	0	2	0,4161
Notfallmäßig (%)	28	14	0,1262

Tabelle 5: Patientencharakteristika

In Bezug auf die Patientencharakteristika zeigte sich weitestgehend kein signifikanter Unterschied zwischen der Ticagrelor-Gruppe und der Clopidogrel-Gruppe (Tabelle 5). Allerdings gab es eine Abweichung bei den Risikofaktoren. Die Patienten in der Ticagrelor-Gruppe hatten signifikant weniger häufig Diabetes mellitus als die Patienten aus der Clopidogrel-Gruppe ($p = 0,0220$).

Ebenfalls zeigte sich bei den präoperativ erhobenen Laborwerten kaum ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 6), jedoch wies der Fibrinogen-Parameter in der Ticagrelor-Gruppe einen signifikant höheren Wert auf ($p = 0,0249$).

Präoperatives Labor	TICAGRELOR- Gruppe n = 35	CLOPIDORGEL- Gruppe n = 49	p-Wert
Gerinnung			
INR	1.1 [1.0 - 1.1]	1.1 [1.0 - 1.1]	0,8125
Quick (%)	95 [91 - 106]	97 [82 - 103]	0,5140
aPTT (sec)	28 [26 - 33]	27 [25 - 30]	0,2270
Fibrinogen (mg/dl)	487 ± 131	403 ± 102	0,0249
Kleines Blutbild			
Hämoglobin (g/dl)	13.0 ± 2.0	13.4 ± 1.8	0,3190
Hämatokrit (%)	38.5 ± 6.2	40.0 ± 5.3	0,2375
Erythrozyten ($10^6 /\mu\text{l}$)	4.2 ± 0.6	4.4 ± 0.6	0,3147
MCV (fl)	91 ± 4	91 ± 4	0,9024
MCH (pg)	30.6 ± 1.5	30.6 ± 1.5	0,9159
MCHC (g/dl)	33.6 [33.1 - 33.9]	33.6 [32.8 - 34.1]	0,8531
Thrombozyten ($10^3 /\mu\text{l}$)	227 [199 - 290]	245 [197 - 290]	0,7658
Leukozyten ($10^3 /\mu\text{l}$)	7.7 [6.5 - 10.2]	8.6 [7.2 - 10.4]	0,3742
Nierenretentionsparameter			
Serum Kreatinin (mg/dl)	0.94 [0.84 - 1.11]	1.05 [0.86 - 1.30]	0,1774
Serum Harnstoff (mg/dl)	18 [12 - 21]	17 [14 - 27]	0,9268
Kreatinin-Clearance	78.93 [53.32 - 107.90]	67.46 [50.62 - 94.81]	0,2775
CK (U/l)	84 [48 - 125]	93 [61 - 180]	0,3766
CK- MB (U/l)	15 [12 - 25]	15 [12 - 18]	0,5536
CRP (mg/l)	7.7 [3.0 - 24.4]	5.0 [2.0 - 17]	0,3617

Tabelle 6: Präoperative Laborwerte

aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, CK = Kreatinkinase, CK-MB = Kreatinkinase vom Myokardtyp, CRP = C-reaktives Protein, INR = International normalized ratio, MCH = mittleres korpuskuläres Hämoglobin, MCHC = mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen

3.2 Intraoperative Auswertung

Operation	TICAGRELOR- Gruppe n = 35	CLOPIDOGREL- Gruppe n = 49	p-Wert
Anzahl der distalen Anastomosen	4.0 [3.0 - 4.0]	3.0 [3.0 - 4.0]	0,1892
Arteria mammaria interna-Bypass (%)	90	96	0,3260
Große kombinierte herzchirurgische Eingriffe (%)	22	12	0,2484
Operationszeit (min)	269 [232 - 295]	260 [205 - 306]	0,9840
Perfusionszeit (min)	130 ± 36	133 ± 44	0,7570
Aortale Klemmzeit (min)	71 ± 17	83 ± 29	0,0534
Minimale Temperatur (°C)	32.9 [32.0 - 35.0]	33.4 [32.4 - 35.4]	0,6022
Heparin-gabe (IU)	24000 [22000 - 28500]	27500 [24625 - 33225]	0,0154
Protamingabe (IU)	23190 ± 4740	23385 ± 4381	0,8544

Tabelle 7: Intraoperative Daten

Tabelle 7 zeigt eine Darstellung von Parametern, die während der herzchirurgischen Operation erhoben wurden. Zwischen der Operations-, Perfusions- und Klemmzeit, sowie der Zahl der distalen Anastomosen, Protamingabe und der Temperatur, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Allerdings war die intraoperative Gabe von unfraktioniertem Heparin in der Clopidogrel-Gruppe höher als in der Ticagrelor-Gruppe ($p = 0,0154$).

3.3 Postoperative Auswertung

Postoperative Daten	TICAGRELOR- Gruppe n = 32	CLOPIDOGREL- Gruppe n = 49	p-Wert
ITS-Aufenthaltsdauer (d)	3 [2 - 6]	4 [1 - 7]	0,9515
Krankenhausaufenthaltsdauer (d)	11 [8.25 - 13.75]	11 [9 - 21]	0,2687
Dauer der maschinellen Beatmung (h)	27 [11 - 63]	18 [8 - 71]	0,6735
Re-Thorakotomie-Rate (%)	16	4	0,0632
IABP (%)	25	10	0,0761
KDIGO total (%)	34	24	0,3348
KDIGO I (%)	28	20	0,4230
KDIGO II (%)	6	4	0,5697
30-Tage-Mortalitätsrate (%)	9	4	0,3332

Tabelle 8: Postoperative Daten

IABP = intraaortale Ballonpumpe, KDIGO = (Kidney disease improving global outcomes) (Leitlinie des akuten Nierenversagens)

Die Auswertung der postoperativen Daten (Tabelle 8) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Ticagrelor-Gruppe und der Clopidogrel-Gruppe. Sowohl bei der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, als auch bei der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, wurden keine signifikanten Abweichungen festgestellt. Bei der Zeit der maschinellen Beatmung auf der Intensivstation lag ebenfalls kein signifikanter Unterschied vor. Die Häufigkeit von Re-Thorakotomien war in der Ticagrelor-Gruppe höher, erreichte aber keine statistische Signifikanz.

3.4 Blutverlust und die Behandlung mit Bluttransfusionen und Gerinnungsfaktoren

Blutverlust und die Behandlung mit Transfusionen und Gerinnungsfaktoren	TICAGRELOR-Gruppe n = 32	CLOPIDOGREL-Gruppe n = 49	p-Wert
Blutverlust (ml)			
Operationstag	850 [780 - 1600]	680 [400 - 860]	0,0006
Gesamt über 72h	1790 [1250 - 2840]	1165 [791 - 1889]	0,0038
Intraoperative Gabe			
Erythrozytenkonzentrat	2 [0 - 5]	1.5 [0 - 3.75]	0,0442
Thrombozytenkonzentrat	2 [0 - 2]	0 [0 - 2]	0,0017
Fibrinogen (g)	0 [0 - 2]	0 [0 - 0]	0,0617
Prothrombinkomplexkonzentrat (IU)	0 [0 - 1875]	0 [0 - 0]	0,0141
Operationstag			
Erythrozytenkonzentrat	5 [2 - 8.75]	2 [0 - 5]	0,0031
Thrombozytenkonzentrat	2 [0.25 - 2]	0 [0 - 2]	0,0012
Fibrinogen (g)	0 [0 - 4]	0 [0 - 0]	0,0118
Prothrombinkomplexkonzentrat (IU)	0 [0 - 2000]	0 [0 - 0]	0,0114
Gesamte Applikation über 72 h			
Erythrozytenkonzentrat	4.5 [0.25 - 10]	3 [0 - 6]	0,0941
Thrombozytenkonzentrat	2 [0 - 3.75]	0 [0 - 2]	0,0047
Fibrinogen (g)	2.5 [0 - 4]	0 [0 - 0]	<0,0001
Prothrombinkomplexkonzentrat (IU)	0 [0 - 2000]	0 [0 - 0]	0,0075

Tabelle 9: Blutverlust und die Behandlung mit Transfusionen und Gerinnungsfaktoren

Tabelle 9 zeigt den Blutverlust der Patienten vom operativen Eingriff bis 72 Stunden danach. Des Weiteren ist die Anzahl der Bluttransfusionen und Gerinnungsfaktoren aus der Tabelle 9 zu entnehmen. Der Blutverlust, ab dem Aufenthalt auf der Intensivstation bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages (6 Uhr), war signifikant höher in der Ticag-

relor-Gruppe als in der Clopidogrel-Gruppe. ($p = 0,0006$). Ebenfalls wurde bei der Betrachtung des kompletten Blutverlustes bis 72 h postoperativ ein maßgeblich erhöhter Blutverlust in der Ticagrelor-Gruppe im Vergleich zur Clopidogrel-Gruppe beobachtet ($p = 0,0038$).

Während der Operation war die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten ($p = 0,0442$), sowie die Gabe von gepoolten Thrombozytenkonzentraten (Pool von 5 Spendern) ($p = 0,0017$) und Prothrombinkomplexkonzentraten ($p = 0,0141$) in der Ticagrelor-Gruppe signifikant erhöht. Die Fibrinogengabe war in der Ticagrelor-Gruppe ebenfalls erhöht, zeigte jedoch keine statistische Signifikanz.

Bei der Betrachtung der postoperativen Werte während des Intensivstationsaufenthaltes, zeigte sich in allen Parametern ein signifikanter Unterschied in der Ticagrelor-Gruppe, verglichen mit der Clopidogrel-Gruppe (Erythrozytenkonzentrate $p = 0,0031$, gepoolte Thrombozytenkonzentrate $p = 0,0012$, Fibrinogen $p = 0,0118$ und Prothrombinkomplexgabe $p = 0,0114$). Diese Ergebnisse wurden auch bei der statistischen Auswertung der totalen Applikation über 72 Stunden beobachtet. Bis auf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten ($p = 0,0941$) zeigte sich eine vermehrte Gabe von Thrombozytenkonzentraten ($p = 0,0047$) sowie auch der Prothrombinkomplexkonzentraten ($p = 0,0075$). Zudem erwies sich über den gesamten Zeitraum ein relevanter Unterschied in der Applikation von Fibrinogen, welches vermehrt in der Ticagrelor-Gruppe gegeben wurde ($p = < 0,0001$).

4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob eine fortgeführte präoperative Gabe des neuen Thrombozytenaggregationshemmers Ticagrelor bis zum Zeitpunkt der Operation den perioperativen Verlauf herzchirurgischer Patienten im Vergleich zu Clopidogrel beeinflusst. Derzeit existieren keine Daten über Ticagrelor bezüglich dessen Effekte auf das perioperative Outcome koronarchirurgischer Patienten. Daher liefert diese Studie neue Erkenntnisse über perioperative Blutungskomplikationen unter Ticagrelor vs. Clopidogrel, im Sinne von Blutverlust, Anzahl der benötigten Blutkonserven und die Gabe von Gerinnungsfaktoren.

Die Auswertung der erhobenen Daten zeigte, dass die Patienten, die bis zur Operation zusätzlich zu ASS eine kontinuierliche medikamentöse Ticagrelor-Gabe erhielten, unter anderem einen höheren Blutverlust über die Drainagen aufwiesen und somit einen signifikant höheren Bedarf an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und an Gerinnungsfaktoren zeigten als die Patienten, die präoperativ mit ASS und Clopidogrel bis zur Operation behandelt wurden. Zudem wurde eine 4-fach höhere Inzidenz der Re-Thorakotomien unter der Einnahme von Ticagrelor beobachtet, jedoch ohne dass dies statistische Signifikanz erreichte. Sowohl bei der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation als auch bei der Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurden keine signifikanten Abweichungen festgestellt. Auch hinsichtlich der Dauer der maschinellen Beatmung auf der Intensivstation lag kein signifikanter Unterschied vor.

4.1 Duale Thrombozytenaggregationshemmung bei ACB-Patienten

Die duale Thrombozytenaggregationshemmung spielt eine zentrale Rolle bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms (Yusuf et al. 2001, Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002, Bhatt et al. 2006). Diverse klinische Studien zeigten, dass eine Kombinationstherapie, bestehend aus ASS und einem P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten, bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom signifikant das Überleben verlängert (Chen et al. 2005, Wallentin et al. 2009, CAPRIE Steering Committee 1996, Montalescot et al. 2009). Aus diesem Grund ist die duale Thrombozytenaggregationshemmung fester Bestandteil verschiedener aktueller ACS-Leitlinien (Hamm et al. 2011, Kushner et al. 2009).

Viele Patienten, denen eine chirurgische Revaskularisierung, z. B. aufgrund einer Hauptstammstenose oder Verschluss mehrerer Koronararterien empfohlen wurde, haben bereits zuvor aufgrund interventioneller Revaskularisationsverfahren, wie z. B. Stent-Einlage oder einer Ballondilatation, eine DAPT erhalten. Daher existieren bereits einige Forschungsarbeiten, die sich mit dem perioperativen Outcome von ACS-Patienten, die zuvor eine duale Thrombozytenaggregation mit Clopidogrel und ASS erhielten, beschäftigt haben (Badreldin et al. 2010, Herman et al. 2010). Durch verschiedene Studien wurde wissenschaftlich belegt, dass diese Patienten ein höheres Risiko für hämorrhagische Komplikationen hatten und vermehrt Bluttransfusionen benötigten als Patienten, die eine ASS-Monotherapie bis zu ihrer Herzoperation erhielten (Herman et al. 2010). Das Absetzen der DAPT ist bei Patienten, die in den letzten Monaten einen Stent implantiert bekommen haben, aufgrund einer erhöhten Myokardinfarktgefahr nicht möglich. Auch bei kardiochirurgischen Eingriffen, die häufig eine hohe Dringlichkeit besitzen, bleibt oftmals nicht genug Zeit, die DAPT rechtzeitig abzusetzen. Laut aktuellen Studien wird ein Absetzen der Behandlung mit Ticagrelor ein bis drei Tage vor einer ACB-Operation empfohlen, wohingegen die Behandlung mit Clopidogrel fünf Tage vor einer ACB-Operation abgesetzt werden sollte (Held et al. 2011). Momentan gibt es jedoch keine veröffentlichten Arbeiten bezüglich der Auswirkungen perioperativer Komplikationen des P2Y12-Hemmers Ticagrelor bei ACB-Patienten.

4.2 Diskussion der Patientencharakteristika und der präoperativen Laborparameter

Gemäß den ACS-Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* (Hamm et al. 2011) wurden die Patienten mit instabiler Angina pectoris in der Notaufnahme des Uniklinikums Göttingen zur DAPT mit ASS und Clopidogrel behandelt, sofern keine Niereninsuffizienz bekannt war. Im Falle des Vorliegens eines NSTEMIs erfolgte eine medikamentöse Behandlung mit den Thrombozytenaggregationshemmern ASS und Ticagrelor, bei bekanntem Diabetes mellitus erhielten diese Patienten zusätzlich zu ASS Prasugrel. Patienten mit einem STEMI wurden primär auf eine Therapie mit Prasugrel eingestellt. Zweite Wahl bei der Behandlung eines STEMIs war Ticagrelor, wenn bestimmte Rahmenbedingungen gegen eine Applikation von Prasugrel sprachen (z. B. Apoplex in der Vorgeschichte, einem Körpergewicht < 60 kg oder einem Alter > 75 Jahre). Dies bedeutet,

dass sich in der Ticagrelor-Gruppe dieser Studie vor allem Patienten mit einem NSTEMI und in der Kontrollgruppe überwiegend Patienten mit einer instabilen Angina pectoris bzw. einer KHK befinden. Dies könnte den nicht signifikant höheren Euroscorewert (siehe Seite 38) in der Ticagrelor-Gruppe erklären.

Thrombozytenaggregation beim ACS

(zusätzlich zu ASS)

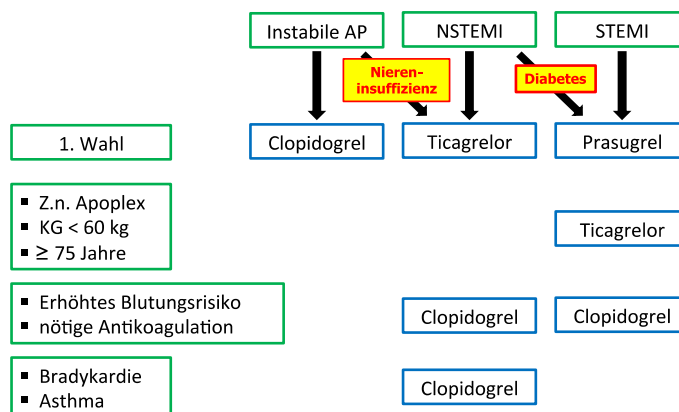


Abbildung 4: Übersicht der Thrombozytenaggregation beim ACS. (Modifiziert nach den ACS-Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* 2012)

Bezüglich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der Ticagrelor-Gruppe und den Patienten der Clopidogrel-Gruppe konnten nahezu keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 5: Patientencharakteristika). Der einzige Parameter, der einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen darstellte, war die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus (siehe Tabelle 5: Patientencharakteristika). Allerdings gibt es keine aktuelle Literatur, die einen Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Diabetes mellitus und hämorrhagischen Komplikationen beschreibt. Um das Mortalitätsrisiko einer postoperativen 30-Tage-Letalität nach herzchirurgischen Eingriffen standardisiert zu evaluieren, wurde der EuroSCORE (European system for cardiac operative risk evaluation) verwendet. Dieser Score berücksichtigt mehrere Risikofaktoren des Patienten, Begleiterkrankungen, die vorliegende Herzfunktion und die geplante Operation. Signifikante Unterschiede zwischen der Ticagrelor-Gruppe und der Clopidogrel-Gruppe

waren jedoch nicht zu beobachten. Daher war die Vergleichbarkeit der beiden Patientenkollektive gegeben.

Die zentralen Punkte bei den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit umfassten die Erhebung der Daten hinsichtlich der perioperativen Blutverluste und die dadurch benötigte Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sowie die Gabe von Gerinnungsfaktoren. Um sicherzustellen, dass diese Daten nicht durch bereits präoperativ bestehende Unterschiede in den Blut- und Gerinnungswerten der beiden Patientengruppen beeinflusst worden waren, war das präoperative Labor der beiden Patientengruppen miteinander verglichen worden. Bis auf den Fibrinogenspiegel im Blut gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die präoperativen Fibrinogenwerte waren in dieser Studie bei beiden Patientengruppen erhöht, wobei die Werte bei den Patienten der Ticagrelor-Gruppe signifikant höher waren als bei den Patienten der Clopidogrel-Gruppe. Fibrinogen ist ein Glykoprotein, welches in der Leber gebildet wird und eine zentrale Rolle während der Blutgerinnung einnimmt. Zusätzlich ist Fibrinogen bekannt als Inflammationsmarker, welcher insbesondere bei Patienten mit KHK erhöht ist (Danesh et al. 1998, Danesh et al. 2005, Kaptoge et al. 2012). Theoretisch sollte die beschriebene präoperative Fibrinogen-erhöhung einen protektiven Effekt auf postoperative Blutungskomplikationen zur Folge haben. Dennoch zeigte sich in der Ticagrelor-Gruppe mit den höheren präoperativen Fibrinogenwerten eine vermehrte Blutungsneigung. Ein weiterer Faktor, der bei der Analyse der präoperativen Laborparameter berücksichtigt wurde, war das C-reaktive-Protein (CRP). Dies ist ein Akute-Phase-Protein, welches in der Leber synthetisiert wird und einen bedeutenden Risikofaktor für kardiale Erkrankungen darstellt (Danesh et al. 1998, Danesh et al. 2005, Kaptoge et al. 2012). In beiden Gruppen zeigten sich erhöhte CRP-Werte. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Ticagrelor- und Clopidogrel-Gruppe war jedoch nicht zu erkennen.

4.3 Diskussion der intraoperativen Daten

Hinsichtlich der Operations-/Perfusions- und Klemmzeit, der Zahl der distalen Anastomosen, Protamingabe und der Temperatur, konnten in der vorliegenden Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Ticagrelor- und Clopidogrel-Gruppe festgestellt werden. Allerdings zeigte sich, verglichen mit der Ticagrelor-Gruppe, eine vermehrte intraoperative Gabe von unfraktioniertem Heparin in der Clopidogrel-Gruppe

($p = 0,0154$). Das unfraktionierte Heparin wurde perioperativ unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ACT-Messungen verabreicht, um eine HLM-induzierte Thrombusbildung zu verhindern. Da eine erniedrigte ACT mit einem erhöhten Risiko einer Thrombusbildung einhergeht, scheint die Gerinnung durch Clopidogrel weniger suffizient inhibiert zu werden als durch Ticagrelor. Diese Beobachtung unterstreicht den in der PLATO-Studie beschriebenen erweiterten Nutzen von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel hinsichtlich einer Risikoreduktion koronarer thrombotischer Ereignisse (Myokardinfarkt und Stentthrombose) (Wallentin et al. 2009).

4.4 Diskussion über den postoperativen Verlauf

Derzeit liegt nur eine klinische Forschungsarbeit vor, die den perioperativen Verlauf der Patienten unter der medikamentösen Einnahme von Ticagrelor vs. Clopidogrel bei ACS-Patienten beschreibt, bei denen eine ACB-Operation indiziert war. Held et al. zeigten in ihrer Subgruppenanalyse der PLATO-Studie, dass bei den Patienten, die sich in dem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten einer ACB-Operation unterzogen hatten, die Risiken für kardiovaskuläre Komplikationen bzw. Tod und die Gesamtmortalität im Vergleich zur Clopidogrel-Gruppe reduziert hatten (Held et al. 2011). Des Weiteren ging aus dieser Studie hervor, dass es bei letztmaliger Einnahme der Studienmedikationen ≤ 7 Tage vor der ACB-OP, es zu keinem signifikanten Unterschied bezüglich operationsbedingter Blutungen zwischen der Ticagrelor-Gruppe und der Clopidogrel-Gruppe gekommen war. Die PLATO-Studie empfiehlt für die Behandlung mit Ticagrelor ein Absetzen der Medikation ein bis drei Tage vor Operationen und für die Behandlungen mit Clopidogrel ein Absetzen der Medikation fünf Tage vor Operationen. Aufgrund der zum Teil sehr hohen Dringlichkeit kardiochirurgischer Eingriffe, können die o. g. Medikamente oft nicht rechtzeitig abgesetzt werden. Die in der vorliegenden Dissertation erhobenen Daten, welche auf Patienten beruhen, die bis zur Operation Ticagrelor oder Clopidogrel durchgängig eingenommen haben, dokumentieren eine vierfach höhere Re-Thorakotomie-Rate ($p = 0,0632$) in der Ticagrelor-Gruppe verglichen mit der Clopidogrel-Gruppe. Die fehlende Signifikanz könnte möglicherweise auf die niedrige Patientenzahl innerhalb der Ticagrelor-Gruppe zurückzuführen sein. Es ist daher mittels weiterer Studien zu klären, ob sich bei größeren Patientenkohorten ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen herausstellt.

4.5 Diskussion über den Blutverlust und die Behandlung mit Bluttransfusionen und Gerinnungsfaktoren

Subgruppenanalysen der PLATO-Studie von Held et al., die ein Patientenkollektiv von 1261 ACB-Patienten mit dualer Thrombozytenaggregation beinhalteten, zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Blutverlust und verabreichten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage (Held et al. 2011), wenn die Studienmedikation noch innerhalb von 7 Tagen vor der ACB-OP eingenommen wurde. Im Gegensatz zu den Erkenntnissen dieser Studie konnte in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ein signifikant erhöhter postoperativer Blutverlust innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Operation in der Ticagrelor-Gruppe, verglichen mit der Clopidogrel-Gruppe, beobachtet werden. Zusätzlich konnte in dieser Dissertation gezeigt werden, dass Patienten, die bis zur ACB-Operation mit Ticagrelor behandelt wurden, einen statistisch signifikant und klinisch relevant erhöhten Bedarf an Blutkonserven und Gerinnungsfaktoren aufwiesen. Der erhöhte Bedarf an Blutkonserven und Gerinnungsfaktoren in der Ticagrelor-Gruppe könnte zusätzlich durch die intensivere P2Y₁₂-Rezeptor-Hemmung des Ticagrelors im Vergleich zu Clopidogrel zurückzuführen sein. Diese intensivere P2Y₁₂-Rezeptor-Hemmung durch Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel wurde bereits 2009 zusammen mit einer verstärkten Risikoreduktion koronarer thrombotischer Ereignisse von Wallentin et al. beschrieben.

Wie diverse Studien eindrucksvoll belegen, geht ein perioperativer Bedarf an Blutprodukten mit erhöhten postoperativen Komplikationen einher. Koch et al. beschrieb anhand einer Kohortenstudie mit 12000 Patienten, dass die perioperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten während einer ACB-Operation der zuverlässigste Faktor im Zusammenhang mit einer erhöhten postoperativen Mortalität ist (Koch et al. 2006). Jede benötigte Einheit von Erythrozytenkonserven hat einen negativen Effekt auf das postoperative Ergebnis (Koch et al. 2006, Karkouti et al. 2004). Es besteht also ein inverser Zusammenhang zwischen der Gabe von Erythrozytenkonzentraten und dem klinischen Outcome des Patienten. Nicht so klar dagegen ist der Einfluss von applizierten Thrombozytenkonzentraten auf das postoperative Outcome bei ACB-Operationen. Die Verabreichung von Thrombozytentransfusionen bei herzchirurgischen Patienten wird in der aktuellen Literatur z. Zt. noch kontrovers diskutiert (Bilgin et al. 2011, Karkouti et al. 2007, McGrath et al. 2008). Es ist bekannt, dass massive Bluttransfusionen zu vermehrten pulmonalen Reaktionen führen,

welche in der Literatur als transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) beschrieben werden (Toy et al. 2005, Gajic und Moore 2005). Des Weiteren konnte von Uji et al. anhand einer Studie gezeigt werden, dass bei herzchirurgischen Patienten unter Verwendung der Herzlungenmaschine die Plasmafibrinogenwerte sichtlich erniedrigt waren (Uji et al. 2012), was wiederum vermehrte postoperative Blutungsereignisse zur Folge hatte. Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit mittels Thrombelastometrie bestätigt werden und würden die erhöhte Verabreichung von Fibrinogen in den beiden Untersuchungsgruppen erklären, u. a. in der Ticagrelor-Gruppe. Die präoperativ höheren Plasmafibrinogenspiegel in der Ticagrelor-Gruppe, welche hinsichtlich Blutungskomplikationen einen potentiell protektiven Einfluss haben könnten, führten postoperativ jedoch nicht zu einem verminderten Fibrinogenbedarf in dieser Gruppe.

Perioperative und postoperative Blutungskomplikationen, welche einer Bluttransfusion bedürfen, sind nicht nur mit immensen zusätzlichen Behandlungskosten verbunden, sondern haben auch beachtliche Auswirkungen auf sozioökonomische Aspekte. Blutprodukte und Gerinnungsfaktoren sind kein unbegrenzt verfügbares Gut. Die Herstellung solcher Blutprodukte und Gerinnungsfaktoren ist enorm arbeitsaufwändig und daher auch mit großen finanziellen Kosten verbunden. Die Kosten für ein Erythrozytenkonzentrat schwanken in Europa stark, abhängig von Land und Region. So liegt der Verkaufspreis in Deutschland bei circa 80 Euro und in Portugal bei rund 280 Euro. Die eigentlichen Kosten für die Herstellung eines solchen Erythrozytenkonzentrats sind jedoch weitaus höher. Shander et al. ermittelten in ihren Studien tatsächliche Kosten zwischen 600 \$ und 1100 \$ pro transfundiertes Konzentrat. In den USA liegen die jährlichen Ausgaben für die Verwendung von Blutprodukten pro Krankenhaus bei bis zu 6,030,000 \$ (Shander 2007, Shander et al. 2010, Berger et al. 2006, Custer 2010). ACB-Operationen gehen nachweislich mit vermehrten Transfusionen solcher Blutprodukte einher, verglichen mit Operationen, welche keinen Einsatz einer HLM bedürfen. Pro Jahr werden weltweit circa 800000 ACB-Operationen durchgeführt. Durch die Gabe neuer, gerinnungshemmender Medikamente wie z. B. in diesem Fall Ticagrelor, kommt es zur vermehrten Gabe von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren, bedingt durch auftretende Blutungskomplikationen, welche die Kassen des Gesundheitssystems immens belasten. Hinsichtlich dieses finanziellen und sozioökonomischen Aspekts sollte die Auswahl eines P2Y12-Rezeptor-Antagonisten für eine DAPT sorgfältig ausgewählt werden. Auf der anderen Seite ist na-

türlich zu beachten, dass die Gesundheit der Patienten immer oberste Priorität hat und die finanziellen Aspekte eine eher untergeordnete Rolle bei den Entscheidungsprozessen des richtigen Thrombozytenaggregationshemmers spielen sollten. Um für jeden Patienten individuell die beste Entscheidung bezüglich eines Thrombozytenaggregationshemmers treffen zu können, wäre eine interdisziplinäre Teambesprechung des medikamentösen Therapieplans des Patienten bereits in der Notaufnahme bzw. im Herzkatheterlabor wahrscheinlich von großem Nutzen.

4.6 Schwächen dieser Studie

Im Vergleich zur Studie von Held et al. erfolgte die Auswertung der vorliegenden Daten anhand eines kleinen Patientenkollektivs. Trotz sorgfältiger Vorauswahl der Patienten kann das Vorhandensein von möglichen Störvariablen während des Beobachtungszeitraums nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die sehr spezifische Vorauswahl der Patienten führte zu einer starken Reduktion der in die Studie eingeschlossenen Patienten, weshalb in Zukunft weitere Studien in diese Richtung mit einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt werden sollten, um zu klären, inwieweit die Ergebnisse dieser Studie auch auf große Patientenpopulationen zutreffen.

4.7 Stärken dieser Studie

Wie bereits oben erwähnt, ist es nach derzeitigem Wissensstand die erste Studie, welche detailliert perioperative Blutungskomplikationen, Re-Thorakotomien sowie die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und Gerinnungsfaktoren untersuchten, bei Patienten die bis zum Zeitpunkt der Operation mit einer dualen Antiplättchentherapie behandelt wurden. Vorteil dieser Single-Center-Studie ist, dass die peri- und postoperative Gabe von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren gemäß einem einheitlichen und etablierten Standard-Operationsverfahrens durchgeführt wurde. Diese Algorithmen beruhen auf einem zeitgerechten Konzept, welches sich als eine sehr effektive Methode herausgestellt hat (Görlinger et al. 2011, Weber et al. 2012). Somit scheint es aussagekräftig zu sein, dass die Medikation von Ticagrelor bis zur herzchirurgischen Operation in erhöhten Blutungsrisiken und der vermehrten Gabe von Blutprodukten resultiert.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es festzustellen, welchen Einfluss die präoperative Gabe von Ticagrelor, verglichen mit Clopidogrel, bis zur ACB-Operation auf die perioperative Phase bei koronarchirurgischen Patienten hat. Nach derzeitiger Kenntnis existieren keine Daten über die Effekte von Ticagrelor auf das perioperative Outcome koronarchirurgischer Patienten, bei denen ein präoperatives Absetzen der Medikation nicht möglich war.

Der Schwerpunkt dieser Dissertation liegt auf der retrospektiv statistischen Untersuchung und Beurteilung perioperativer Blutungskomplikationen, Re-Thorakotomien sowie der Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit einer ACB-Operation.

Fazit dieser Studie ist, dass herzchirurgische Patienten, die mit einer DAPT mit Ticagrelor bis zum Zeitpunkt der Operation behandelt wurden, assoziiert waren mit einem signifikant erhöhten Blutverlust, verglichen mit herzchirurgischen Patienten, die mit einer DAPT mit Clopidogrel bis zum Zeitpunkt der Operation behandelt wurden. Zudem wiesen die Patienten der Ticagrelor-Gruppe einen statistisch signifikanten erhöhten Bedarf an Bluttransfusionen und Gerinnungsfaktoren auf. Die Rate an Re-Thorakotomien war in der Ticagrelor-Gruppe ebenfalls erhöht, eine statistische Signifikanz lag jedoch für diese Beobachtung nicht vor.

Da die Studie der vorliegenden Dissertation ein relativ kleines Patientenkollektiv aufweist, ist es notwendig, größere Studien durchzuführen, um die zuvor beschriebenen Beobachtungen zu bestätigen.

6 Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 1:	Unterschiede der P2Y12-ADP-Rezeptor-Inhibitoren	16
Tabelle 2:	Medikamentöse Präparate mit Angabe von Wirkstoffklasse und Hersteller	21
Tabelle 3:	Softwareprogramme und Hersteller	22
Tabelle 4:	KDIGO-Stadien	27
Tabelle 5:	Patientencharakteristika	30
Tabelle 6:	Präoperative Laborwerte	31
Tabelle 7:	Intraoperative Daten	32
Tabelle 8:	Postoperative Daten	33
Tabelle 9:	Blutverlust und die Behandlung mit Transfusionen und Gerinnungsfaktoren	34

6.2 Abbildungen

Abbildung 1:	Einteilung des aktuellen Koronarsyndroms	2
Abbildung 2:	Zellbasiertes Gerinnungsmodell	9
Abbildung 3:	Angriffspunkte der Gerinnungshemmer	12
Abbildung 4:	Übersicht der Thrombozytenaggregation beim ACS	38

7 Literaturverzeichnis

Achenbach S, Szardien S, Zeymer U, Gielen S, Hamm CW (2012): Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Kardiologie* 6(4), 283-301

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

Badreldin A, Kroener A, Kamiya H, Lichtenberg A, Hekmat K (2010): Effect of clopidogrel on perioperative blood loss and transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010 10(1), 48-52

Berger K, Frey L, Spannagl M, Schramm W (2006): Health economic aspects of the use of blood and blood products. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 49(1), 64-72

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD et al. (2006): Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of artherothrombotic events. *N Engl J Med* 354(16), 1706-1717

Bilgin YM, van de Watering LM, Versteegh MI, van Oers MH, Vamvakas EC, Brand A (2011): Postoperative complications associated with transfusion of platelets and plasma in cardiac surgery. *Transfusion* 51(12), 2603-2610

Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS II, Lachno DR, Salazar D, Winters KJ (2007): Common polymorphism of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemostasis* 5(12), 2429-2436

Caplain H, Donat F, Gaud C, Necciari J (1999): Pharmacokinetics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemostasis* 25, 25-28

CAPRIE Steering Committee (1996): A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 348(9038), 1329-1339

Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS (2005): Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366(9497), 1607-21

Custer B (2010): The cost of blood: did you pay too much or did you get a good deal? *Transfusion* 50(4), 742-744

Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, Winter RJ de, James SK (2012): P2Y12 platelet inhibition in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 33(2), 143-153

Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R (1998): Association of fibrinogen, C- reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279(18), 1477-1482

Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, Folsom AR, Wu K, Benderly M et al. (2005): Plasma fibrinogen level and the risk of major

cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 294(14), 1799-1809

Deutzmann R: Mediatoren. In: Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R: *Biochemie*. 2. Auflage; Thieme-Verlag Stuttgart 2008, 627-644

Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Bridges CR, Despotis GJ, Jointer K et al. (2012): 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 94(5), 1761-1781

Gajic O, Moore SB (2005): Transfusion-related acute lung injury. *Mayo Clin Proc* 80(6), 766-770

Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M, Schwab M (2008): CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 9(9), 1251-1259

George JN (2000): Platelets. *Lancet* 355 (9214), 1531-1539

Giezen J van, Nilsson L, Berntsson P, Wissing BM, Giordanetto F, Tomlinson W, Greasley PJ (2009): Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemostasis* 7(9), 1556-1565

Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, Jakob H, Peters J (2011): First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with

point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 115(6), 1179-1191

Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Geshoff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A et al. (2009): Randomized doubleblind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 120(25), 2577-2585

Hall R, Mazer CD (2011): Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period.

Anesth Analg 112(2), 292-318

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K et al. (2011): 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 (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32(23), 2999-3054

Hechler B, Eckly A, Ohlmann P, Cazenave JP, Gachet C (1998): The P2Y1 receptor, necessary but not sufficient to support full ADP-induced platelet aggregation, is not the target of the drug clopidogrel. *Br J Haematol* 103(3), 858-866

Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L (2011): Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 57(6), 672-684

Herbert JM, Savi P (2003):

P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel.

Semin Vasc Med 3(2), 113-122

Herman CR, Buth KJ, Kent BA, Hirsch GM (2010): Clopidogrel increases blood transfusion and hemorrhagic complications in patient undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 89(2), 397-402

Herold G: Innere Medizin. Gerd Herold (Verlag), Köln 2015

Hinterseer M, Knez A: Kardiologie und Angiologie. In: Baenkler H-W, Goldschmidt H, Hahn JM, Hinterseer M, Knez A, Lafrenz M, Möhl M, Pfeiffer AFH, Schmidt HH-J, Schmidt M et al.: *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. 2. Auflage; Thieme-Verlag Stuttgart; New York 2010, 3-100

Hoffman M (2003): A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood reviews* 17(1), 1-5

Huang NS, Master HH, Fusco JA, Park ZH (2010): Ticagrelor: a novel oral antiplatelet agent. *Consult Pharm* 25(11), 745-755

Jelkmann W: Blut. In: Schmidt R, Lang F, Heckmann M (Hrsg): *Physiologie des Menschen*. 31. Auflage; Springer-Verlag, Heidelberg 2010, 477-502

Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M (2012): C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 367(14), 1310-1320

Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, Ghannam M, Yeo E, Djaiani G, Karski J (2004): The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 44(10), 1453-1462

Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS (2007): Platelet transfusions as a risk factor in cardiac surgery. *Transfusion* 47(9), 1739-1740

Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A (2010): Identification of the human cytochrom P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 38(1), 92-99

Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH (2006): Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 34(6), 1608-1616

Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE Jr et al. (2009): 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 54(23), 2205-2241

Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X (1999): Pharmacokinetic profile of ¹⁴C-labeled clopidogrel. *Semin Thromb Hemostasis* 25(2), 29-33

Mahla E, Höchtel T, Prüller F, Freynhofer MK, Huber K (2012): Thrombozytenfunktion - neue Medikamente, neue Assays. *Anaesthesist* 61(6), 483-496

McGrath T, Koch CG, Xu M, Li L, Mihaljevic T, Figueroa P, Blackstone EH (2008): Platelet transfusion in cardiac surgery does not confer increased risk for adverse morbid outcomes. *Ann Thorac Surg* 86(2), 543-553

Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N et al. (2013): Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 381(9867), 629-38

Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM (2009): Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 373(9665), 723-731

Murray CJ, Lopez AD (1997): Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 349, 1498-504

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M: Mutschler Arzneimittelwirkungen. 9. vollst. neubearb. u. erw. Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2008

NVL (2014): Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung. 3. Auflage. Version 1. 2014

Olivari Z, Stritoni P, Burelli C, Scalia D, Brocco S, Fedeli U, Avossa F, Ferlin D, Reimers B, Grassi G et al. (2012): The impact of drug eluting stents availability on the treatment choice among medical therapy, percutaneous or surgical revascularisation and on 4-year clinical outcome in patients with coronary artery disease: a cohort study. *BMJ Open*, 2(5), e001926

Rinsema TJ (1999): One hundred years of aspirin. *Medical History* 43(4), 502-507

Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F et al. (1999): Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothoracic Surg* 15(6), 816-823

Sandkuhl K, Klein TE, Altman RB (2010): Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics* 20(7), 463-465

Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, Pascal M, Herbert JM (2000): Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemostasis* 84(5), 891-896

Scharf RE (2008): Erworbene Plättchenfunktionsstörungen. *Hämostaseologie* 28, 299-311

Schrör K (2012): New antiplatelet agents and the question of dual antiplatelet therapy. *Internist* 53(3), 351-356

Seyfarth M, Waha A, Mehilli J, Pache J, Kastrati A, Schömig A (2008): Prognostischer Wert einer perkutanen Koronarintervention bei Patienten mit stabiler Angina pectoris. *Kardiologie* 2(6), 479-487

Shander A (2007): Financial and clinical outcomes associated with surgical bleeding complications. *Surgery* 142, 20-25

Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn D (2010): Activity-based costs of blood transfusion in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 50(4), 753-765

Storey RF, Sanderson HM, White AE, May JA, Cameron KE, Heptinstall S (2000): The central role of the P(2T) receptor in amplification of human platelet activation, aggregation, secretion and procoagulant activity. *Br J Haematol* 110(4), 925-934

Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR (2005): Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 26(1), 18-26

Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, McFarland JG, Nathens AB, Silliman CC, Stroncek D et al. (2005): Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 33(4), 721-726

Ufer M: Blut. In: Herdegen T: *Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Auflage; Thieme-Verlag Stuttgart; New York 2010, 104-116

Uji M, Terada Y, Noguchi T, Nishida T, Hasuwa K, Shinohara K, Kumano H, Ishimura N, Nishiwada M (2012): Perioperative fibrinogen concentrations in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Masui* 61(8), 814-819

Uren NG, Chronos NA (1996): Intracoronary stents.

BMJ 313(7062), 892–893

Wallentin L (2009): P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. Eur Heart J 30(16), 1964-77

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, James S, Katus H et al. (2009): Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 361, 1045-1057

Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K (2012): Point-of care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. Anesthesiology 117(3), 531-547

Welsch U: Lehrbuch Histologie. 2. Auflage. Elsevier, Urban und Fischer (Verlag), München; Jena 2006

Turinsky S, Steuernagel C: Bluttransfusion. In: Wilhelm W(Hrsg.): Praxis der Intensivmedizin. Springer-Medizin-Verlag, Heidelberg 2011, 47-58

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK (2001): Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 345(7), 494-502

Danksagung

Für die freundliche Überlassung dieses Dissertationsthemas und die wertvolle Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Bräuer bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Hanna Haus für die geduldige Einarbeitung, die hilfreiche Unterstützung sowie die engagierte und freundliche Betreuung bei der Durchführung dieser Studie. Ebenso möchte ich ihr für ihre stetige Diskussionsbereitschaft, ihre wertvollen Anregungen bei der Erstellung meiner Dissertation und auch für die Korrektur meiner Arbeit danken.

Bei Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Aron F. Popov möchte ich mich ganz herzlich für die Anregungen und die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft bedanken.

Lebenslauf

Mein Name ist Katharina Meyer-Albert. Ich wurde am 30. August 1983 als erstes Kind von Georg Meyer und Ingrid Olliges-Meyer in Osnabrück geboren. Ich habe zwei jüngere Brüder. Mein Vater ist Facharzt für Allgemeinmedizin in Osnabrück, und meine Mutter ist eine staatlich anerkannte Sozialpädagogin.

Meine Einschulung fand 1990 statt. Meine ersten vier Grundschuljahre verbrachte ich an der Grundschule St. Franziskus in Osnabrück. Nach der Grundschulzeit besuchte ich für weitere zwei Jahre die Orientierungsstufe Thomas Morus in Osnabrück. Danach wechselte ich auf die Möser-Realschule Osnabrück-Wüste, die ich im Jahr 2000 mit der Mittleren Reife beendete. Anschließend absolvierte ich eine dreijährige Ausbildung zur Arzthelferin, die ich am 1. Juli 2003 erfolgreich bestanden habe. Darauf aufbauend besuchte ich weiterführende Berufsoberschulen in Osnabrück und erwarb am 8. Juli 2005 meine allgemeine Hochschulreife.

Zum Sommersemester 2006 nahm ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen auf und beendete dieses erfolgreich im November 2014. Anschließend war ich für zwei Jahre an den Main-Kinzig-Kliniken in Gelnhausen in der Abteilung *Innere Medizin* als Assistenzärztin tätig. Nach 8-monatiger Elternzeit begann ich im Januar 2018 als Weiterbildungsassistentin in der Allgemeinarztpraxis Dr. Ott/Schöning in Freigericht zu arbeiten.

Im August 2012 begann ich in der Klinik für Anästhesie bei Prof. Dr. med. A. Bräuer eine statistische Dissertation mit dem Thema „Einfluss der präoperativen Gabe des neuen Thrombozytenaggregationshemmers Ticagrelor auf die peri- und postoperative Phase bei koronarchirurgischen Patienten mit Herzlungenmaschine“. Im Januar 2014 erfolgte die Veröffentlichung der vorliegenden Studienergebnisse als Publikation: Schotola H, Bräuer A, Meyer K, Hinz J, Schöndube FA, Bauer M, Mohite PN, Danner BC, Sossalla S, Popov AF. Perioperative outcomes of cardiac surgery patients with ongoing ticagrelor therapy: boon and bane of a new drug. *Eur J Cardiothorac Surg* 46(2), 198-205.