

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Sechs versus zwölf Monate einer
Clopidogrel-Therapie nach Drug-Eluting-
Stentimplantation bei Patienten mit
akutem Koronarsyndrom: Eine
Subgruppenanalyse der ISAR-SAFE-Studie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Annabelle Bohling, geb. Wolk

aus

Göttingen

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück
Referent: Prof. Dr. med. C. Jacobshagen
Ko-Referent/in:
Drittreferent/in:
Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Sechs versus zwölf Monate einer Clopidogrel-Therapie nach Drug-Eluting-Stentimplantation bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom: Eine Subgruppenanalyse der ISAR-SAFE-Studie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Oldenburg, den

.....

(Unterschrift)

Die vorliegende Arbeit basiert auf folgender Publikation:

Raphaela Lohaus*, Jonathan Michel*, Katharina Mayer, Anna Lena Lahmann, Robert A. Byrne, Annabelle Wolk, Jurrien M. ten Berg, Franz-Josef Neumann, Yaling Han, Tom Adriaenssens, Ralph Tölg, Melchior Seyfarth, Michael Maeng, Bernhard Zrenner, Claudius Jacobshagen, Jochen Wöhrle, Sebastian Kufner, Tanja Morath, Tareq Ibrahim, Isabell Bernlochner, Marcus Fischer, Heribert Schunkert, Karl-Ludwig Laugwitz, Julinda Mehilli, Adnan Kastrati & Stefanie Schulz-Schüpke (2016): *Six Versus Twelve Months Clopidogrel Therapy After Drug-Eluting Stenting in Patients With Acute Coronary Syndrome: An ISAR-SAFE Study Subgroup Analysis*. Scientific Reports 6, 33054 (Lohaus et al. 2016)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Koronare Herzkrankheit	1
1.1.1 Akutes Koronarsyndrom	2
1.1.2 Risikofaktoren.....	2
1.1.3 Koronaranatomie	3
1.1.4 Behandlungsstandards	3
1.2 Koronarstents	4
1.2.1 Perkutane Koronarintervention (PCI).....	4
1.2.2 Entwicklung von Koronarstents.....	4
1.2.3 Drug-Eluting-Stents (DES).....	5
1.2.4 DES der neueren Generation.....	5
1.3 Stentthrombose.....	6
1.3.1 Definition	6
1.3.2 Pathophysiologie	7
1.3.3 Inzidenz und Risikofaktoren	8
1.4 Duale Thrombozytenaggregationshemmung.....	8
1.4.1 Acetylsalicylsäure.....	9
1.4.2 Clopidogrel.....	9
1.4.3 Weitere Thrombozytenaggregationshemmer	10
1.5 Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung	12
1.5.1 BMS- und DES-Implantation beim chronischem Koronarsyndrom	12
1.5.2 DAPT beim akuten Koronarsyndrom.....	13
1.6 ISAR-SAFE-Gesamtstudie	14
1.7 Zielsetzung der Subgruppenanalyse	15
1.7.1 Eigenanteil.....	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Studienprotokoll	17
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.1.2 Klinische Endpunkte.....	19
2.2 Grundbegriffe	19
2.3 Statistische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Patientencharakteristika.....	22

3.1.1	Klinische und demographische Merkmale.....	22
3.1.2	Angiographische und prozedurbezogene Merkmale.....	23
3.1.3	Begleitmedikation.....	25
3.2	Klinische Ereignisse.....	25
3.2.1	Sekundäre Effektivitätspunkte.....	28
3.2.2	Sekundärer Sicherheitspunkt.....	29
3.2.3	Subgruppenergebnisse.....	30
4	Diskussion.....	32
4.1	Methodik und Patientenkollektiv.....	32
4.2	Ergebnisse.....	33
4.3	Limitationen der Arbeit.....	35
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	36
5	Zusammenfassung.....	38
6	Anhang.....	39
7	Literaturverzeichnis.....	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Studie.....	18
Abbildung 2: Primärer kombinierter Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall, schwere TIMI-Blutung) in beiden Studiengruppen in den 9 Monaten nach Randomisierung.....	27
Abbildung 3: Kombination von Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose und Schlaganfall (Effektivitätseindpunkte)	28
Abbildung 4: Schwere Blutung nach TIMI-Kriterien in beiden Studiengruppen.....	29
Abbildung 5: Schwere und leichte Blutungen nach TIMI-Kriterien in beiden Studiengruppen.....	30
Abbildung 6: Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts in den vordefinierten Subgruppen.....	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ARC-Definition der Stentthrombose – Zeitpunkt	6
Tabelle 2: ARC-Definition der Stentthrombose – Klinische Wahrscheinlichkeit	6
Tabelle 3: Risikofaktoren für das Auftreten einer Stentthrombose.....	8
Tabelle 4: Klinische und demographische Patientencharakteristika bei Randomisierung.....	22
Tabelle 5: Angiographische und prozedurbezogene Charakteristika	23
Tabelle 6: Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung.....	25
Tabelle 7: Klinische Ereignisse 9 Monate nach Randomisierung.....	26

Abkürzungsverzeichnis

AC(V)B	Aortokoronarer (venöser) Bypass
ACS	<i>acute coronary syndrome</i> (Akutes Koronarsyndrom)
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Angina pectoris
ARC	Academic Research Consortium
ASS	Acetylsalicylsäure
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMS	<i>bare-metal-stent</i>
CCS	<i>chronic coronary syndrome</i> (Chronisches Koronarsyndrom)
CI	<i>confidence interval</i> (Konfidenzintervall)
CK-MB	Creatinkinase vom <i>muscle-brain</i> Subtyp
COX	Cyclooxygenase
CTO	<i>chronic total occlusion</i> (Chronischer Kompletverschluss)
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
CYP	Cytochrom P ₄₅₀
DES	<i>drug-eluting-stent</i>
DAPT	<i>dual antiplatelet therapy</i> (Duale Thrombozytenaggregationshemmung)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
Hb	Hämoglobin
HR	<i>hazard ratio</i>
IQR	<i>interquartile range</i> (Interquartilsabstand)
ISAR-SAFE	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety and Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	<i>left anterior descending</i>
LMCA	<i>left main coronary artery</i> (linker Hauptstamm)
NSTEMI	<i>non-ST-elevation myocardial infarction</i>
PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i> (Perkutane Koronarintervention)
PLATO	The Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes
PRODIGY	Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-induced Intimal Hyperplasia Study
RCA	<i>right coronary artery</i> (rechte Koronararterie)
RCX	<i>ramus circumflexus</i>
RIVA	<i>ramus interventricularis anterior</i>
STEMI	<i>ST-elevation myocardial infarction</i>
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TRITON	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel

1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) gehört zu den häufigsten Erkrankungen und ist die Haupttodesursache in Deutschland. Insbesondere das plötzliche Auftreten von Beschwerden im Sinne eines akuten Koronarsyndroms weist eine hohe Mortalität auf. Daher gilt es, die betroffenen Patienten schnell zu therapieren sowie die Therapieansätze zu optimieren. Ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung von Patienten mit KHK ist die Implantation von Stents in verengte oder verschlossene Herzkranzgefäße. Zur Verhinderung einer Stentthrombose und somit zur Verbesserung der Prognose der Patienten wird postinterventionell eine temporäre duale Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen. Hieraus ergibt sich jedoch ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen.

Die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC, European Society of Cardiology) empfehlen für diese Therapie eine Dauer von sechs bis zwölf Monaten nach elektiver Stentimplantation, bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mindestens zwölf Monate (Neumann et al. 2019; Roffi et al. 2016).

1.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit wird definiert als atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße. Hierbei kommt es durch Ablagerungen von Lipoproteinen und einem chronischen Entzündungsprozess in der Gefäßwand zu Plaquebildungen und somit zu Verengungen des Gefäßlumens, die zu einer Minderdurchblutung und einem Sauerstoffmangel bestimmter Abschnitte des Herzmuskels führen können (Loscalzo und Möckel 2011). Daher wird die KHK auch als ischämische Herzerkrankung bezeichnet.

Die KHK ist in Deutschland die häufigste Todesursache. Im Jahr 2015 wurden knapp 14 Prozent aller Todesfälle durch die KHK verursacht (Statistisches Bundesamt 2017).

Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris (AP). Diese wird als anfallsartiger Brustschmerz bzw. Brustenge beschrieben, die retrosternal auftritt, durch körperlichen oder emotionalen Stress verstärkt wird und häufig eine schnelle Besserung nach Nitroglyceringabe zeigt (Diamond 1983). Zudem kann der Schmerz in die Arme, den Unterkiefer oder in den Oberbauch ausstrahlen (Meyer et al. 1998). Die Ursache der Angina pectoris liegt in der myokardialen Ischämie.

Die KHK wird nach Symptomatik in das chronische und das akute Koronarsyndrom unterteilt. Das chronische Koronarsyndrom (CCS, *chronic coronary syndrome*) bezeichnet den stabilen Verlauf der Erkrankung.

Laut der ESC-Leitlinie von 2019 zeichnet sich das CCS durch reversible und reproduzierbare Episoden von AP aus, die durch körperliche oder psychische Belastung oder Kälteexposition

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche allgemeine Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

ausgelöst werden und nicht in Ruhe auftreten. Viele Patienten zeigen zwischen diesen Episoden auch längere asymptomatische Phasen (Knuuti et al. 2020).

Die 5-Jahresmortalität von Patienten mit chronischem Koronarsyndrom liegt bei sieben Prozent (Stergiopoulos et al. 2014).

1.1.1 Akutes Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom (ACS, *acute coronary syndrome*) umfasst alle akut lebensbedrohlichen Formen der KHK und kann sich aus dem CCS entwickeln oder die Erstmanifestation einer KHK darstellen. Das ACS wird in die instabile Angina pectoris, den Nicht-ST-Strecken-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) und den ST-Strecken-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI) unterteilt (Cannon et al. 2001).

Die instabile Angina pectoris wird definiert durch das Auftreten der Beschwerden in Ruhe oder durch die Zunahme der Dauer und Intensität der Beschwerden (Crescendo-Angina). Häufig zeigt sich ein vermindertes Ansprechen auf eine Nitroglyceringabe (Meyer et al. 1998). Zudem zählt jede neu aufgetretene Angina pectoris als instabil (de-novo-Angina).

Ein NSTEMI besteht, wenn bei Patienten, über die Symptome einer instabilen Angina pectoris hinaus, Zeichen einer myokardialen Nekrose vorliegen. Diese wird durch eine dynamische Veränderung von kardialen Biomarkern (insbesondere Troponin) angezeigt. Bei einem NSTEMI kann es zudem zu unspezifischen Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) kommen, im Sinne von ST-Streckensenkungen oder T-Negativierungen (Loscalzo und Möckel 2011). Pathophysiologisch liegen in den meisten Fällen eine Ruptur oder eine Erosion atherosklerotischer Plaques zugrunde. Aufgrund der dadurch erhöhten Thrombogenität kann an der Stelle ein Thrombus entstehen und das Gefäß akut teilverlegen (Libby 2013). Je nach Ausmaß und Dauer der Verlegung kann dies zu einer passageren Ischämie, oder zu einem dauerhaften myokardialen Zelluntergang führen.

Ein STEMI wird über spezifische, anhaltende ST-Streckenhebungen im EKG definiert, die zusätzlich zu der typischen Symptomatik und erhöhten kardialen Biomarkern bestehen. Hierbei kommt es nach einer Plaqueruptur meist zu einem vollständigen thrombotischen Verschluss eines Gefäßes (Ibanez et al. 2017).

Die 5-Jahresmortalität von Patienten mit stattgehabtem STEMI liegt bei 19 %, mit NSTEMI bei 22 % und mit instabiler Angina pectoris bei 17 % (Fox et al. 2010).

1.1.2 Risikofaktoren

Für die koronare Herzkrankheit wurden Risikofaktoren nachgewiesen, welche die Entstehung und den Progress der Erkrankung fördern. Hierzu zählen der arterielle Hypertonus, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Bewegungsmangel sowie eine positive Familienanamnese. Auch psychische Faktoren wie Depression, chronischer Stress und Angstzustände (Chhatriwalla et al. 2009; Bayturan et al. 2010; Frey et al. 2011;

Perk et al. 2012; Otaki et al. 2013), ein erhöhter Harnsäurespiegel (Odden et al. 2014) sowie ein erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel (Leebmann et al. 2013) gehen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher.

1.1.3 Koronaranatomie

Der Herzmuskel wird über zwei große Herzkranzgefäße mit Blut versorgt. Diese Gefäße sind funktionelle Endarterien – trotz Bildung von Kollateralarterien kann der akute Verschluss eines Gefäßes meist nicht kompensiert werden. Die koronare Blutversorgung ist individuell sehr unterschiedlich. Im Regelfall versorgt die rechte Koronararterie (RCA, *right coronary artery*) den rechten Ventrikel, den Sinusknoten, den inferioren Teil des interventrikulären Septums sowie die inferiore Wand des linken Ventrikels.

Die linke Koronararterie wird zunächst auch als linker Hauptstamm (LMCA, *left main coronary artery*) bezeichnet, bevor sie sich in den *Ramus interventricularis anterior* (RIVA, *left anterior descending (LAD)*) und den *Ramus circumflexus* (RCX) aufteilt. Der RIVA versorgt die anteriore linksventrikuläre Wand, die Herzspitze und den anterioren Teil des interventrikulären Septums über Septal- und Diagonaläste. Der RCX versorgt mit seinen Posterolateralästen die laterale und Teile der inferioren Wand des linken Ventrikels.

Es gibt Prädilektionsstellen für die Entwicklung atherosklerotischer Plaques. Diese befinden sich hauptsächlich an Biegungen und Bifurkationen (Caro et al. 1969; Asakura und Karino 1990).

1.1.4 Behandlungsstandards

Das Ziel der Therapie der koronaren Herzkrankheit ist die Kontrolle der Symptome, das Verhindern eines (erneuten) Myokardinfarkts und die Prognoseverbesserung. Sowohl die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines ausreichenden koronaren Blutflusses als auch die Minimierung der obengenannten Risikofaktoren sind bei der Therapie ausschlaggebend (Montalescot et al. 2013). Daher gibt es für Patienten mit KHK medikamentöse, interventionelle und operative Behandlungsstrategien.

Zur Symptomkontrolle werden antiischämische Medikamente eingesetzt, zum Beispiel Betablocker, kurz- und langwirksame Nitrate, Kalziumkanalblocker oder Ivabradin. Diese führen vorrangig über Herzfrequenzsenkung oder Vasodilatation zu einer Minderung des myokardialen Sauerstoffbedarfs oder zu einer Steigerung des Sauerstoffangebots. Zum Schutz vor dem Auftreten eines Myokardinfarkts werden Thrombozytenaggregationshemmer und Lipidsenker eingesetzt (Montalescot et al. 2013). Die kardiovaskulären Risikofaktoren müssen optimal eingestellt werden.

Kommt es trotz optimaler medikamentöser Therapie zu einer Zunahme der Beschwerden bzw. zu einem akuten Myokardinfarkt, sollte eine Koronarangiographie durchgeführt werden. Je nach Koronarbefund und Patientenrisiko erfolgt die Entscheidung für eine operative oder eine interventionelle Revaskularisation.

Die operative Revaskularisation mittels arteriellem oder venösem aortokoronarem Bypass (ACB/ACVB) ist der Behandlungsstandard bei Patienten mit einer komplexen Mehrgefäßerkrankung und einem niedrigen Operationsrisiko (Mohr et al. 2013; Morice et al. 2014; Neumann et al. 2019).

Die perkutane Koronarintervention (PCI, *percutaneous coronary intervention*) wird überwiegend bei Patienten mit hohem Operationsrisiko oder geringerer Komplexität der Koronarstenosen durchgeführt. Die PCI ist der Goldstandard in der ACS-Behandlung (Morrison et al. 2002; Windecker et al. 2014).

1.2 Koronarstents

1.2.1 Perkutane Koronarintervention (PCI)

Die perkutane Koronarintervention bezeichnet einen Eingriff, bei dem ein Katheter über eine Arterie zum Herzen vorgeschoben wird, um verengte Herzkranzgefäße zu weiten. Zunächst erfolgte diese Weitung ausschließlich mittels einer Ballondilatation. Dabei wird ein dehnbarer Ballon über den Katheter zur betroffenen koronaren Engstelle geführt und dort kontrolliert aufgepumpt (Grüntzig 1978; Grüntzig et al. 1979). Die Positionskontrolle des Ballons erfolgt durch Kontrastmittelgabe und gleichzeitiger Röntgendurchleuchtung aus verschiedenen Winkeln (Projektionen). Durch den Druck des Ballons werden Kalk und thrombotische Anteile der Stenose verdrängt und der Lumendurchmesser vergrößert, wodurch die Perfusion des Gefäßes wiederhergestellt bzw. verbessert wird.

Probleme der Ballondilatation waren eine Restenoserate in den ersten sechs Monaten von 30 bis 40 Prozent (Holmes et al. 1984; Leimgruber et al. 1986; Gruentzig et al. 1987) sowie ein akuter Gefäßverschluss von fünf Prozent (Dorros et al. 1983), meist bedingt durch eine Intimadissektion und/oder einen intrakoronaren Thrombus (Mabin et al. 1985; Simpfendorfer et al. 1987).

1.2.2 Entwicklung von Koronarstents

Im Jahr 1986 wurde erstmalig nach einer erfolgten Ballondilatation zusätzlich ein Koronarstent an gleicher Stelle implantiert. Dieser sollte an der Läsion mechanische Unterstützung bieten und die Komplikationsrate an akuten Gefäßverschlüssen und Restenosen reduzieren. Die Stents waren selbstexpandierend und aus rostfreiem Stahl gefertigt (Sigwart et al. 1987). Zunächst wurden Koronarstents nur notfallmäßig bei akuten Komplikationen während einer Ballondilatation oder bei Patienten mit gesicherter Restenose eingesetzt (Eeckhout et al.

1994; Sutton et al. 1994). Im weiteren Verlauf wurden neue Techniken und verschiedene Stentmodelle, zum Beispiel ballon-expandierbare Stents (Schatz et al. 1991), entwickelt. Randomisierte Studien belegten eine Reduktion der Restenoseraten nach elektiven Implantationen dieser sogenannten Bare-Metal-Stents (BMS) gegenüber einer alleinigen Ballondilatation (Fischman et al. 1994; Serruys et al. 1994; Macaya et al. 1996). Aufgrund dieser klinischen Überlegenheit wurden die Indikationen neben den Notfalleingriffen auch auf primäre, elektive Stentimplantationen ausgeweitet (Smith et al. 2001).

1.2.3 Drug-Eluting-Stents (DES)

Da Bare-Metal-Stents die Restenoserate senkten, diese jedoch weiterhin bei etwa 25 Prozent lag (Carrozza et al. 1992; Serruys et al. 1994), wurde nach antiproliferativen Techniken gesucht. In der Folge wurden zum Beispiel eine intrakoronare Brachytherapie (Teirstein et al. 1997; Grise et al. 2002) oder eine Beschichtung der Stents mit Steroiden (Han et al. 2006) oder Östrogenen (Abizaid et al. 2004) entwickelt. Diejenige Technik, die den anderen aktuell klinisch überlegen ist, ist die Beschichtung der Stents mit Immunsuppressiva (Iofina et al. 2007). Durch diese sogenannten Drug-Eluting-Stents (DES) wird die Intimaproliferation innerhalb des Stents gehemmt (Axel et al. 1997; Braun-Dullaeus et al. 1998; Honda et al. 2001). Zu Beginn der Entwicklung wurden hauptsächlich Paclitaxel- und Sirolimus-beschichtete Stents genutzt, die eine Restenoserate von vier bis acht Prozent aufwiesen (Moses et al. 2003; Holmes et al. 2004; Stone et al. 2004). In weiterführenden Studien zeigte sich jedoch neben der vorteilhaften Senkung der Restenoserate auch eine negative Seite der Drug-Eluting-Stents durch das vermehrte Auftreten von späten Stentthrombosen (McFadden et al. 2004; Pfisterer et al. 2006) mit einer Häufigkeit von einem bis zwei Prozent (Iakovou et al. 2005; Ong et al. 2005).

1.2.4 DES der neueren Generation

Aufgrund der hohen Mortalitätsrate von Stentthrombosen (siehe Abschnitt 1.3.3) wurden diverse Änderungen an den Stentstreben, der Flexibilität, der Biokompatibilität, an der Beschichtungsstärke und der Kinetik des Medikaments und am Wirkstoff selbst (Wechsel auf Zotarolimus oder Everolimus) vorgenommen. Für diese sogenannten DES der zweiten oder neueren Generation konnte in randomisierten Studien eine allgemeine Überlegenheit in Bezug auf das klinische Outcome und insbesondere eine Reduktion der Stentthrombosen im Vergleich zu Erstgenerations-DES und BMS gezeigt werden (Urban et al. 2015; Valgimigli et al. 2015; Jensen et al. 2016).

1.3 Stentthrombose

1.3.1 Definition

Die Stentthrombose ist eine akute thrombotische Verlegung (total oder subtotal) eines implantierten Stents. Sie wird koronarangiographisch definiert als ein Füllungsdefekt, der eiförmig, kugelförmig oder irregulär in mindestens zwei Projektionen nachgewiesen wird. Der Füllungsdefekt ist nicht verkalkt, von drei Seiten von Kontrastmittel umgeben und tritt innerhalb eines Koronarstents, bzw. 5 mm proximal oder distal des Stents auf. Eine Stentthrombose liegt angiographisch ebenfalls vor, wenn Kontrastmittel intraluminal proximal des Stents persistiert, bzw. der Stent akut verschlossen ist (Capone et al. 1985; Cutlip et al. 2007).

Die Stentthrombose wurde vom Academic Research Consortium (ARC) im Jahr 2007 definiert nach dem Zeitpunkt des Auftretens nach Stentimplantation (Tabelle 1) und nach der klinischen Wahrscheinlichkeit (Tabelle 2). Diese Definitionen wurden zur Vereinheitlichung der Stentthrombose-Kriterien in klinischen Studien festgelegt (Cutlip et al. 2007).

Tabelle 1: ARC-Definition der Stentthrombose – Zeitpunkt

Zeitpunkt des Auftretens nach Stentimplantation	Definition
0 bis 24 Stunden	Akute Stentthrombose
> 24 Stunden bis 30 Tage	Subakute Stentthrombose
> 30 Tage bis 1 Jahr	Späte Stentthrombose
> 1 Jahr	Sehr späte Stentthrombose

Die akute und subakute Stentthrombose können als frühe Stentthrombose zusammengefasst werden.

Ein angiographisch gesicherter Stentverschluss ohne Auftreten von klinischen Symptomen wird als stummer Verschluss bezeichnet und ist kein Beweis für eine Stentthrombose.

Tabelle 2: ARC-Definition der Stentthrombose – Klinische Wahrscheinlichkeit

Klinische Wahrscheinlichkeit	Definition
Gesichert (<i>definite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Angiographischer Nachweis und klinische Symptome - Pathologischer Nachweis in Autopsie

Klinische Wahrscheinlichkeit	Definition
Wahrscheinlich (<i>probable</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Jeder unerklärliche Todesfall innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation - Jeder Myokardinfarkt, der zu einer gesicherten Ischämie im Stentareal führt, ohne angiographischen Nachweis einer Stentthrombose und ohne anderweitigen Grund als Ursache
Möglich (<i>possible</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Jeder unerklärliche Todesfall mehr als 30 Tage nach Stentimplantation bis zum Ende der klinischen Studie

1.3.2 Pathophysiologie

Einer der Hauptmechanismen bei der Entstehung eines Thrombus ist die Thrombozytenaggregation. Diese ist ein physiologischer Teil der primären Hämostase. Hierbei kommt es nach Verletzung des Endothels durch Kontakt mit hochthrombogenen, subendothelialen Komponenten zur Aktivierung von Thrombozyten. Aktivierte Thrombozyten vergrößern ihre Oberfläche, um sich über Glykoproteinrezeptoren mit der thrombogenen Matrix zu verbinden und setzen Substanzen frei, die wiederum weitere Thrombozyten aktivieren. Zwei dieser Substanzen sind Adenosindiphosphat (ADP) und das Prostaglandin Thromboxan A₂, welche über Bindung entsprechender Rezeptoren anderer Thrombozyten die Aggregation beschleunigen. Dieser Ablauf führt innerhalb von Minuten zu einer Quervernetzung vieler Thrombozyten und dem primären Verschluss der Gefäßverletzung (Mitchell 2009). Durch negative Rückkopplungsmechanismen und Ausschüttung antithrombotischer Faktoren wird die Thrombozytenaktivierung nach kurzer Zeit wieder gebremst.

Ein Thrombus kann entstehen, wenn pro- und antithrombotische Faktoren zugunsten der prothrombotischen Faktoren aus dem Gleichgewicht geraten. Eine der Ursachen hierfür kann das Vorliegen der sogenannten Virchow'schen Trias mit abnormalem bzw. verlangsamtem Blutfluss, erhöhter Blutviskosität und Endothelschädigung sein. Auch genetische Faktoren können Thrombosen begünstigen (Esmon 2009).

Bei einer Stentimplantation entstehen durch den Druck auf die Gefäßwand mechanische Verletzungen des Endothels, die die Entstehung von Thrombosen auslösen können. Darüber hinaus ist das aus Metall bestehende Stentgerüst als Fremdmaterial hochthrombogen. Weitere ursächliche Mechanismen von frühen Stentthrombosen sind zumeist prozedurbedingt, wie zum Beispiel eine inkomplette Stententfaltung, eine ungenügende Stentanlagerung an die Gefäßwand, verbliebene Stenosen im Stentsegment (Fujii et al. 2005) oder Gefäßdissektionen (Cheneau et al. 2003).

Die Mechanismen, die eine späte und sehr späte Stentthrombose von DES verursachen, sind noch nicht abschließend bekannt. Assoziierte Faktoren sind eine inkomplette Endothelialisierung der Stentstreben, neu aufgetretene Atherosklerose im Stent (Taniwaki et al. 2016), Gefäßentzündung durch den mechanischen Druck (Inoue et al. 2011) und eine verlangsamte Wundheilung bei DES (Nakazawa 2011).

1.3.3 Inzidenz und Risikofaktoren

Die Stentthrombose tritt unter leitliniengerechter Therapie mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung bei weniger als zwei Prozent der Patienten nach Stentimplantation auf (Mauri et al. 2007; Roukoz et al. 2009; Iqbal et al. 2013). Wenn sie auftritt, geht sie jedoch mit einer stark erhöhten Myokardinfarkt- und Mortalitätsrate einher (Topol 1994). Patienten mit einer Stentthrombose erleiden zu 60 bis 70 Prozent einen Herzinfarkt, sieben bis 24 Prozent versterben (Cutlip et al. 2001; Iakovou et al. 2005).

Es konnten folgende, in [Tabelle 3](#) aufgeführte, Risikofaktoren für das Auftreten einer Stentthrombose identifiziert werden (van Werkum et al. 2009; Naidu et al. 2012; D’Ascenzo et al. 2013).

Tabelle 3: Risikofaktoren für das Auftreten einer Stentthrombose

Patientenbezogen	Läsionsbezogen	Prozedurbezogen
ACS-Patienten, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion, vorzeitige Beendigung oder Nichtansprechen der dualen Thrombozytenaggregation, vorherige Brachytherapie, Malignom, ACB, Rauchen	Schwere Verkalkung, komplexe Läsion, Bifurkationsläsion, chronischer Totalverschluss (CTO, <i>chronic total occlusion</i>), Mehrgefäß-KHK, Läsion in RIVA oder RCA, Läsionslänge >22 mm, In-Stent-Restenose	Dissektion, Thrombus, unterdimensionierter Stent, unbehandelte Stenosen proximal oder distal des implantierten Stents, Implantation multipler Stents

1.4 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Die duale Thrombozytenaggregationshemmung (*DAPT*, *dual antiplatelet therapy*, duale Plättchenhemmung) ist eine medikamentöse Therapie, die Gefahr einer Stentthrombose zu reduzieren. Zur DAPT werden Acetylsalicylsäure (ASS) und ein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer parallel eingesetzt, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die DAPT war in zwei randomisierten Studien den zu Beginn der Stententwicklung sehr heterogen eingesetzten antithrombotischen Regimen nach einer Stentimplantation (z. B.

Heparin, Warfarin und ASS in unterschiedlichen Kombinationen) klinisch überlegen (Schömig et al. 1996; Leon et al. 1998).

1.4.1 Acetylsalicylsäure

Niedrigdosierte Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin[®]) hemmt irreversibel die Aktivität des Enzyms Cyclooxygenase (COX)-1, das eine wichtige Rolle in der Prostaglandinsynthese der Thrombozyten spielt (Patrono et al. 1985). Die COX-1 ist für die Bildung von Prostaglandin H₂, dem Vorläufer von Thromboxan A₂ notwendig. Fehlt Thromboxan A₂, läuft die Thrombozytenaggregation nur langsam und ineffektiv ab. Klinisch äußert sich dies in einer verlängerten Blutungszeit (Patrono et al. 2004). Die zellkernlosen Thrombozyten können die COX-1 nicht neu synthetisieren, deshalb hält die Wirkung von ASS für einen Lebenszyklus der Thrombozyten von sieben bis zehn Tagen an. Erst die Neubildung von Thrombozyten erlaubt eine effektive Thrombozytenaggregation.

Oral appliziertes ASS unterliegt einem hohen *first-pass*-Metabolismus und hat daher eine geringe systemische Bioverfügbarkeit (Siebert et al. 1983; Pedersen und FitzGerald 1984). Blutungskomplikationen, insbesondere gastrointestinale und zerebrale, und das Reye-Syndrom (Belay et al. 1999) gehören zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen von ASS.

Zahlreiche randomisierte Studien belegen die Sicherheit und Effektivität von ASS in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt und bei Hochrisiko-Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994).

1.4.2 Clopidogrel

Clopidogrel (Plavix[®], Iscover[®]) ist eine inaktive Form der Gruppe der Thienopyridine und wirkt erst nach hepatischer Konversion in den aktiven Metaboliten systemisch. Von der oral applizierten Dosis werden etwa 50 Prozent intestinal resorbiert und verstoffwechselt. Ein Großteil (85-90 Prozent) des resorbierten Clopidogrels wird durch Esterasen zügig inaktiviert (Bonello et al. 2010). Die Aktivierung erfolgt in zwei oxidativen Schritten durch die Cytochrom P₄₅₀ (CYP)-Enzyme der Leber. Insbesondere das CYP 2C19 und das CYP 3C4 wurden als hauptbeteiligte Enzyme identifiziert (Mega et al. 2009; Kazui et al. 2010).

Der aktive Metabolit von Clopidogrel wirkt als irreversibler Antagonist am P2Y₁₂-Rezeptor der Thrombozyten. Über diesen Rezeptor erfolgt nach Bindung von ADP die Aktivierung und Aggregation weiterer Thrombozyten (Hollopeter et al. 2001). Nach der nicht-kompetitiven Bindung von Clopidogrel verliert der P2Y₁₂-Rezeptor durch molekulare Umstrukturierung irreversibel die Fähigkeit, ADP zu binden (Savi et al. 2006).

Diverse Studien bestätigten die klinische Sicherheit und Effektivität von Clopidogrel (Gent et al. 1996; Bertrand et al. 2000). Darüber hinaus konnte ein positiver Nutzen einer Kombination von ASS und Clopidogrel im Vergleich zu einer Monotherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Yusuf et al. 2001; Chen et al. 2005; Sabatine et al. 2005) sowie

nach erfolgter PCI in der CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events)- bzw. PCI-CURE-Studie belegt werden (Mehta et al. 2001; Steinhubl et al. 2002).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Clopidogrel sind Blutungskomplikationen. Schwere gastrointestinale oder intrazerebrale Blutungen treten bei weniger als einem Prozent der behandelten Patienten auf (Gent et al. 1996). Weitere unerwünschte Wirkungen sind Hautausschläge, Diarrhoen und Thrombozytopenien.

Mit zunehmender klinischer Anwendung von Clopidogrel wurden Patienten beobachtet, die ein heterogenes Ansprechen auf das Medikament zeigten. Es konnte eine individuell variable Ausprägung der Thrombozytenhemmung nachgewiesen werden (Järemo et al. 2002; Gurbel et al. 2003).

Die Ursachen für ein verringertes Ansprechen auf Clopidogrel sind neben mangelnder Compliance und falscher Dosierung vielfältig:

- Medikamenteninteraktionen über CYP 3A4, die die Konversion in den aktiven Metaboliten hemmen, eine erhöhte ADP-Ausschüttung, Hochregulation alternativer prothrombotischer Kaskaden (Wiviott und Antman 2004)
- Genetische Faktoren wie Polymorphismen des P2Y₁₂-Rezeptors (Fontana et al. 2003), des CYP 3A4 (Lau et al. 2004) und des CYP 2C19 (Hulot et al. 2006)
- Komorbiditäten wie Übergewicht, Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus (Tentzeris et al. 2011)

Der Grad des unterschiedlichen Ansprechens ist weder klinisch noch laborchemisch exakt definiert. In der Literatur werden Begriffe wie Hyporesponder, Semi-, *low*-, Non-Responder und Resistenz genutzt. Der Anteil der Patienten, die nach Clopidogrel-Gabe keine ausreichende Hemmung der Thrombozyten aufweisen, liegt zwischen fünf und 30 Prozent (Müller et al. 2003; Matetzky et al. 2004; Nguyen et al. 2005; Serebruany et al. 2005; Geisler und Gawaz 2007). Die Prävalenz von Polymorphismen des CYP 2C19-Allels ist bei asiatischen Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, höher (53 %) als bei westlichen Patienten (28 %) (Jang et al. 2012). Bei Patienten, die durch Polymorphismen bedingt eine reduzierte Funktion des CYP 2C19 besitzen, ist das Risiko für eine Stentthrombose etwa um das Dreifache erhöht (Mega et al. 2009). Eine Erhöhung der Clopidogrel-Dosierung bei Patienten mit Clopidogrel-Resistenz erwies sich als nicht effektiv (Price et al. 2011).

1.4.3 Weitere Thrombozytenaggregationshemmer

Ticlopidin ist ein Thienopyridin der ersten Generation und wirkt wie Clopidogrel ebenfalls über eine irreversible Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors der Thrombozyten (Quinn und Fitzgerald 1999). Es war das erste klinisch genutzte Thienopyridin. Für Ticlopidin konnte erstmals die klinische Überlegenheit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS bei Patienten nach PCI im Vergleich zu einer Monotherapie nachgewiesen werden (Goods et al. 1996; Hall et al. 1996). Es wurde jedoch aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit,

wie dem Auftreten schwerer Leukopenien und häufigen gastrointestinalen Beschwerden (Gent et al. 1989; Hass et al. 1989; McTavish et al. 1990) von Clopidogrel abgelöst (Bertrand et al. 2000; Bhatt et al. 2002) und spielt heute im klinischen Alltag keine Rolle mehr.

Prasugrel (Efient[®]) gehört ebenfalls zur Gruppe der Thienopyridine und wurde 2009 in Deutschland zugelassen. Auch Prasugrel hemmt nach seiner Aktivierung den P2Y₁₂-Rezeptor irreversibel, jedoch etwa 10- bis 100-mal stärker als Clopidogrel und Ticlopidin (Niitsu et al. 2005). Die potentere Wirkung von Prasugrel wird auf seine schnellere und effektivere Metabolisierung zum systemisch aktiven Metaboliten zurückgeführt (Brandt et al. 2007a; Sugidachi et al. 2007; Wallentin 2009). Zudem unterliegt Prasugrel nicht einer verminderten Aktivität des CYP 2C19 und zeigt eine geringere interindividuelle Variabilität (Brandt et al. 2007b).

Die TRITON-TIMI 38-Studie (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) verglich eine Prasugrel- mit einer Clopidogrel-Therapie bei ACS-Patienten mit geplanter PCI oder STEMI-Patienten. Eine signifikante Reduktion des Herzinfarkttrisikos durch Prasugrel konnte erhoben werden, die Schlaganfall- und kardiovaskuläre Todesfallrate unterschieden sich nicht. Allerdings zeigte sich im Vergleich zu Clopidogrel eine signifikant erhöhte Blutungsrate und ein schlechteres Outcome von Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte (Wiviott et al. 2007). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich bei Diabetes mellitus-Patienten eine stärkere Reduktion der ischämischen Ereignisse unter Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel (Wiviott et al. 2008). Die TRILOGY-ACS-Studie (The Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) konnte keinen Vorteil von Prasugrel gegenüber Clopidogrel bei ACS-Patienten ohne PCI nachweisen (Roe et al. 2012). Dementsprechend wird Prasugrel vorrangig bei Patienten mit ACS und PCI empfohlen. Absolute Kontraindikation ist ein Schlaganfall in der Vorgeschichte oder ein stark erhöhtes Blutungsrisiko (Windecker et al. 2014).

Ticagrelor (Brilique[®]) wurde 2010 in Deutschland zugelassen und ist ein Triazolopyrimidin. Im Unterschied zu den Thienopyridinen ist Ticagrelor bereits der systemisch aktive Metabolit und die Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors verläuft reversibel und dosisabhängig (Husted et al. 2006; Storey et al. 2007).

In der PLATO-Studie (The Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) kam es unter Ticagrelor bei ACS-Patienten zu signifikant weniger kardiovaskulären Todesfällen, Herzinfarkten und Stentthrombosen als unter Clopidogrel. Die Rate an schweren, lebensbedrohlichen Blutungen war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, lediglich nicht-eingriffsbedingte Blutungen waren unter Ticagrelor häufiger (Wallentin et al. 2009). Neben Blutungen ist das Auftreten von Luftnot eine der häufigsten Nebenwirkungen von Ticagrelor.

Im direkten Vergleich zwischen Ticagrelor und Prasugrel bei Patienten mit ACS und PCI zeigte die ISAR-REACT-5-Studie (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) ein signifikant geringeres Auftreten des primären ischämischen Endpunktes unter Prasugrel ohne Unterschiede bei Blutungskomplikationen (Schüpke et al. 2019).

In den aktuellen kardiologischen Leitlinien wird Clopidogrel vorrangig bei CCS und erfolgter PCI, Ticagrelor bei ACS-Patienten mit oder ohne PCI und Prasugrel bei ACS-Patienten mit PCI nach Abwägung des Ischämie- und Blutungsrisikos empfohlen (Valgimigli et al. 2017).

1.5 Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung

In großen Studien konnte bereits hinreichend belegt werden, dass alle Patienten, die an einer KHK leiden, ASS zur Senkung des Risikos für ein (erneutes) Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses, lebenslang einnehmen sollten (Schömig et al. 1996; Baigent et al. 2002). Bisher wurden zur Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nur wenige randomisierte Studien durchgeführt. Die oftmals empirischen Empfehlungen sind je nach Indikation unterschiedlich.

1.5.1 BMS- und DES-Implantation beim chronischem Koronarsyndrom

Die ersten randomisierten Studien, die eine DAPT nach **BMS**-Implantation untersuchten, setzten diese für 30 Tage ein (Schömig et al. 1996; Bertrand et al. 1998; Leon et al. 1998; Urban et al. 1998). Da sich unter dieser DAPT-Dauer eine gute Effektivität und Sicherheit zeigte, wird die Einnahme einer dualen Plättchenhemmung für **vier Wochen** nach Implantation eines BMS bei Patienten mit CCS empfohlen (Neumann et al. 2019).

Nach Einführung der **Drug-Eluting-Stents** wurde aufgrund der antiproliferativen Wirkung und somit länger anhaltenden Thrombogenität schnell deutlich, dass zur effektiven Reduktion der Thrombosegefahr eine längere DAPT-Einnahme notwendig ist. Einige randomisierte Studien haben eine Dauer von drei bzw. sechs mit zwölf bzw. 24 Monaten verglichen und zeigten keine Unterlegenheit einer kürzeren DAPT-Dauer. Zwischen 1400 und 3100 Patienten wurden randomisiert, bei einem Großteil lag ein CCS oder ein geringes Ischämierisiko vor. Jedoch waren diese Studien aufgrund einer zu geringen Ereignisrate nicht abschließend aussagekräftig (Gwon et al. 2012; Kim et al. 2012; Valgimigli et al. 2012; Feres et al. 2013; Colombo et al. 2014; Gilard et al. 2015). Metaanalysen kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine kürzere DAPT mit geringeren Blutungsraten bei vergleichbaren Ischämieraten einhergeht (Cassese et al. 2012; Navarese et al. 2015). Eine Verlängerung der dualen Plättchenhemmung auf 30 Monate führte in der DAPT-Studie, bei ebenfalls hauptsächlich Niedrigrisiko-Patienten, zu einer Senkung der ischämischen Ereignisse aber auch zu einem Anstieg der Rate von mittleren bis schweren Blutungen und nicht-kardiovaskulär bedingten Todesfällen (Mauri et al. 2014). Eine Metaanalyse zeigte, dass eine

DAPT für länger als zwölf Monate Myokardinfarkte und Stentthrombosen reduziert, die erhöhte nicht-kardial bedingte Mortalität jedoch nicht durch eine Senkung der kardialen Mortalität aufgewogen wird und somit eine erhöhte Gesamtmortalität verursacht (Palmerini et al. 2015). Die randomisierte OPTIDUAL-Studie (The Optimal Dual Antiplatelet Therapy Trial) verglich zwölf mit 24 Monaten DAPT. Sie konnte keine Superiorität der 24-monatigen Therapie belegen, weder bei ACS-Patienten noch bei Patienten mit stabiler KHK. Die Rate an Blutungskomplikationen unterschied sich in beiden Gruppen nicht (Helft et al. 2015).

Die aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinien empfehlen bei stabiler KHK nach DES-Implantation eine DAPT für **sechs bis zwölf Monate** (Levine et al. 2016; Neumann et al. 2019).

1.5.2 DAPT beim akuten Koronarsyndrom

Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom unterliegen einem höheren Risiko für spätere ischämische Ereignisse als Patienten mit CCS (Goldberg et al. 2004; Fox et al. 2010). Das individuelle Ischämierisiko wird über den GRACE-Score abgeschätzt. Dieser Score entstand aus den Registerdaten des Global Registry of Acute Coronary Events um das Ischämierisiko und die Mortalität von ACS-Patienten innerhalb der ersten sechs Monate zu klassifizieren (Fox et al. 2006). Als Prädiktoren werden Alter, Pulsfrequenz, systolischer Blutdruck, Zeichen einer Herzinsuffizienz, Serumkreatinin, ST-Streckenveränderungen, Troponinwert und Asystolie bei Aufnahme eingesetzt. In Abhängigkeit der vorliegenden Werte und der dadurch erzielten Punktzahl erfolgt eine Einteilung in *low*-, *intermediate*- und *high-risk* Patienten.

Je höher das Ischämierisiko ist, desto deutlicher profitieren Patienten von einer dualen Plättchenhemmung, ungeachtet dessen, ob eine Revaskularisation erfolgt oder nicht (Mehta et al. 2001; Yusuf et al. 2001; Chen et al. 2005). Daher werden Patienten mit akutem Koronarsyndrom und somit generell erhöhtem Ischämierisiko unabhängig von der Behandlungs- oder Stentart gesondert in Leitlinien kommentiert.

Die europäischen und amerikanischen Leitlinien empfehlen bei ACS-Patienten eine DAPT-Therapie für **mindestens zwölf Monate** (Levine et al. 2016; Valgimigli et al. 2017). Dieser Empfehlung liegen hauptsächlich die CURE- und PCI-CURE-Studien zugrunde, in denen ACS-Patienten mit Clopidogrel für zwölf Monate behandelt wurden (Mehta et al. 2001; Yusuf et al. 2001). Auch die zwei großen, randomisierten Studien zu Prasugrel und Ticagrelor im Vergleich mit Clopidogrel (TRITON-TIMI 38-, respektive PLATO-Studie) und deren Subgruppenanalysen (Montalescot et al. 2009; Steg et al. 2010; James et al. 2011) waren auf eine DAPT-Dauer von zwölf Monaten nach ACS festgelegt.

In der PEGASUS-TIMI 54-Studie (The Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) wurde eine **verlängerte DAPT** mit Ticagrelor über zwölf Monate hinaus bei 21.000

Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt gegen Placebo getestet (Bonaca et al. 2015). Der primäre Effektivitätspunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) trat unter verlängerter DAPT bei knapp acht Prozent, unter Placebo bei neun Prozent der Patienten auf ($p = 0,008$). Dieser signifikanten Überlegenheit in der Effektivität stand ein erhöhtes Blutungsrisiko unter DAPT gegenüber.

Eine Subgruppenanalyse der DAPT-Studie zeigte bei 3576 Patienten mit Myokardinfarkt eine Reduktion von Stentthrombosen und Myokardinfarkten und ebenfalls ein erhöhtes Blutungsrisiko unter 30 Monaten DAPT gegenüber zwölf Monaten (Yeh et al. 2015). Diese Ergebnisse wurden in Metaanalysen bestätigt und zeigten, abgesehen von der Reduktion ischämischer Ereignisse und der erhöhten Blutungsrate, Hinweise auf eine erhöhte Mortalität unter verlängerter dualer Plättchenhemmung (Bittl et al. 2016; Udell et al. 2016).

Zur Frage nach einer möglichen **DAPT-Verkürzung** wurde eine Metaanalyse der Gruppe der ACS-Patienten der unter Abschnitt 1.5.1 genannten Studien durchgeführt. Diese stellte eine signifikant erhöhte Rate an Myokardinfarkten oder Stentthrombosen bei dreimonatiger DAPT im Vergleich zu sechs und zwölf Monaten heraus. Ein signifikanter Unterschied ischämischer Ereignisse zwischen sechs und zwölf Monaten lag nicht vor. Die drei- und sechsmonatige DAPT war mit einer geringeren Blutungsrate assoziiert als die zwölfmonatige. Ein Großteil der ACS-Patienten (67 %) waren *low-risk* Patienten ohne vorangegangenen Myokardinfarkt (Palmerini et al. 2017).

Daten aus einem großen schwedischen Register weisen darauf hin, dass eine DAPT-Dauer von unter drei Monaten mit einem signifikant erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse bei ACS-Patienten einhergeht (Varenhorst et al. 2014).

Die aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien empfehlen, bei ACS-Patienten ohne Blutungskomplikationen oder erhöhtem Blutungsrisiko eine verlängerte DAPT über zwölf Monate hinaus individuell zu diskutieren. Bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko kann die Verkürzung der DAPT auf sechs Monate in Betracht gezogen werden (Levine et al. 2016; Valgimigli et al. 2017).

1.6 ISAR-SAFE-Gesamtstudie

Die im Januar 2015 publizierte, prospektive, randomisierte und placebokontrollierte ISAR-SAFE-Studie (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety and Efficacy of Six Months Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stenting) verglich eine sechsmonatige mit einer zwölfmonatigen Therapie mit Clopidogrel zusätzlich zu ASS nach einer Drug-Eluting-Stent-implantation (Schulz-Schüpke et al. 2015). Es wurden 4000 Patienten in der Universitätsmedizin Göttingen und 39 weiteren Kliniken weltweit eingeschlossen. Sowohl Patienten mit CCS als auch Patienten mit akutem Koronarsyndrom nahmen an der Studie teil.

Hintergrund der ISAR-SAFE-Studie ist die Frage nach der Sicherheit und Effektivität einer kürzeren Dauer der dualen Plättchenhemmung (6 Monate) gegenüber einer längeren Gabe (12 Monate) bei Patienten nach DES-Implantation. Der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall, schwere Blutung) trat unter sechsmonatiger Therapie bei 1,5 Prozent der Patienten auf, unter zwölfmonatiger Therapie bei 1,6 Prozent ($p_{\text{Nichtunterlegenheit}} = 0,001$). Somit zeigte sich eine Nichtunterlegenheit der kürzeren DAPT-Dauer im Gesamtkollektiv. Dieses bestand zu 59 % aus Patienten mit CCS.

1.7 Zielsetzung der Subgruppenanalyse

Die optimale Dauer der dualen Plättchenhemmung nach DES-Implantation ist nach wie vor unklar. Auf Grundlage der wenigen bisher durchgeführten randomisierten Studien erscheint auch eine verkürzte sechsmonatige DAPT bei Patienten mit CCS ausreichend sicher. Für die große, stärker gefährdete Gruppe der ACS-Patienten liegen bislang kaum Daten vor. Bei ACS-Patienten spricht ein höheres thrombotisches Risiko für eine verlängerte DAPT. Demgegenüber steht das Nebenwirkungsprofil der Plättchenhemmer mit der Zunahme von schweren Blutungen, sodass eine DAPT nur so lange durchgeführt werden sollte, wie der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Ermittlung dieses unklaren Zeitpunktes bei ausschließlich ACS-Patienten. Damit soll zu einer klinisch fundierteren und sichereren Behandlung der betroffenen Patienten beigetragen werden.

Es wird geprüft, ob eine sechsmonatige DAPT, neben den in den kardiologischen Leitlinien empfohlenen zwölf Monaten, für ACS-Patienten ebenfalls eine sichere Behandlungsoption darstellt. Hierfür wurden in einer Subgruppenanalyse der ISAR-SAFE-Studie die zwei verschiedenen DAPT-Dauern bei ACS-Patienten nach Stentimplantation miteinander verglichen. Der Vergleich erfolgte anhand klinischer Ereignisse und zwar der Häufigkeit von Myokardinfarkten, Stentthrombosen, Schlaganfällen, Blutungen und Todesfällen im 9-monatigen Beobachtungszeitraum.

Das Ziel der Arbeit ist, die Hypothese der Nichtunterlegenheit einer sechsmonatigen Therapie gegenüber einer zwölfmonatigen DAPT bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu belegen. Diese kürzere DAPT wäre bei gleichem Schutz vor ischämischen Ereignissen einer längeren DAPT aufgrund der konstant bestehenden Blutungsgefahr vorzuziehen.

1.7.1 Eigenanteil

Im Zeitraum von März 2011 bis September 2014 war ich für die Koordination und Durchführung der ISAR-SAFE-Studie im Herzzentrum Göttingen mitverantwortlich. Unter der Leitung von Prof. Dr. med. C. Jacobshagen habe ich in diesem Zeitraum 94 Patienten im

Rahmen der Studie betreut. Meine Aufgaben beinhalteten die Sichtung von Herzkatheterbefunden und die Auswahl geeigneter Patienten nach Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die Kontaktaufnahme und anschließende Randomisierung. Zudem führte ich die überwiegend telefonischen *follow-up*-Visiten nach Studienprotokoll durch.

Darüber hinaus war ich für die Kommunikation und organisatorische Abstimmung (z. B. Monitoring-Visiten und Lieferung der Studienmedikation) mit dem Hauptsponsor der Studie (ISAResearch Center des Deutschen Herzzentrums München) verantwortlich.

Nach Abschluss der Datenerhebung im September 2014 war ich an der Subgruppenanalyse im Rahmen der Ko-Autorenschaft beteiligt und interpretierte die erhobenen Ergebnisse.

2 Material und Methoden

Die ISAR-SAFE-Hauptstudie ist eine prospektive, randomisierte, wissenschaftlich-initiierte, doppelblinde, placebokontrollierte, internationale, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie (Schulz-Schüpke et al. 2015).

In dieser Arbeit wird die vor Beginn der ISAR-SAFE-Studie definierte Subgruppe der Patienten mit akutem Koronarsyndrom analysiert. Die ACS-Subgruppe setzt sich aus allen randomisierten Patienten zusammen, die initial aufgrund einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI oder eines STEMI vorstellig wurden.

2.1 Studienprotokoll

Sechs Monate (-1/+2 Monate) nach erfolgter PCI mit Implantation eines Drug-Eluting-Stents (im Folgenden Index-PCI genannt) wurden die Patienten telefonisch oder schriftlich kontaktiert, ob eine Studienteilnahme für sie in Frage komme. Voraussetzung war die durchgängige Einnahme einer dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel während der sechs Monate sowie die im nachfolgenden Abschnitt aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Im Rahmen einer klinischen Visite in der Studienambulanz wurden die Patienten nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung randomisiert. Die doppelblinde Randomisierung in die beiden Studiengruppen (Clopidogrel vs. Placebo) erfolgte computer-basiert mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 für die jeweiligen Zentren. Die durch diese Methode festgelegte Nummernreihenfolge ordnete dem randomisierten Patienten eine Patientenummer sowie eine spezifische nummerierte Packung der Studienmedikation zu. Die Patienten erhielten somit für die folgenden sechs Monate entweder ein Placebo oder weitere sechs Monate eine Therapie mit Clopidogrel. Die Studienmedikation bestand aus sechs Packungen à 30 Tabletten. Die rosafarbenen Studientabletten enthielten entweder den Wirkstoff Clopidogrel (75 mg) oder ein Placebo und waren optisch nicht voneinander zu unterscheiden.

Zudem erhielt jeder Patient einen Studenausweis, welcher die Bestätigung der Teilnahme an einer Studie mit Thrombozytenaggregationshemmung, die Patientenummer sowie die Telefonnummer einer 24-Stunden-Notruf-Hotline beinhaltete. Mithilfe der Patientenummer konnten behandelnde Ärzte im Notfall über die Hotline eine sofortige Entblindung erwirken.

Es erfolgte ein klinisches *follow-up* im Rahmen entweder einer Telefonvisite, einer Visite in der Studienambulanz oder schriftlich sowohl 30 Tage, 6 Monate als auch 9 Monate nach der Randomisierung. Die Patienten wurden nach Problemen mit der Studienmedikation und *adverse events* (z. B. erneuter Krankenhausaufenthalt, erneuter Herzkatheter, behandlungsbedürftige Blutungen) befragt. [Abbildung 1](#) stellt den zeitlichen Ablauf der Studie und den Einsatz der jeweiligen DAPT graphisch dar.

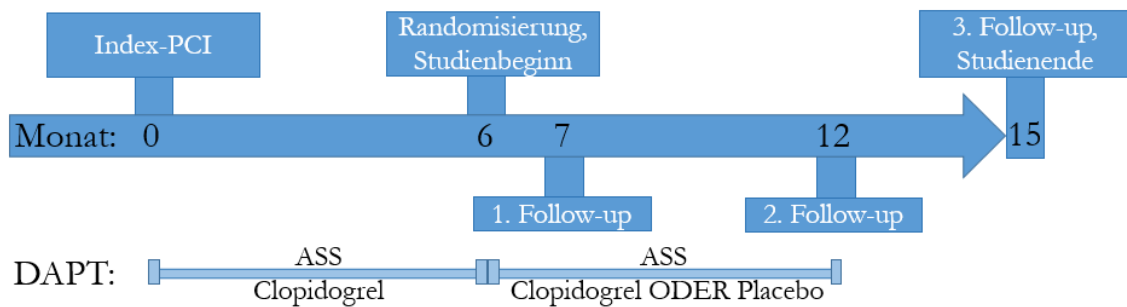


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Studie

Nach Beendigung der Studienmedikation schickten die Patienten die Verpackung an das Studienzentrum zurück. Restliche Tabletten wurden gezählt, dokumentiert und an den Hauptsponsor zurückgesandt.

Die Patientennamen wurden in allen Dokumenten pseudonymisiert.

Das positive Votum der für die Universitätsmedizin Göttingen zuständigen Ethikkommission lag vor (Antragsnummer 7/6/10), ebenso das endgültige Votum der Ethikkommission der Technischen Universität München (Projektnummer 2010/08) als Hauptsponsor.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie älter als 18 Jahre waren und in den 6 Monaten (-1/+2) zwischen Index-PCI und Randomisierung eine durchgehende Therapie mit Clopidogrel erhielten. Zudem musste die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorliegen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung folgende Merkmale aufwiesen:

- eine Angina pectoris-Symptomatik oder andere Zeichen der Myokardischämie
- stattgehabte Stentthrombose
- DES-Implantation in den Hauptstamm der linken Koronararterie
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate
- große, geplante Operation in den folgenden sechs Monaten
- Indikation zur oralen Antikoagulation mit Coumadin-Derivaten oder neuen oralen Antikoagulantien
- aktive Blutung, Blutungsneigung oder stattgehabte Hirnblutung
- bekannte Allergie oder Intoleranz gegen Clopidogrel oder ASS
- Schwangerschaft
- mangelnde Compliance
- Lebenserwartung < 1 Jahr aufgrund von Komorbiditäten
- vorherige Teilnahme an derselben Studie

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

2.1.2 Klinische Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie wurde definiert als Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose (wahrscheinlich oder gesichert) oder einer schweren Blutung nach den Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-Blutungskriterien.

Die sekundären Endpunkte bestanden aus den einzelnen Komponenten des primären Endpunktes.

2.2 Grundbegriffe

Im Folgenden werden die in der vorliegenden Arbeit angewandten Grundbegriffe erläutert und definiert.

Myokardinfarkt (Cannon et al. 2001): Der für die Diagnose Myokardinfarkt geforderte Anstieg von kardialen Biomarkern (Creatinkinase (*muscle-brain* Subtyp, CK-MB), kardiales Troponin) ist abhängig von der klinischen Situation:

- Wenn das Ereignis innerhalb von 48 Stunden nach PCI auftritt, muss der CK-MB-Wert einmalig das Dreifache des oberen Grenzwertes übersteigen. Klinische Symptome müssen nicht vorliegen.
- Wenn das Ereignis innerhalb von 48 Stunden nach ACVB-Operation auftritt, muss der CK-MB-Wert einmalig das Zehnfache des oberen Grenzwertes übersteigen. Klinische Symptome müssen nicht vorliegen.
- Wenn das Ereignis außerhalb von 48 Stunden nach PCI oder ACVB-Operation, also spontan, auftritt, müssen folgende Kriterien vorliegen: CK-MB/kardiales Troponin oberhalb des Grenzwertes sowie entweder Brustschmerz für länger als 20 Minuten oder ST-Streckenveränderungen von mehr als 1 mm in einer oder mehreren EKG-Ableitungen.

Ungeachtet der klinischen Situation liegt ein Myokardinfarkt vor, wenn

- neuauftretene Q-Zacken im EKG dokumentiert werden.
- ein neuauftretener Myokardinfarkt mittels Autopsie bestätigt wird.
- ST-Streckenhebungen größer 1 mm in zwei benachbarten EKG-Ableitungen mit Brustschmerzen (länger als 20 Minuten) oder hämodynamischer Instabilität einhergehen.

Schlaganfall: Plötzlich auftretendes neurologisches Ereignis, das mindestens 24 Stunden anhält. Fokale Symptome müssen vorliegen und es darf keine anderweitige Erklärung der Ursache geben. Eine Bildgebung ist zur Diagnosestellung zwingend notwendig.

Stentthrombose: siehe Abschnitt 1.3.1

TIMI-Blutungskriterien (Rao et al. 1988):

- Schwere (major) Blutung: intrakranielle Blutung; Hämoglobin (Hb)-Abfall von ≥ 5 g/dl (oder 15 % des Hämatokrits)

- Leichte (minor) Blutung: spontane Blutungen (wie ausgeprägte Hämaturie oder Hämatemesis) oder indirekt beobachteter Blutverlust (kaffeesatzartiges Erbrechen, hämatinpositive Meläna, Hämatom oder retroperitoneale Einblutung) spontan oder nichtspontan, mit einem Hb-Abfall von ≥ 3 g/dl (oder mindestens 10 % des Hämatokrits); Hb-Abfall von ≥ 4 g/dl (oder 12 % des Hämatokrits) ohne Nachweis einer Blutungslokalisierung

BARC (Bleeding Academic Research Consortium)-Kriterien (Mehran et al. 2011):

- *Typ 0*: keine Blutung
- *Typ 1*: geringe Blutung, die keine Therapie benötigt, Patienten aber veranlassen kann, die Studienmedikation eigenständig ohne Arzt-Rücksprache zu pausieren
- *Typ 2*: jede sichtbare, therapiebedürftige Blutung, die nicht unter Typ 3-5 fällt, aber mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: 1) benötigt keine chirurgische, aber medizinische Therapie 2) führt zur Krankenhauseinweisung 3) bedarf einer medizinischen Abklärung
- *Typ 3*:
 - o *Typ 3a*: sichtbare Blutung mit Hb-Abfall von 3-5 g/dl; jede transfusionsbedürftige offene Blutung
 - o *Typ 3b*: sichtbare Blutung mit Hb-Abfall ≥ 5 g/dl; Perikardtamponade; chirurgisch therapiebedürftige Blutung (ausgenommen Zahn-/Nasen-/Haut-/hämorrhoidale Blutung); Behandlungsnotwendigkeit mit intravenösen, vasoaktiven Substanzen
 - o *Typ 3c*: intrakranielle/intraspinale Blutung; intraokkuläre Blutung mit Sehkrafteinschränkung
- *Typ 4*: ACVB-assoziierte Blutung (perioperativ, < 48 Stunden), intrakranielle Blutung oder > 5 Bluttransfusionen; Resternotomie zur Blutungskontrolle; Förderung von > 2 Litern über Thoraxdrainage in 24 Stunden)
- *Typ 5*: tödlich verlaufende Blutung
 - o *Typ 5a*: vermutlich – keine Bestätigung durch Autopsie oder Bildgebung, aber klinisch wahrscheinlich
 - o *Typ 5b*: definitiv – sichtbare Blutung; Bestätigung durch Autopsie oder Bildgebung

Komplexität der Läsion nach ACC (American College of Cardiology)/AHA (American Heart Association)-Kriterien (Ryan et al. 1988; Ryan et al. 1990):

- *Typ A-Läsion*: PCI-Erfolgsrate > 85 % aufgrund einer konzentrischen, isolierten (< 10 mm Länge), regelmäßig konturierten, leicht zugänglichen, wenig kalzifizierten, nicht thrombosierten Läsion, die nicht an einer Biegung (Winkel < 45°), an einer Bifurkation der großen Seitenäste oder im Koronarostium auftritt und nicht chronisch verschlossen ist.

- *Typ B-Läsion*: PCI-Erfolgsrate 60-85 % aufgrund einer exzentrischen, tubulären (10-20 mm Länge), unregelmäßig konturierten, mäßig bis schwer kalzifizierten Läsion, die im Koronarostium, an mittelgradigen Biegungen ($> 45^\circ$ aber $< 90^\circ$) oder an Bifurkationen auftritt. Die Läsion ist weniger als 3 Monate chronisch verschlossen und weist einen geringen thrombotischen Anteil auf.
 - o *Typ B1*: eins der unter Typ B genannten Kriterien trifft zu
 - o *Typ B2*: zwei oder mehr der unter Typ B genannten Kriterien treffen zu
- *Typ C-Läsion*: PCI-Erfolgsrate < 65 % aufgrund einer diffusen (> 20 mm Länge) Läsion mit einem Winkel von $> 90^\circ$ in einem stark gewundenen Segment. Die Läsion ist länger als 3 Monate chronisch verschlossen, in einem venösen Bypassgraft oder ein wichtiger Seitenast kann nicht geschützt werden.

Hochrisikopatient: Jeder Studienpatient, der bei der Index-PCI aufgrund der Indikation NSTEMI/STEMI einen DES erhielt, gilt als Hochrisikopatient für ischämische Ereignisse.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Methodik und Auswertung der ISAR-SAFE-Hauptstudie wurde im European Heart Journal publiziert (Schulz-Schüpke et al. 2015). Auf diesen statistischen Methoden beruht auch die Auswertung unserer Subgruppenanalyse.

Zur deskriptiven Beschreibung und Zusammenfassung der kategorischen Basisvariablen dieser Subgruppenanalyse wurden Häufigkeiten, Proportionen und Prozentangaben genutzt. Nominal skalierte Merkmale wurden je nach Eignung mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest bzw. exaktem Fisher-Test miteinander verglichen.

Die Verteilung der metrischen Daten wurden mittels der mittleren Standardabweichung oder dem Median (bzw. Interquartilsabstand, IQR) dargestellt. Für den Vergleich der Daten wurden der T-Test (normalverteilte Variablen), respektive der nichtparametrische Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (U-Test, nicht-normalverteilte Variablen) herangezogen. Kumulative Ereignisraten wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Für den Vergleich der zwei Studiengruppen wurde das Cox-Regressions-Modell eingesetzt. Der kombinierte primäre Endpunkt wurde zudem nach definierten Subgruppen beurteilt (Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, stattgehabter Myokardinfarkt, Komplexität der Läsion (B2- und C-Läsionen), eingeschränkte linkventrikuläre systolische Funktion (< 55 %), DES der frühen Generation und vorzeitiges Absetzen der Studienmedikation).

Das Signifikanzniveau wurde auf ein zweiseitiges Alpha-Level von 0,05 festgelegt.

Die Software R (Version 2.15.2, The R-Foundation for Statistical Computing) wurde zur statistischen Analyse genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In dem Zeitraum zwischen September 2006 und April 2014 wurden für die ISAR-SAFE-ACS-Studie 1601 Patienten rekrutiert, die sich initial mit einem akuten Koronarsyndrom vorstellten. Dies entsprach einem Anteil von 40 % der insgesamt eingeschlossenen 4000 Patienten der ISAR-SAFE-Studie. Von den 1601 randomisierten ACS-Patienten erhielten 794 Patienten die sechsmonatige DAPT und 807 Patienten die zwölfmonatige DAPT.

3.1.1 Klinische und demographische Merkmale

In Tabelle 4 wurden die klinischen und demographischen Charakteristika der Patienten in beiden Studiengruppen (6 und 12 Monate Clopidogrel-Therapie) zu Studienbeginn zusammengefasst. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Studiengruppen bezogen auf die erfassten Faktoren. Der Anteil der weiblichen Probanden lag in beiden Studiengruppen bei knapp 20 Prozent. Einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten bereits 22,5 Prozent der Patienten erlitten.

Tabelle 4: Klinische und demographische Patientencharakteristika bei Randomisierung

	Sechs Monate Clopidogrel (n = 794)	Zwölf Monate Clopidogrel (n = 807)	p- Wert
Alter in Jahren	64,8 [57,4-72,8]	64,7 [56,4-73,0]	0,77
Weibliches Geschlecht	156/794 (19,6)	144/807 (17,8)	0,36
Arterielle Hypertonie	685/791 (86,6)	719/807 (89,1)	0,13
Hypercholesterinämie	646/793 (81,5)	666/807 (85,5)	0,58
Diabetes mellitus	169/793 (21,3)	198/807 (24,5)	0,13
- Insulin-abhängig	53/793 (6,7)	70/807 (8,7)	0,14
Positive Familienanamnese	253/755 (33,5)	246/763 (32,2)	0,60
Raucherstatus			
- Aktiver Raucher	141/793 (17,8)	136/807 (16,9)	0,62
- Ehemaliger Raucher	273/793 (34,4)	291/807 (36,1)	0,49
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	181/792 (22,9)	178/807 (22,1)	0,70

	Sechs Monate Clopidogrel (n = 794)	Zwölf Monate Clopidogrel (n = 807)	p- Wert
Koronarvenenbypass in der Vorgeschichte	47/787 (6,0)	59/798 (7,4)	0,26
<i>body mass index</i> , kg/m ²	27,6 [24,7-29,6]	27,7 [24,7-30,3]	0,74

Die Daten sind in Zahlenwerten (Prozent) oder als Median [IQR] angegeben.

3.1.2 Angiographische und prozedurbezogene Merkmale

In [Tabelle 5](#) sind die angiographischen und prozedurbezogenen Merkmale zum Zeitpunkt der Index-PCI in beiden Studiengruppen aufgeführt. Hierbei zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt waren 734 von 1601 (45,8 %) ACS-Patienten bei der Index-PCI Hochrisiko-Patienten, davon präsentierten sich 410 (25,6 %) Patienten mit einem akuten NSTEMI und 324 (20,2 %) mit einem akuten STEMI. Das am häufigsten betroffene Koronargefäß war der RIVA, gefolgt von der rechten Koronararterie. Mehr als die Hälfte der Patienten (54,2 % bzw. 57,2 % in der 6- bzw. 12-Monatsgruppe, p-Wert = 0,21) litt an einer koronaren Mehrgefäßerkrankung. Die PCI mehrerer Läsionen gleichzeitig erfolgte bei 35,8 % bzw. 36,9 % der Patienten (p = 0,63). Es wurden zu 85,4 % DES der neueren Generation (Beschichtung mit Everolimus, Zotarolimus, Biolimus oder Sirolimus der neueren Generation) implantiert.

Tabelle 5: Angiographische und prozedurbezogene Charakteristika

	Sechs Monate Clopidogrel (n = 794)	Zwölf Monate Clopidogrel (n = 807)	p- Wert
Klinische Vorstellung			0,89
- Instabile Angina pectoris	429/794 (54,0)	438/807 (54,3)	
- NSTEMI	207/794 (26,1)	203/807 (25,2)	
- STEMI	158/794 (19,9)	166/807 (20,6)	
Eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion (< 55 %)	205/726 (28,2)	220/744 (29,6)	0,57
Anzahl der erkrankten Gefäße			0,41
- 1	364/794 (45,8)	345/807 (42,8)	
- 2	237/794 (29,8)	262/807 (32,5)	
- 3	193/794 (24,3)	200/807 (24,8)	
Mehrgefäßerkrankung	430/794 (54,2)	462/807 (57,2)	0,21

	Sechs Monate Clopidogrel (n = 794)	Zwölf Monate Clopidogrel (n = 807)	p- Wert
Zielgefäß			0,57
- RIVA	329/794 (41,1)	323/807 (40,0)	
- RCX	205/794 (25,8)	194/807 (24,0)	
- RCA	245/794 (30,9)	279/807 (34,6)	
- LMCA	3/794 (0,4)	2/807 (0,2)	
- AC(V)B	12/794 (1,5)	9/807 (1,1)	
Läsionsmerkmale			
- Komplexe Läsion (B2/C)	305/788 (38,7)	335/797 (42,0)	0,18
- CTO	62/794 (7,8)	48/804 (6,0)	0,15
- Bifurkationsstenose	134/794 (16,9)	139/804 (17,3)	0,83
Gefäßdurchmesser, mm	3,0 [2,75-3,5]	3,0 [2,75-3,5]	0,48
Mehrläsions-Intervention	284/794 (35,8)	298/807 (36,9)	0,63
Drug-Eluting-Stent Typ			0,18
- PES	21/794 (2,6)	17/807 (2,1)	
- SES der ersten Generation	95/794 (12,0)	89/807 (11,0)	
- SES der neueren Generation	126/794 (15,9)	134/807 (16,6)	
- EES	368/794 (46,3)	402/807 (49,8)	
- ZES	123/794 (15,5)	95/807 (11,8)	
- BES	56/794 (7,1)	63/807 (7,8)	
- BVS	1/794 (0,1)	0/807 (0,0)	
- BMS	4/794 (0,5)	3/807 (0,4)	
- DEB	0/794 (0,0)	4/807 (0,5)	
- POBA	0/794 (0,0)	0/807 (0,0)	
Stentanzahl	1,64 ± 0,94	1,68 ± 0,93	0,36
Gesamtlänge der Stents, mm	28 [18-44]	28 [18-45,75]	0,36

Die Daten sind in Zahlenwerten (Prozent), als mittlere Standardabweichung oder Median [IQR] angegeben. PES = *Paclitaxel-eluting stent*; SES = *Sirolimus-eluting stent*; EES = *Everolimus-eluting stent*; ZES = *Zotarolimus-eluting stent*; BES = *Biolimus-eluting stent*; BVS = *bioresorbable Everolimus-eluting vascular scaffold*; DEB = *drug-eluting balloon*; POBA = *plain old balloon angioplasty*

3.1.3 Begleitmedikation

Die Tabelle 6 fasst die zum Zeitpunkt der Randomisierung angegebene Begleitmedikation der jeweiligen Studiengruppen zusammen. Signifikante Unterschiede lagen nicht vor. Ein Patient der 12-Monatsgruppe erhielt Cilostazol (Phosphodiesterase-3-Inhibitor zur Thrombozytenaggregationshemmung) anstelle von ASS. Alle weiteren Patienten wurden mit ASS therapiert.

Tabelle 6: Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung

	Sechs Monate Clopidogrel (n = 794)	Zwölf Monate Clopidogrel (n = 807)	p- Wert
Acetylsalicylsäure	794/794 (100)	806/807 (99,9)*	0,32
Betablocker	681/794 (85,8)	703/807 (87,1)	0,43
ACE-Hemmer	509/794 (64,1)	545/807 (67,5)	0,15
Angiotensin-II- Rezeptorblocker	146/793 (18,4)	148/806 (18,4)	0,98
Kalziumantagonist	148/793 (18,7)	152/807 (18,8)	0,93
Diuretika	233/792 (29,4)	227/807 (28,1)	0,57
Protonenpumpen- hemmer	215/787 (27,3)	224/802 (27,9)	0,79
Statin	763/794 (96,1)	765/807 (94,8)	0,21

Die Daten sind als Zahlenwert (Prozent) angegeben. ACE = *angiotensin converting enzyme*

* Ein Patient in der 12-Monatsgruppe erhielt Cilostazol anstelle von ASS

Eine vorzeitige Beendigung der Studienmedikation wurde bei 12 % in der 6-Monatsgruppe und bei 14,6 % in der 12-Monatsgruppe dokumentiert ($p = 0,10$).

3.2 Klinische Ereignisse

Das klinische *follow-up* war zum Zeitpunkt des Studienendes nach neun Monaten bei insgesamt 84 Patienten nicht vollständig. Davon waren 34 (4,3 %) Patienten aus der 6-Monatsgruppe und 50 (6,3 %) Patienten aus der 12-Monatsgruppe ($p = 0,08$). Bei diesen 84 Patienten mit inkomplettem *follow-up* betrug die mittlere *follow-up*-Dauer 190 Tage [IQR 180-226]. Insgesamt gab es 21 (1,4 %) Patienten mit einem *follow-up* von weniger als 6 Monaten (8 in der 6-Monatsgruppe, 13 in der 12-Monatsgruppe, $p = 0,28$).

Die Tabelle 7 fasst klinische Ereignisse 9 Monate nach Randomisierung (15 Monate nach Index-PCI) in beiden Studiengruppen zusammen. In diesem Zeitraum trat der primäre kombinierte Endpunkt bei 14 (1,8 %) Patienten in der 6-Monatsgruppe und bei 17 (2,2 %) in der 12-Monatsgruppe auf (*hazard ratio* (HR) 0,83; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,41-1,68; $p = 0,60$). Die sekundären ischämischen Endpunkte (Kombination aus Myokardinfarkt, Stentthrombose oder Schlaganfall) traten bei 1,4 % der Patienten auf. Es kam in beiden Studiengruppen zu jeweils 2 gesicherten Stentthrombosen, eine wahrscheinliche Stentthrombose wurde nicht dokumentiert. Bei 0,5 % der Patienten kam es zu Blutungskomplikationen im Sinne von leichten oder schweren Blutungen nach den TIMI-Kriterien. In keinem der analysierten Ereignisse lag ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen vor.

Tabelle 7: Klinische Ereignisse 9 Monate nach Randomisierung

	Sechs Monate Clopidogrel (n = 794)	Zwölf Monate Clopidogrel (n = 807)	HR [95 % CI]	p- Wert
Primärer Endpunkt – Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose (gesichert/wahrscheinlich), Schlaganfall oder schwerer Blutung (TIMI) –	14 (1,8)	17 (2,2)	0,83 [0,41-1,68]	0,60
Sekundäre Endpunkte				
- Tod	5 (0,6)	7 (0,9)	0,72 [0,23-2,26]	0,57
- Myokardinfarkt	6 (0,8)	8 (1,0)	0,75 [0,26-2,18]	0,60
- Stentthrombose (gesichert oder wahrscheinlich)	2 (0,3)	2 (0,3)	1,00 [0,14-7,09]	>0,99
- Schlaganfall	3 (0,4)	2 (0,3)	1,51 [0,25-9,01]	0,65
- Schwere Blutung (TIMI-Klassifikation)	1 (0,1)	2 (0,3)	0,50 [0,05-5,55]	0,58
Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose (gesichert oder wahrscheinlich) oder Schlaganfall	13 (1,7)	16 (2,0)	0,82 [0,39-1,69]	0,59

	Sechs Monate Clopidogrel (n = 794)	Zwölf Monate Clopidogrel (n = 807)	HR [95 % CI]	P-Wert
Gesicherte Stentthrombose	2 (0,3)	2 (0,3)	1,00 [0,14-7,09]	>0,99
Leichte Blutung (TIMI)	2 (0,3)	3 (0,4)	0,67 [0,11-4,01]	0,66
Leichte oder schwere Blutung (TIMI)	3 (0,4)	5 (0,6)	0,60 [0,14-2,52]	0,49

Die Daten sind als Zahlenwert (Prozent) angegeben.

Das Auftreten des primären Endpunktes in beiden Studiengruppen während der 9-monatigen Beobachtungszeit ist in [Abbildung 2](#) graphisch dargestellt.

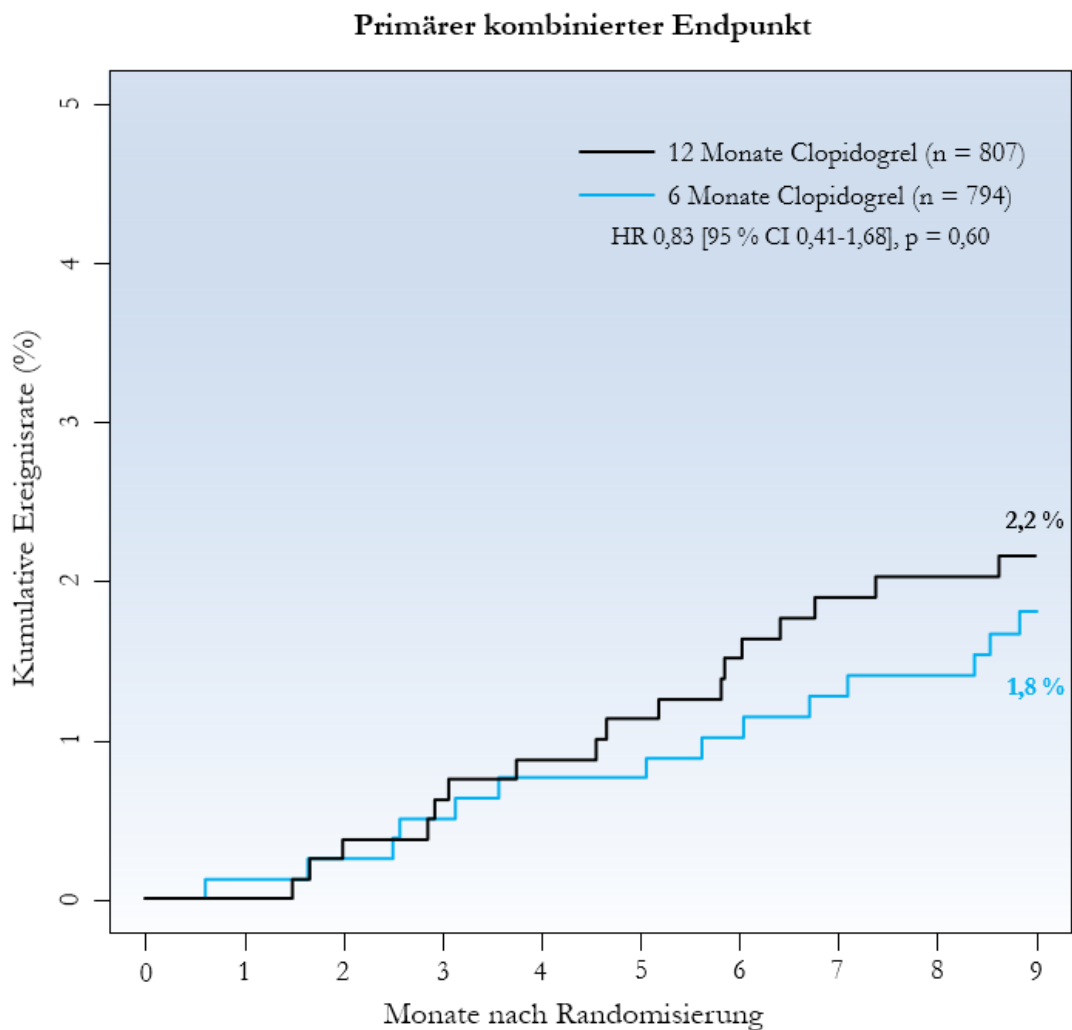


Abbildung 2: Primärer kombinierter Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall, schwere TIMI-Blutung) in beiden Studiengruppen in den 9 Monaten nach Randomisierung

3.2.1 Sekundäre Effektivitätspunkte

In Abbildung 3 sind die kombinierten Effektivitätspunkte (Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose oder Schlaganfall), also die ischämischen Endpunkte, als ereignisfreie Überlebensrate graphisch dargestellt. Innerhalb von 9 Monaten verstarben 5 (0,6 %) Patienten in der 6-Monatsgruppe, 7 (0,9 %) in der 12-Monatsgruppe (HR 0,72; 95 % CI 0,23-2,26; $p = 0,57$). Es traten insgesamt 4 Stentthrombosen auf, jeweils 2 (0,3 %) in beiden Studiengruppen. Die Myokardinfarkt- und Schlaganfallraten waren in beiden Studiengruppen vergleichbar gering (Myokardinfarkt: 6 Patienten (0,8 %) versus 8 Patienten (1,0 %) (HR 0,75; 95 % CI 0,26-2,17; $p = 0,60$); Schlaganfall: 3 Patienten (0,4 %) vs. 2 (0,3 %) (HR 0,75; 95 % CI 0,26-2,17; $p = 0,65$) in der 6-Monatsgruppe respektive 12-Monatsgruppe).

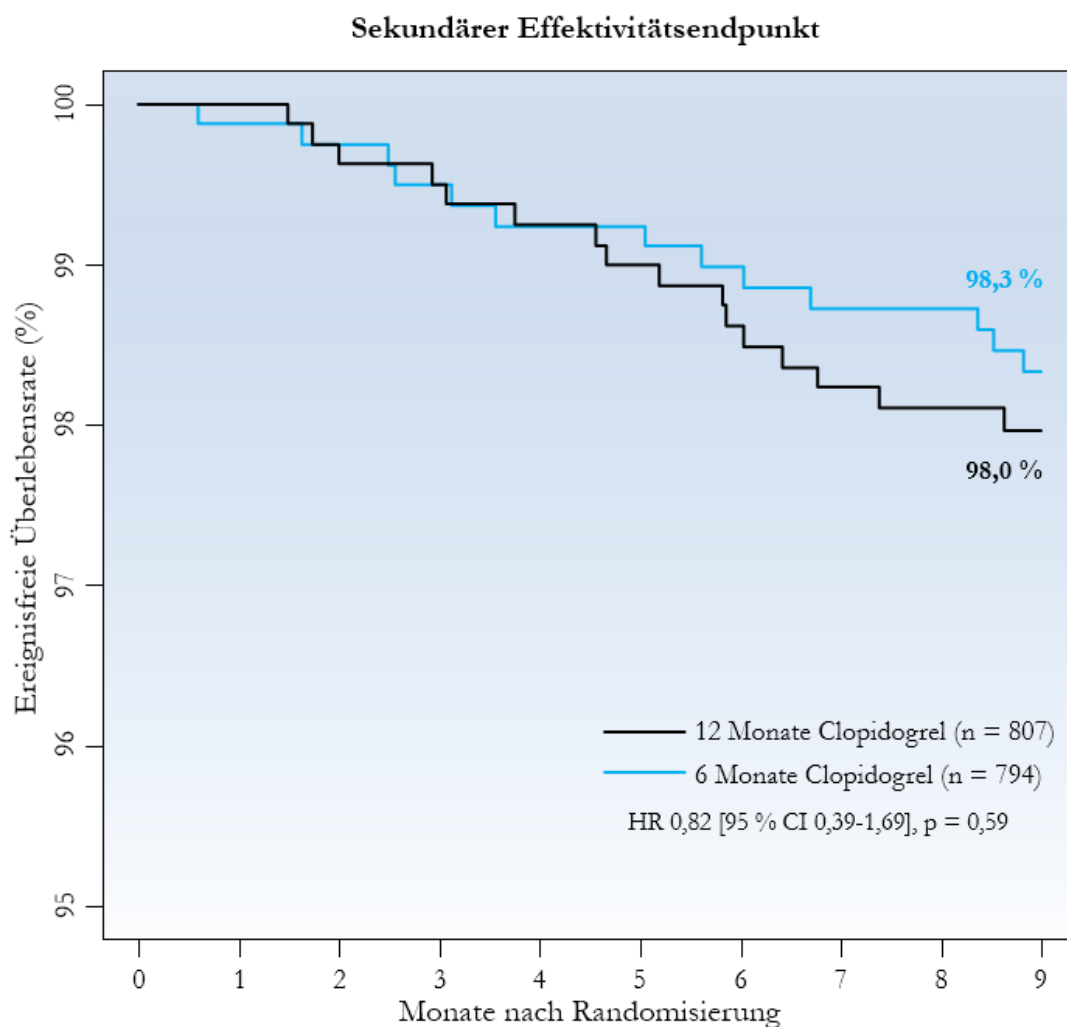


Abbildung 3: Kombination von Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose und Schlaganfall (Effektivitätspunkte)

3.2.2 Sekundärer Sicherheitsendpunkt

Der sekundäre Endpunkt bezogen auf die Sicherheit – schwere Blutung nach TIMI-Kriterien – ist in [Abbildung 4](#) dargestellt. Dieser trat bei einem Patienten (0,1 %) in der 6-Monatsgruppe und bei 2 Patienten (0,3 %) in der 12-Monatsgruppe auf (HR 0,50; 95 % CI 0,05-5,55; $p = 0,58$).

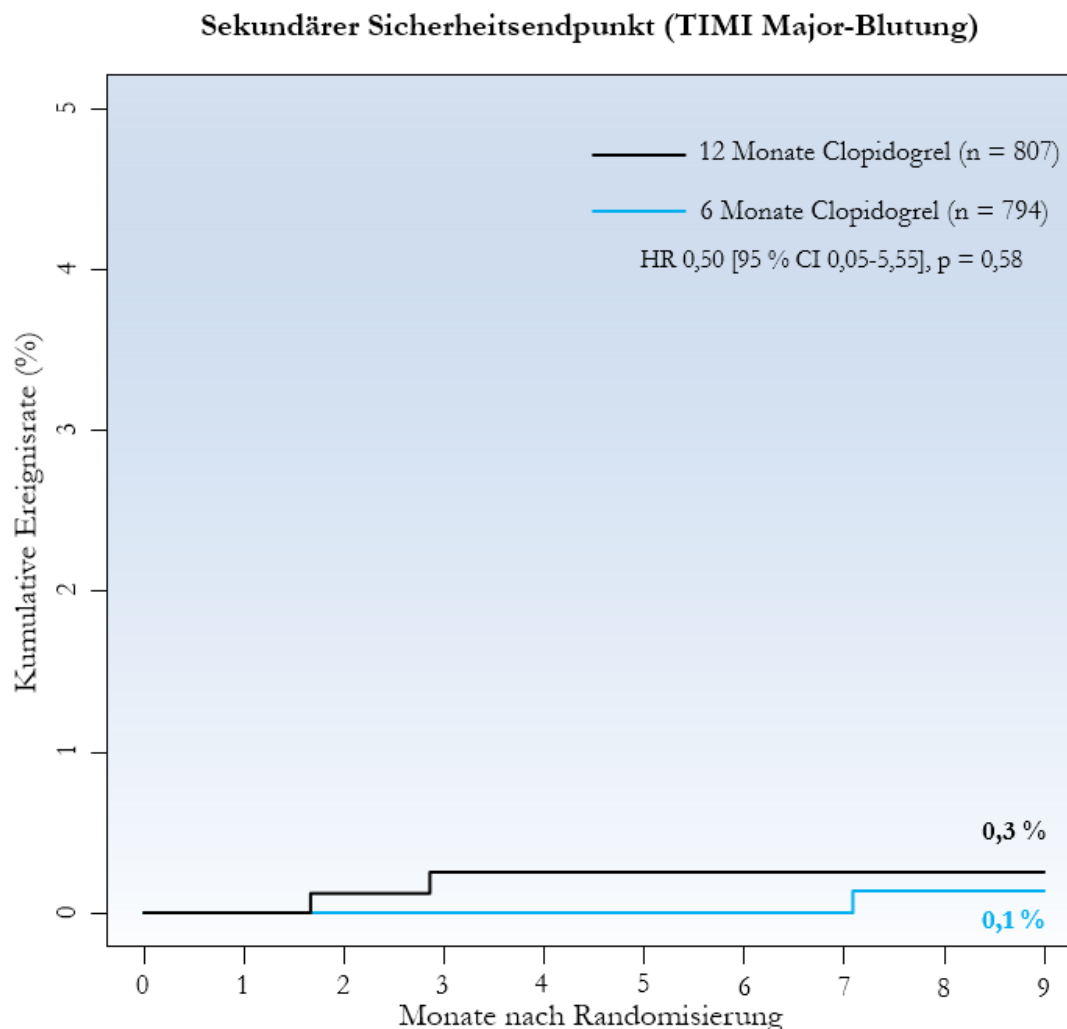


Abbildung 4: Schwere Blutung nach TIMI-Kriterien in beiden Studiengruppen

In [Abbildung 5](#) ist die Häufigkeit von schweren und leichten TIMI-Blutungen in beiden Studiengruppen gezeigt. Es kam in der 6-Monatsgruppe weder zu signifikanten Unterschieden der leichten TIMI-Blutungen (2 Blutungen (0,3 %) versus 3 Blutungen (0,4 %), HR 0,67; 95 % CI 0,11-3,96; $p = 0,66$) noch der Kombination aus schwerer und leichter TIMI-Blutung (3 Ereignisse (0,4 %) vs. 5 Ereignisse (0,6 %), HR 0,60; 95 % CI 0,14-2,52; $p = 0,49$) im Vergleich zur 12-Monatsgruppe. Blutungen, die nach den BARC-Kriterien als Typ 2 oder größer galten, wurden bei 9 (1,1 %) Patienten der 6-Monatsgruppe und bei 17 (2,1 %) der 12-Monatsgruppe beobachtet ($p = 0,12$).

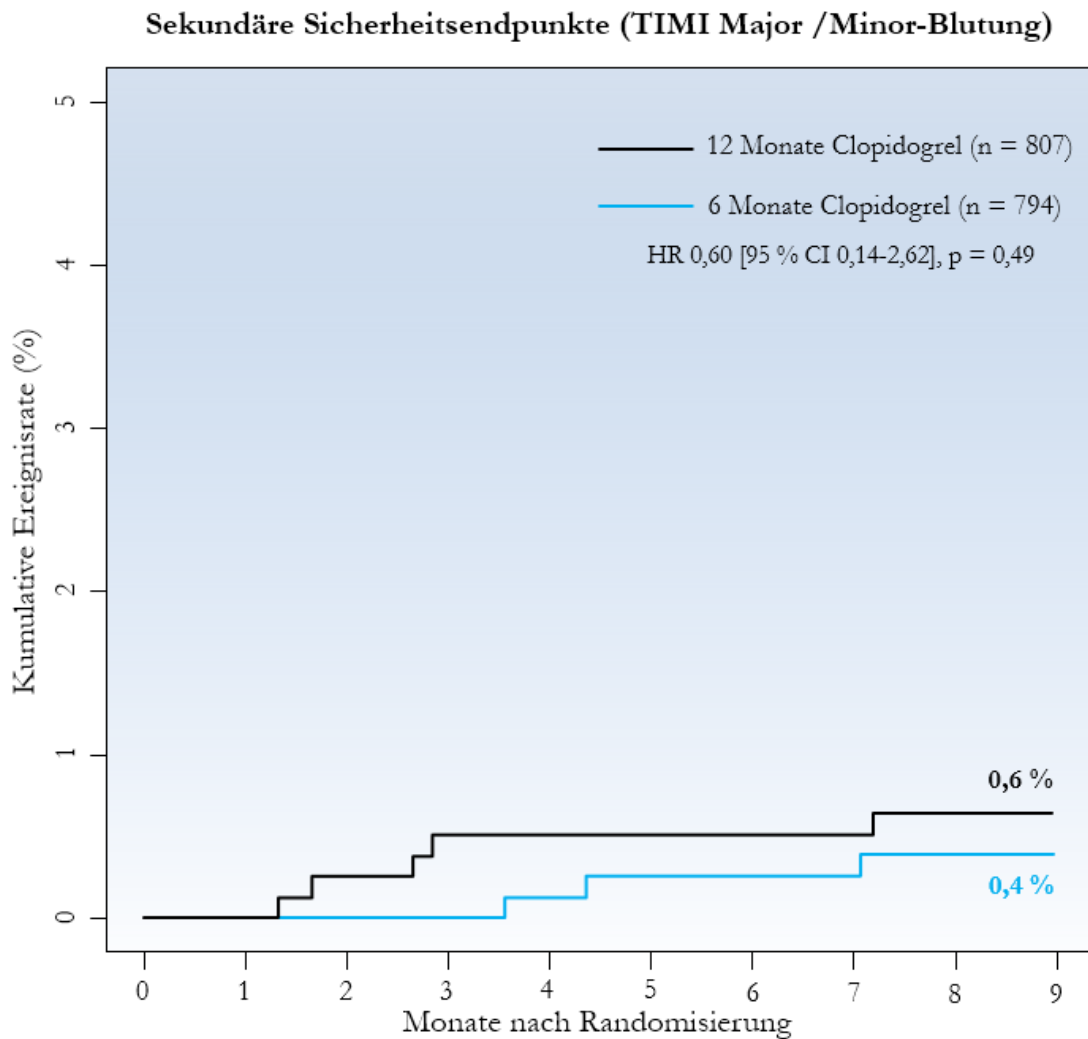


Abbildung 5: Schwere und leichte Blutungen nach TIMI-Kriterien in beiden Studiengruppen

3.2.3 Subgruppenergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind in [Abbildung 6](#) aufgeführt. Es zeigte sich eine statistisch knapp nicht signifikante Interaktion zwischen Alter und Behandlungseffekt bezogen auf den primären Endpunkt ($p_{\text{Interaktion}} = 0,06$). Bei Patienten, die älter als 67,2 Jahre waren, trat der primäre Endpunkt unter 6 Monaten Clopidogrel seltener auf als unter 12 Monaten (HR 0,52; 95 % CI 0,22-1,23; $p = 0,14$). Bei Patienten jünger als 67,2 Jahre zeigte sich die Tendenz in Richtung einer zwölfmonatigen DAPT (HR 3,06; 95 % CI 0,62-15,15; $p = 0,17$). Des Weiteren wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen sich keine Unterschiede nachweisen ließen: Patienten mit versus ohne Diabetes mellitus ($p_{\text{Interaktion}} = 0,66$), mit vs. ohne stattgehabten Myokardinfarkt ($p_{\text{Interaktion}} = 0,22$), normale vs. eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion ($< 55\%$) ($p_{\text{Interaktion}} = 0,53$), einfache vs. komplexe Läsion (ACC/AHA-Klassifikation Typ B2/C) ($p_{\text{Interaktion}} = 0,26$). Darüber hinaus wurden frühe mit neueren Stentgenerationen ($p_{\text{Interaktion}} = 0,95$) sowie die frühzeitige Beendigung der Studienmedikation ($p_{\text{Interaktion}} = 0,11$) verglichen. Es fanden sich keine Hinweise für einen Einfluss auf den primären Endpunkt.

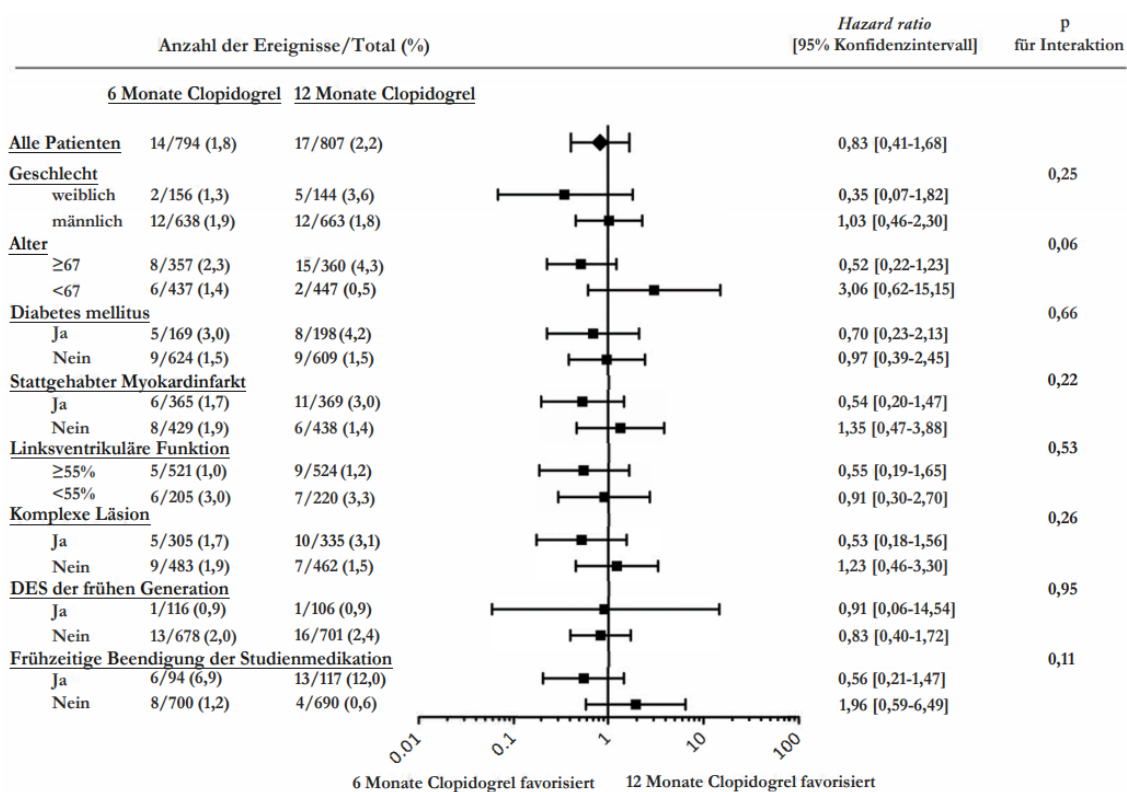


Abbildung 6: Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts in den vordefinierten Subgruppen

4 Diskussion

In der vorliegenden ISAR-SAFE-ACS-Studie wurden bei 1601 Patienten mit akutem Koronarsyndrom zwei Therapiedauern (6 und 12 Monate) einer DAPT nach DES-Implantation miteinander verglichen. Der Vergleich erfolgte randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert. Das Ziel der Studie war, eine Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt (Tod, Ischämie- oder Blutungskomplikationen) aufzuzeigen.

4.1 Methodik und Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie ist bislang die einzige verblindete und placebokontrollierte Studie zu einer kürzeren DAPT-Dauer bei ACS-Patienten. Im Vorfeld der ISAR-SAFE-ACS-Studie wurden verschiedene randomisierte Studien durchgeführt, die unterschiedliche DAPT-Dauern miteinander verglichen (Gwon et al. 2012; Kim et al. 2012; Valgimigli et al. 2012; Feres et al. 2013; Colombo et al. 2014; Gilard et al. 2015). Jedoch wurde bei all diesen Studien im Gegensatz zur ISAR-SAFE-ACS-Studie ein *open-label*, also unverblindetes Design angewandt und keine Placebogruppe zur Kontrolle eingesetzt.

Des Weiteren wurden bei den genannten Studien überwiegend Patienten mit stabiler KHK randomisiert. Dementsprechend waren ACS-Patienten und Hochrisikopatienten für ischämische Ereignisse unterrepräsentiert. Diese wurden zumeist entweder von vornherein ausgeschlossen oder ihr Einschluss wurde zahlenmäßig begrenzt. Eine Ausnahme bildet die PRODIGY-Studie (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-induced Intimal Hyperplasia Study), die mit 1456 ACS-Patienten und davon ca. 1100 Hochrisikopatienten (Valgimigli et al. 2012) ein zu unserer Studie vergleichbares Patientenkollektiv bot. In dieser Studie wurden jedoch zu 50 % BMS oder Erstgenerations-DES implantiert. Diese werden heutzutage nur noch selten klinisch genutzt, da sie mit einer erhöhten Restenose- bzw. Stentthrombosegefahr im Vergleich zu neueren DES einhergehen. Folglich können sie die Inzidenz ischämischer Endpunkte beeinflussen – unabhängig von der DAPT-Dauer. Die ISAR-SAFE-ACS-Studie hingegen schloss 734 Hochrisikopatienten ein und nur 14,3 Prozent des Gesamtkollektivs erhielten BMS oder Erstgenerations-DES.

Es muss berücksichtigt werden, dass für die vorliegende Studie ausschließlich Patienten randomisiert wurden, die eine DAPT mit Clopidogrel erhielten. Während der Rekrutierungsphase der Studie wurden mit Ticagrelor und Prasugrel potentere Thrombozytenaggregationshemmer zugelassen, die Clopidogrel in Bezug auf die Reduktion ischämischer Ereignisse überlegen sind, jedoch auch mit einer höheren Blutungsrate einhergehen. Insbesondere ACS-Patienten werden, nach Aufnahme dieser neueren Thrombozytenaggregationshemmer in kardiologische Leitlinien, seltener mit Clopidogrel therapiert (Basra et al. 2018; Dayoub et al. 2018; Hoedemaker et al. 2019). Der Einsatz von Clopidogrel

zur DAPT in unserer Studie wird den direkten Vergleich mit zukünftigen ACS-Studien, die mutmaßlich häufiger mit Ticagrelor und Prasugrel durchgeführt werden, erschweren.

Die Vergleichbarkeit von Studien mit ähnlichem Thema und der vorliegenden ISAR-SAFE-ACS-Studie wird – neben dem Einsatz unterschiedlicher DES-Generationen und unterschiedlicher Plättchenhemmer – durch unterschiedliche Definitionen der primären Endpunkte, unterschiedliche Blutungsdefinitionen (z. B. TIMI/BARC) und unterschiedliche Ethnien der Patienten grundlegend beeinflusst.

Die Anwendung eines kombinierten primären Endpunkts aus im Grunde gegensätzlichen Ischämie- bzw. Blutungsereignissen kann bei der statistischen Interpretation problematisch sein (Kleist 2010). Zur Klärung der Frage nach einer kürzeren Therapiedauer müssen Vor- und Nachteile von Clopidogrel jedoch gleichermaßen berücksichtigt werden. Der kombinierte Endpunkt spiegelt daher bei unserer Fragestellung den reinen klinischen Patientennutzen sehr gut wider (Schulz-Schüpke et al. 2015). Zudem ist er klinisch relevant, da die Entscheidung über die DAPT-Dauer bei unterschiedlichen Patienten ebenfalls eine Abwägung von Ischämie- und Blutungsrisiken beinhalten sollte.

Unser Patientenkollektiv von 1601 Patienten setzte sich zu 54 % aus Patienten mit initialer instabiler AP und zu 46 % aus Hochrisikopatienten zusammen. Bei 29 % aller Patienten lag eine eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion vor, welche mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Bosch und Thérout 2005; Fox et al. 2006). An einer Mehrgefäßerkrankung litten 56 % aller Patienten. Bei etwa 40 % der Patienten zeigte sich koronarangiographisch eine komplexe Läsion. Bei 73 % befand sich die Läsion im RIVA oder in der RCA, die durchschnittliche Gesamtlänge der implantierten Stents betrug 28 mm. All diese Faktoren sprechen dafür, dass in unserem Patientenkollektiv ein hohes ischämisches Risiko, insbesondere für das Auftreten von Stentthrombosen, vorlag. Das Blutungsrisiko der Patienten wurde nicht gesondert analysiert.

4.2 Ergebnisse

In der ISAR-SAFE-ACS-Studie trat der primäre kombinierte Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall oder schwerer Blutung bei 14 (1,8 %) Patienten in der 6-Monatsgruppe und bei 17 (2,2 %) in der 12-Monatsgruppe auf ($p = 0,60$). Daraus ergibt sich eine Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer. Die Ereignisraten des primären Endpunkts lagen in der ISAR-SAFE-ACS-Studie höher als bei den Patienten mit stabiler KHK in der Hauptstudie ISAR-SAFE (2,0 % vs. 1,3 %) (Schulz-Schüpke et al. 2015). Dieser Unterschied ist aufgrund des höheren ischämischen Risikos und der schwereren Erkrankung der ACS-Patienten zu erwarten. Trotzdem sind die Ereignisraten bei ACS-Patienten mit 2 % noch gering.

Die zuvor in Abschnitt 4.1 genannten Studien zeigten ebenfalls kein signifikant häufigeres Auftreten von ischämischen Endpunkten bei einer DAPT von weniger als zwölf Monaten,

ungeachtet der methodischen Unterschiede (Gwon et al. 2012; Kim et al. 2012; Valgimigli et al. 2012; Feres et al. 2013; Colombo et al. 2014; Gilard et al. 2015). Eine Metaanalyse der 4758 ACS-Patienten dieser zuvor genannten Studien (67 % davon waren *low-risk* Patienten) stellte ebenfalls keine signifikanten Gesamtunterschiede zwischen einer sechsmonatigen und einer zwölfmonatigen DAPT fest (Palmerini et al. 2017). Allerdings zeigte sich die Stentthrombose- und Myokardinfarktrate bei sechsmonatiger Therapie numerisch höher als bei zwölf Monaten. Die in einigen Studien ebenfalls geprüfte dreimonatige DAPT ging mit einem signifikant erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse einher. Das Blutungsrisiko wiederum stieg bei zwölfmonatiger DAPT signifikant an. Diese Tendenzen konnten in der ISAR-SAFE-ACS-Studie nicht dargestellt werden. Hier lag die Myokardinfarktrate bei 0,8 % bzw. 1,0 % ($p = 0,60$, 6- bzw. 12-Monatsgruppe). Numerisch traten in der 6-Monatsgruppe also weniger Myokardinfarkte auf. In beiden Gruppen kam es zu jeweils 2 Stentthrombosen. Die Rate an leichten und schweren Blutungen nach der TIMI-Klassifikation lag bei 0,4 % bzw. 0,6 % ($p = 0,49$, 6- bzw. 12-Monatsgruppe) und unterschied sich somit nicht signifikant. Auch nach den BARC-Blutungskriterien lagen zwar prozentual größere, aber keine signifikanten Unterschiede vor ($p = 0,12$). Diese Differenzen können vorrangig durch die verschiedenen große Patientenzahl entstanden sein, da signifikante Ergebnisse möglicherweise erst in Metaanalysen mit größerer Patientenzahl festgestellt werden können.

Zwei randomisierte *open-label* Studien, die nach Beendigung unserer Studie publiziert wurden, kamen zu vergleichbaren Gesamtergebnissen. Die südkoreanische SMART-DATE-Studie (Smart Angioplasty Research Team) zeigte ebenfalls eine Nichtunterlegenheit der sechsmonatigen DAPT. Die Autoren favorisierten aufgrund eines leicht erhöhten Myokardinfarkttrisikos in der Sechs-Monatsgruppe jedoch eine verlängerte DAPT bei ACS-Patienten – ausgenommen Patienten mit hohem Blutungsrisiko (Hahn et al. 2018). Für die DAPT-STEMI-Studie wurden 870 STEMI-Patienten, somit Hochrisikopatienten, rekrutiert, die zu 40 % eine DAPT mit Clopidogrel und zu jeweils 30 % Ticagrelor bzw. Prasugrel erhielten. Die Patienten wurden hier ebenfalls, so wie in unserer Studie, nach sechs ereignisfreien Monaten nach Index-PCI in die Studie eingeschlossen. Die Studie konnte gleichermaßen eine Nichtunterlegenheit der sechsmonatigen DAPT darlegen. Die Myokardinfarktraten lagen in beiden Studiengruppen bei 1,8 %, unterschieden sich in dieser Studie somit nicht signifikant (Kedhi et al. 2018).

Verdoia et al. (2018) führten eine Metaanalyse von ca. 18000 ACS-Patienten aller vorliegenden Studien zur DAPT-Dauer durch. Sie verglichen eine sechsmonatige und eine zwölfmonatige DAPT, sowie eine DAPT, die über zwölf Monate hinausging, miteinander. Ihre Ergebnisse zeigten bei einer DAPT länger als zwölf Monate eine signifikante Reduktion ischämischer Ereignisse bei gleichzeitig deutlichem Anstieg der Blutungskomplikationen ohne Auswirkung auf die Gesamtmortalität. Die sechs- und zwölfmonatige DAPT unterschieden sich auch in dieser Metaanalyse nicht.

Die folgenden vordefinierten Subgruppen unserer Studie zeigten keine Unterschiede im Behandlungseffekt: Geschlecht, Diabetes mellitus, vorheriger Myokardinfarkt, Komplexität der Läsion, eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion (<55%), vorzeitiges Absetzen der Studienmedikation. Auch der Vergleich von DES der frühen mit der neueren Generation zeigte keine Unterschiede im Behandlungseffekt in beiden Studiengruppen. Prozentual trat der primäre Endpunkt bei 0,9 % bzw. 2,1 % (frühe DES bzw. neuere DES) der Patienten auf. Dieses Ergebnis ist aufgrund des wie bereits berichteten höheren Stentthromboserisikos der frühen DES unerwartet. Ein möglicher Grund für dieses unerwartete Ergebnis ist die geringe Anzahl an Patienten mit frühen DES, sodass Unterschiede nicht verlässlich aufgezeigt werden konnten.

Bei der Analyse des primären kombinierten Endpunktes in der Subgruppe „Alter“ zeigte sich eine deutliche Tendenz in Richtung einer kürzeren DAPT bei Patienten, die älter als 67 Jahre waren ($p_{\text{Interaktion}} = 0,06$). Ein Erklärungsansatz hierfür kann in einem erhöhten Blutungsrisiko älterer Patienten liegen. Die Ergebnisse der PRODIGY-Studie, bei denen eine Tendenz in Richtung einer längeren DAPT bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) vorlag, bezogen sich lediglich auf einen primären Effektivitäts-Endpunkt (Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) (Valgimigli et al. 2012). Das Blutungsrisiko wurde in der Subgruppenanalyse nicht berücksichtigt, worin der Unterschied zu den Ergebnissen unserer Studie liegen könnte. Andere Studien sahen in Subgruppenanalysen keine Outcome-Unterschiede bezogen auf das Alter (Gwon et al. 2012; Kim et al. 2012; Hahn et al. 2018).

4.3 Limitationen der Arbeit

Die ISAR-SAFE-Studie hat methodische Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Zunächst musste die Studie vorzeitig – vor der geplanten Randomisierung von 6000 Gesamtpatienten – beendet werden. Die Gründe hierfür waren ein langsamer Patienteneinschluss und Ereignisraten, die niedriger als erwartet waren. Die Zahl an randomisierbaren ACS-Patienten nahm durch den steigenden Einsatz von Ticagrelor und Prasugrel deutlich ab, worin ein Grund für den langsamen Patienteneinschluss lag. Die geschätzten Ereignisraten beruhten größtenteils auf Daten von früheren Studien, die noch mit BMS und Erstgenerations-DES durchgeführt wurden (Schulz-Schüpke et al. 2015). Durch den Einsatz neuerer DES in unserer Studie sank, wie bereits in 4.1. erwähnt, die Rate an ischämischen Ereignissen. Der primäre Endpunkt erlangte in der Folge keine ausreichende statistische Power, somit sind die statistische Analyse und Aussagekraft unserer ACS-Kohorte und der analysierten Subgruppen begrenzt.

Des Weiteren wurden die Patienten sechs Monate nach der Index-PCI randomisiert, wenn sie bis zu diesem Zeitpunkt keinen der sekundären Endpunkte erlitten hatten. Eine ischämietypische Symptomatik durfte bei Randomisierung ebenfalls nicht vorliegen. Folglich ergab sich ein Bias, da somit Patienten mit geringerem Ischämie- und Blutungsrisiko in die

Studie aufgenommen wurden. Die Ergebnisse unseres Patientenkollektivs können daher nicht uneingeschränkt auf ACS-Patienten im Allgemeinen übertragen werden. Trotz dieses Bias lagen aber bei vielen Patienten diverse ischämische Risikofaktoren vor (siehe Abschnitt 4.1).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse dieser vordefinierten Subgruppenanalyse der ISAR-SAFE-Studie für sich allein genommen nicht ausreichend geeignet, daraus endgültige Empfehlungen für die Behandlung von ACS-Patienten abzuleiten.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Unsere Ergebnisse zeigten eine Nichtunterlegenheit der kürzeren, sechsmonatigen DAPT im Vergleich zur zwölfmonatigen DAPT in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt (Tod, Ischämie- und Blutungskomplikationen). Sie lassen allerdings keinen validen Rückschluss auf die optimale DAPT-Dauer von ACS-Patienten zu. Dennoch bestärken ein vergleichbares klinisches Patientenoutcome und geringe Ereignisraten, die sowohl in unserer Studie als auch in der aktuellen Literatur vorliegen, unsere Hypothese, dass die kürzere DAPT eine sichere Behandlungsstrategie für ACS-Patienten darstellt. Dies gilt vor allem für ACS-Patienten mit geringem Ischämierisiko. Aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen der Patienten kann jedoch keine einheitliche Empfehlung ausgesprochen werden.

Bei der Frage nach einer Verkürzung der DAPT bei ACS-Patienten sollten daher weiterhin patientenbezogene Faktoren berücksichtigt werden. Es gilt im Einzelfall Blutungs- gegen Ischämierisiken abzuwägen, um für jeden Patienten die individuell optimale DAPT festzulegen. Als Hilfestellung können hierfür Bewertungsskalen dienen, die unter anderem aus der ISAR-SAFE-Studie und weiteren großen Studien oder Registern abgeleitet wurden (Baber et al. 2016; Yeh et al. 2016; Harada et al. 2017). Diese Bewertungsskalen zur Abschätzung individueller Risiken müssen jedoch ihre Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit im klinischen Alltag noch belegen.

Ein Ansatzpunkt, das durch die DAPT erhöhte Blutungsrisiko bei ACS-Patienten zu senken, besteht in einer Deeskalation der DAPT von Ticagrelor/Prasugrel auf Clopidogrel vier Wochen nach der Stentimplantation (Cuisset et al. 2017; Sibbing et al. 2017). Die PLATO- und TRITON-TIMI-38-Studie zeigen, dass das höchste Ischämierisiko in den vier Wochen nach ACS besteht. Im weiteren Verlauf nimmt es deutlich ab und wird durch das erhöhte Blutungsrisiko unter DAPT aufgewogen (Wiviott et al. 2007; Antman et al. 2008; Wallentin et al. 2009; Becker et al. 2011).

Bei der Frage nach der DAPT-Dauer sollte in Betracht gezogen werden, dass die Untersuchung neuartiger Stents, bzw. neuartiger Stentbeschichtungen schnell fortschreitet. Diese Weiterentwicklungen könnten durch Reduktion ischämischer Ereignisse eine kürzere DAPT-Dauer ermöglichen.

Insbesondere für die ACS-Patientenpopulation gibt es aktuell – auch nach unserer Studie – noch zu wenig valide Daten um die Leitlinien entscheidend zu beeinflussen. Auch die differenzierte Betrachtung einzelner Patientensubgruppen ist klinisch von Bedeutung und anhand der Datenlage bislang nicht möglich. Es sind weitere Studien mit ausreichend großer Patientenzahl und der Randomisierung von Hochrisikopatienten notwendig, um signifikante und verlässliche Ergebnisse zu erhalten.

5 Zusammenfassung

Der Einsatz einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach koronarer DES-Implantation zur Verhinderung von Stentthrombosen ist unumstritten. Aufgrund vermehrter Blutungskomplikationen unter DAPT sollte sie nur so lange eingesetzt werden, wie der Schutz des Stents das Blutungsrisiko überwiegt. Die europäischen und amerikanischen Leitlinien empfehlen daher nach PCI eine DAPT für sechs bis zwölf Monate bei Patienten mit CCS und für zwölf Monate bei ACS-Patienten. Insbesondere bei ACS-Patienten ist die optimale DAPT-Dauer jedoch aufgrund einer nicht ausreichenden Datenlage ungewiss. Diese Patienten unterliegen einem höheren Ischämierisiko und weisen eine höhere Mortalität auf als Patienten mit CCS. Daher ist es umso wichtiger speziell für die ACS-Patientengruppe den optimalen Zeitpunkt zum Absetzen der DAPT zu ermitteln.

In der vorliegenden Subgruppenanalyse der ISAR-SAFE-Studie wurde eine sechsmonatige mit einer zwölfmonatigen DAPT nach DES-Implantation bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom verglichen. Der Vergleich erfolgte randomisiert, doppelblind und placebo-kontrolliert anhand des Auftretens des primären kombinierten Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall, schwere Blutung) innerhalb des 9-monatigen Nachbeobachtungszeitraums. Die Patientencharakteristika unterschieden sich in beiden Studiengruppen nicht signifikant, weder in den klinisch-demographischen und angiographischen Merkmalen noch in der Begleitmedikation. Bei den 1601 rekrutierten ACS-Patienten trat der primäre Endpunkt bei 1,8 % der Patienten in der 6-Monatsgruppe und bei 2,2 % der Patienten in der 12-Monatsgruppe auf. Es lagen keine signifikanten Unterschiede im primären kombinierten Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall, schwere Blutung) zwischen beiden Studiengruppen vor, wodurch die Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer gezeigt werden konnte.

Die Ergebnisse der ISAR-SAFE-ACS-Studie legen nahe, dass eine sechsmonatige Therapie eine sichere Behandlungsoption für ACS-Patienten darstellen kann. Bis weitere und größere Studien zu diesem Thema vorliegen, sollte die Behandlung jedoch weiterhin nach dem jeweiligen individuellen Risikoprofil der Patienten durchgeführt werden.

6 Anhang

Patienteninformation zur Studie

Vergleich zwischen einer 6- und einer 12-monatigen Clopidogrel-Therapie nach Implantation eines Medikamenten - freisetzenden Stents

INTRACORONARY STENTING AND ANTI-THROMBOTIC REGIMEN: SAFETY AND EFFICACY OF SIX MONTHS DUAL ANTIPLATELET THERAPY AFTER DRUG-ELUTING STENTING – ISAR-SAFE

Sehr geehrte Frau / Sehr geehrter Herr _____

Bei Ihnen besteht eine koronare Herzerkrankung, die mit der Implantation eines Medikamenten - freisetzenden Stents (Gefäßstütze) behandelt wurde. Danach wurden Sie für 6 Monate mit einer kombinierten Blutplättchen - hemmenden Therapie bestehend aus ASS (*Aspirin*®) und Clopidogrel (*Iscover*® oder *Plavix*®) behandelt. Diese Therapie war wichtig, um zu verhindern, dass sich Blutplättchen an den implantierten Stent anheften und zu einer Gerinnselbildung (Thrombose) im Stent mit nachfolgendem Gefäßverschluss führen.

Für ASS empfehlen wir die lebenslange Einnahme. Wie lange die kombinierte Therapie mit Clopidogrel eingenommen werden muss, ist derzeit nicht bekannt. Die Therapie vermindert einerseits die Rate an thrombotischen Komplikationen (Herzinfarkt, Stentverschluss). Dies ist vor allem in den ersten Monaten nach der Stentimplantation wichtig. Andererseits ist das Blutungsrisiko unter der kombinierten anti-thrombozytären Therapie erhöht, weshalb die dauerhafte Clopidogrel - Therapie zusätzlich zu ASS derzeit nicht empfohlen wird. Entsprechend den aktuellen Leitlinien werden Patienten nach der Implantation von Medikamenten - freisetzenden Stents für 6 bis 12 Monate mit dieser Therapie behandelt. Im Rahmen dieser Untersuchung möchten wir die beiden Therapiedauern (6 und 12 Monate) miteinander vergleichen.

Welche Behandlungsmöglichkeiten schlagen wir Ihnen vor?

Sollten sich sechs Monate nach der Implantation eines Medikamenten - freisetzenden Stents keine Hinweise für eine Minderdurchblutung des Herzmuskels ergeben und

sollte auch kein erneuter Herzkathetereingriff notwendig sein, erfolgt eine der folgenden medikamentösen Therapien:

entweder:

Absetzen der Clopidogrel - Therapie und eine alleinige ASS-Therapie

oder:

Fortführen der Clopidogrel - Therapie zusätzlich zu ASS für weitere 6 Monate

Um die Wirkung der beiden Therapieregime objektiv bestimmen zu können, werden Sie nach einem bereits festgelegten Verteilungsmuster einer der beiden Gruppen zugeteilt. Da die Medikamentenverpackungen und Tabletten gleich aussehen, wissen weder Sie noch der Sie betreuende Arzt, welche der beiden Therapien Sie bekommen. Dadurch wird eine größtmögliche wissenschaftliche Aussagekraft gewährleistet.

Hat die Festlegung der Therapie Nachteile für mich?

Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft ergeben sich aus beiden Therapieverfahren keine Nachteile für Sie. Wie Sie jedoch wissen, ist die Blutungsneigung unter der kombinierten Therapie mit Aspirin und Clopidogrel gegenüber einer alleinigen ASS-Therapie geringfügig erhöht. Schwere Blutungskomplikationen sind selten. Besondere Bedeutung hat die kombinierte Therapie, wenn Sie sich in den nächsten 6 Monaten einer größeren Operation unterziehen müssen. In der Regel ist für zahnärztliche Eingriffe und kleinere Operationen keine Unterbrechung der antithrombozytären Therapie notwendig. Absetzen bzw. Unterbrechung der Studienmedikation oder ASS darf nur nach Absprache mit Ihrem behandelnden Arzt erfolgen.

Für weitere Informationen zur Therapie im Rahmen dieser Studie wenden Sie sich bitte an Ihr Studienzentrum unter der Tel.: **0551-39-12797**

Eine Notfallentblindung kann, falls dringend erforderlich, von Ihrem Arzt angefordert werden. Diese Informationen sind auf Ihrem Patientenausweis vermerkt, den Sie mit Ihren Unterlagen erhalten werden. Bitte führen Sie diesen Ausweis stets bei sich!

Im Rahmen der Studie sind keine zusätzlichen Untersuchungen oder therapeutischen Maßnahmen vorgesehen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und setzt eine Einwilligung zur Weitergabe Ihrer Daten an die klinische Forschungsabteilung des Deutschen Herzzentrums München voraus. Sie können Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie jederzeit widerrufen. Die Ablehnung der Teilnahme an dieser Studie hat keinerlei Nachteile für Sie.

Bei dieser klinischen Prüfung werden personenbezogene Daten erhoben, gespeichert und ausgewertet. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen. Nur wenn Sie die beiliegende Datenschutzerklärung unterschreiben, können Sie an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Einverständniserklärung

Vergleich zwischen einer 6- und einer 12-monatigen Clopidogrel-Therapie nach Implantation eines Medikamente - freisetzenden Stents

*INTRACORONARY **S**TENTING AND **A**NTITHROMBOTIC **R**EGIMEN: **S**AFETY **A**ND **E**FFICACY OF SIX MONTHS DUAL ANTIPLATELET THERAPY AFTER DRUG-**E**LUTING STENTING – **ISAR-SAFE***

Ich habe das vorstehende Merkblatt gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit und ausreichend Zeit, Fragen zu stellen. Meine Fragen sind zufrieden stellend beantwortet worden. Ich habe keine weiteren Fragen. Mir ist bekannt, dass mir bei der Ablehnung der Teilnahme an der Studie keinerlei Nachteile in der Behandlung entstehen und dass ich meine Teilnahme auch zu einem späteren Zeitpunkt jederzeit widerrufen kann.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung eine freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus.

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, an der Untersuchung zum Vergleich einer 6-monatigen und 12-monatigen Clopidogrel - Therapie nach der Implantation eines Medikamente - freisetzenden Stents teilzunehmen.

Göttingen, den _____

Göttingen, den _____

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des aufklärenden Arztes

7 Literaturverzeichnis

Abizaid A, Albertal M, Costa MA, Abizaid AS, Staico R, Feres F, Mattos LA, Sousa AGMR, Moses J, Kipshidize N, et al. (2004): First human experience with the 17-beta-estradiol-eluting stent: The estrogen and stents to eliminate restenosis (EASTER) trial. *J Am Coll Cardiol* 43, 1118–1121

Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994): Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308, 81

Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E (2008): Early and Late Benefits of Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A TRITON–TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction) Analysis. *J Am Coll Cardiol* 51, 2028–2033

Asakura T, Karino T (1990): Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 66, 1045–1066

Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, Wild DH, Brehm BR, Riessen R, Köveker G, Karsch KR (1997): Paclitaxel Inhibits Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration In Vitro and In Vivo Using Local Drug Delivery. *Circulation* 96, 636–645

Baber U, Mehran R, Giustino G, Cohen DJ, Henry TD, Sartori S, Ariti C, Litherland C, Dangas G, Gibson CM, et al. (2016): Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol* 67, 2224–2234

Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R, 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, 71–86

Basra SS, Wang TY, Simon DN, Chiswell K, Virani SS, Alam M, Nambi V, Denktas AE, Deswal A, Bozkurt B, et al. (2018): Ticagrelor Use in Acute Myocardial Infarction: Insights From the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Heart Assoc* 7, e008125

Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, Shreevatsa A, Lavoie AJ, Wolski K, Schoenhagen P, Nissen SE (2010): Clinical Predictors of Plaque Progression Despite Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 55, 2736–2742

Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, et al. (2011): Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 32, 2933–2944

Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB (1999): Reye's Syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 340, 1377–1382

Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, et al. (1998): Randomized Multicenter Comparison of Conventional Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy in Unplanned and Elective Coronary Stenting: The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 98, 1597–1603

Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators (2000): Double-Blind Study of the Safety of Clopidogrel With and Without a Loading Dose

in Combination With Aspirin Compared With Ticlopidine in Combination With Aspirin After Coronary Stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 102, 624–629

Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, Dangas G, Taniuchi M, Lasala JM, Holmes DR, et al. (2002): Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 39, 9–14

Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN (2016): Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 68, 1116–1139

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, et al. (2015): Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 372, 1791–1800

Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, Bhatt DL, Cattaneo M, Collet JP, Cuisset T, et al. (2010): Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 56, 919–933

Bosch X, Théroux P (2005): Left ventricular ejection fraction to predict early mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 150, 215–220

Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, Jakubowski JA, Naganuma H, Winters KJ (2007a): A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 153, 66.e9-66.e16

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

Braun-Dullaues RC, Mann MJ, Dzau VJ (1998): Cell Cycle Progression: New Therapeutic Target for Vascular Proliferative Disease. *Circulation* 98, 82–89

Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, Flaherty JT, Harrington RA, Krumholz HM, Simoons ML, et al. (2001): ACC Key Elements and Data Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 38, 2114–2130

Capone G, Wolf NM, Meyer B, Meister SG (1985): Frequency of intracoronary filling defects by angiography in Angina pectoris at rest. *Am J Cardiol* 56, 403–406

Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC (1969): Arterial Wall Shear and Distribution of Early Atheroma in Man. *Nature* 223, 1159

Carrozza JP, Kuntz RE, Levine MJ, Pomerantz RM, Fishman RF, Mansour M, Gibson CM, Senerchia CC, Diver DJ, Safian RD, Baim DS (1992): Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: Immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 20, 328–337

- Cassese S, Byrne RA, Tada T, King LA, Kastrati A (2012): Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* **33**, 3078–3087
- Chen Z, Jiang L, Chen Y, Xie J, Pan H, Peto R, Collins R, Liu L, COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group (2005): Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* **366**, 1607–1621
- Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Satler LF, Canos D, Castagna M, Weissman NJ, Waksman R (2003): Predictors of Subacute Stent Thrombosis: Results of a Systematic Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* **108**, 43–47
- Chhatriwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH, Wolski K, Sipahi I, Crowe T, Schoenhagen P, Kapadia S, Tuzcu EM, Nissen SE (2009): Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Blood Pressure and Progression of Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* **53**, 1110–1115
- Colombo A, Chieffo A, Frasher A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, Oteo Dominguez JF, Steffanon L, Tarantini G, Presbitero P, et al. (2014): Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by 6- Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy/The SECURITY Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* **64**, 2086–2097
- Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, et al. (2017): Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* **38**, 3070–3078
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KKL, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP, Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE (2001): Stent Thrombosis in the Modern Era: A Pooled Analysis of Multicenter Coronary Stent Clinical Trials. *Circulation* **103**, 1967–1971
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Es G-A van, Steg PG, Morel M, Mauri L, Vranckx P, et al. (2007): Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation* **115**, 2344–2351
- D’Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, Castagno D, Lagerqvist B, de la Torre Hernandez JM, ten Berg JM, Brodie BR, Urban P, Jensen LO, et al. (2013): Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol* **167**, 575–584
- Dayoub EJ, Seigerman M, Tuteja S, Kobayashi T, Kolansky DM, Giri J, Groeneveld PW (2018): Trends in Platelet Adenosine Diphosphate P2Y12 Receptor Inhibitor Use and Adherence Among Antiplatelet-Naive Patients After Percutaneous Coronary Intervention, 2008-2016. *JAMA Intern Med* **178**, 943–950
- Diamond GA (1983): A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* **1**, 574–575
- Dorros G, Cowley MJ, Simpson J, Bentivoglio LG, Block PC, Bourassa M, Detre K, Gosselin AJ, Grüntzig AR, Kelsey SF, et al. (1983): Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry. *Circulation* **67**, 723–730
- Eeckhout E, Goy JJ, Vogt P, Stauffer JC, Sigwart U, Kappenberger L (1994): Complications and follow-up after intracoronary stenting: critical analysis of a 6-year single-center experience. *Am Heart J* **127**, 262–272

- Esmon CT (2009): Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 23, 225–229
- Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al (2013): Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The optimize randomized trial. *JAMA* 310, 2510–2522
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. (1994): A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 331, 496–501
- Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Reny JL, Aiach M, Gaussem P (2003): Adenosine Diphosphate–Induced Platelet Aggregation Is Associated With P2Y₁₂ Gene Sequence Variations in Healthy Subjects. *Circulation* 108, 989–995
- Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Werf FV de, Avezum Á, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Granger CB (2006): Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 333, 1091
- Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F (2010): Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J* 31, 2755–2764
- Frey P, Waters DD, DeMicco DA, Breazna A, Samuels L, Pipe A, Wun CC, Benowitz NL (2011): Impact of Smoking on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease Receiving Contemporary Medical Therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] Trials). *Am J Cardiol* 107, 145–150
- Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang Y, Moussa I, Weisz G, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Kreps EM, et al. (2005): Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 45, 995–998
- Geisler T, Gawaz M (2007): Variable Response to Clopidogrel in Patients with Coronary Artery Disease. *Semin Thromb Hemost* 33, 196–202
- Gent M, Easton JD, Hachinski V, Panak E, Sicurella J, Blakely J, Ellis D, Harbison J, Roberts R, Turpie AG (1989): The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in Thrombembolic Stroke. *The Lancet* 333, 1215–1220
- Gent M, Beaumont D, Blanchard J, Bousser M, CAPRIE Steering Committee (1996): A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 348, 1329–1339
- Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellant P, Schneeberger M, Maillard L, Bressolette E, et al. (2015): 6- Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin: The Randomized, Multicenter ITALIC Trial. *J Am Coll Cardiol* 65, 777–786
- Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KAA, Gore JM (2004): Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 93, 288–293

- Goods CM, Al-Shaibi KF, Liu MW, Yadav JS, Mathur A, Jain SP, Dean LS, Iyer SS, Parks JM, Roubin GS (1996): Comparison of aspirin alone versus aspirin plus ticlopidine after coronary artery stenting. *Am J Cardiol* **78**, 1042–1044
- Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Cloutier DA, Leon MB, et al. (2002): Five-Year Clinical Follow-Up After Intracoronary Radiation: Results of a Randomized Clinical Trial. *Circulation* **105**, 2737–2740
- Gruentzig AR, King SBI, Schlumpf M, Siegenthaler W (1987): Long-Term Follow-up after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *N Engl J Med* **316**, 1127–1132
- Grüntzig A (1978): Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *The Lancet* **311**, 263
- Grüntzig AR, Senning Å, Siegenthaler WE (1979): Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *N Engl J Med* **301**, 61–68
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM (2003): Clopidogrel for Coronary Stenting: Response Variability, Drug Resistance, and the Effect of Pretreatment Platelet Reactivity. *Circulation* **107**, 2908–2913
- Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, et al. (2012): Six-Month Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents: The Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) Randomized, Multicenter Study. *Circulation* **125**, 505–513
- Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho D, Lee JB, Doh J, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, et al. (2018): 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* **391**, 1274–1284
- Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, Ferraro M, Colombo A (1996): A Randomized Comparison of Combined Ticlopidine and Aspirin Therapy Versus Aspirin Therapy Alone After Successful Intravascular Ultrasound-Guided Stent Implantation. *Circulation* **93**, 215–222
- Han SH, Ahn TH, Kang WC, Oh KJ, Chung WJ, Shin MS, Koh KK, Choi IS, Shin EK (2006): The favorable clinical and angiographic outcomes of a high-dose dexamethasone-eluting stent: randomized controlled prospective study. *Am Heart J* **152**, 887.e1–7
- Harada Y, Michel J, Lohaus R, Mayer K, Emmer R, Lahmann A, Colleran R, Giacoppo D, Wolk A, Berg JM ten, et al. (2017): Validation of the DAPT score in patients randomized to 6 or 12 months clopidogrel after predominantly second-generation drug-eluting stents. *Thromb Haemost* **117**, 1989–1999
- Hass WK, Easton JD, Adams HPJr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B, for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group (1989): A Randomized Trial Comparing Ticlopidine Hydrochloride with Aspirin for the Prevention of Stroke in High-Risk Patients. *N Engl J Med* **321**, 501–507
- Helft G, Steg PG, Feuvre CL, Georges JL, Carrie D, Dreyfus X, Furber A, Leclercq F, Eltchaninoff H, Falquier JF, et al. (2015): Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* **ehv481**
- Hoedemaker NPG, Damman P, Ottervanger JP, Dambrink JHE, Gosselink ATM, Kedhi E, Kolkman E, de Winter RJ, van 't Hof AWJ (2019): Trends in cardiovascular and bleeding outcomes in acute coronary syndrome patients treated with or without proton-pump inhibitors during the introduction of novel P2Y12 inhibitors: a five-year experience from a single-centre observational registry. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother* **5**, 127–138

- Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, Yang RB, Nurden P, Nurden A, Julius D, Conley PB (2001): Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 409, 202
- Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, et al. (1984): Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA registry of the national heart, lung, and blood institute. *Am J Cardiol* 53, C77–C81
- Holmes DR, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, Brown C, Fischell T, Wong SC, Midei M, et al. (2004): Analysis of 1-Year Clinical Outcomes in the SIRIUS Trial: A Randomized Trial of a Sirolimus-Eluting Stent Versus a Standard Stent in Patients at High Risk for Coronary Restenosis. *Circulation* 109, 634–640
- Honda Y, Grube E, Fuente LM de la, Yock PG, Stertz SH, Fitzgerald PJ (2001): Novel Drug-Delivery Stent: Intravascular Ultrasound Observations From the First Human Experience With the QP2-Eluting Polymer Stent System. *Circulation* 104, 380–383
- Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, Aiach M, Lechat P, Gaussem P (2006): Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 108, 2244–2247
- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G (2006): Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 27, 1038–1047
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, et al. (2005): Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 293, 2126–2130
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, et al. (2017): 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 39, 119–177
- Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon DI (2011): Vascular Inflammation and Repair: Implications for Re-Endothelialization, Restenosis, and Stent Thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 4, 1057–1066
- Iofina E, Gorchtein V, Radke PW, Schubert D, Franke A, Langenberg R, Hanrath P, Vom Dahl J, Hoffmann R (2007): Advantage of sirolimus-eluting stents compared to intracoronary radiation therapy 30 months after treatment of in-stent restenosis. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol* 2, 467–473
- Iqbal J, Sumaya W, Tatman V, Parviz Y, Morton AC, Grech ED, Campbell S, Storey RF, Gunn J (2013): Incidence and predictors of stent thrombosis: a single-centre study of 5,833 consecutive patients undergoing coronary artery stenting. *EuroIntervention* 9, 62–69
- James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, et al. (2011): Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 342, d3527
- Jang JS, Cho KI, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS, Seol SH, Kim DI, Kim BH, et al. (2012): Meta-Analysis of Cytochrome P450 2C19 Polymorphism and Risk of Adverse

Clinical Outcomes Among Coronary Artery Disease Patients of Different Ethnic Groups Treated With Clopidogrel. *Am J Cardiol* 110, 502–508

Järemo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A (2002): Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 252, 233–238

Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Maeng M, Ravkilde J, Hansen KN, Hansen HS, Krusell L, Kaltoft A, Tilsted HH, et al. (2016): Safety and Efficacy of Everolimus- Versus Sirolimus-Eluting Stents: 5-Year Results From SORT OUT IV. *J Am Coll Cardiol* 67, 751–762

Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A (2010): Identification of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Two Oxidative Steps in the Bioactivation of Clopidogrel to Its Pharmacologically Active Metabolite. *Drug Metab Dispos* 38, 92

Kedhi E, Fabris E, Ent M van der, Buszman P, Birgelen C von, Roolvink V, Zurakowski A, Schotborgh CE, Hoorntje JCA, Eek CH, et al. (2018): Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ* 363, k3793

Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, et al. (2012): A New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy: The RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 60, 1340–1348

Kleist P (2010): Kombinierte Endpunkte. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen* 104, 239–242

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, et al. (2020): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 41, 407–477

Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DGM, Guyer KE, Tait AR, Bates ER (2004): Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 Metabolic Activity to the Phenomenon of Clopidogrel Resistance. *Circulation* 109, 166–171

Leebmann J, Roseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, Breitenberger P, Maerz W, Lehmacher W, Heibges A, Klingel R (2013): Lipoprotein Apheresis in Patients with Maximally Tolerated Lipid Lowering Therapy, Lp(a)-Hyperlipoproteinemia and Progressive Cardiovascular Disease: Prospective Observational Multicenter Study. *Circulation* 128, 2567–2576

Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SB, Gruentzig AR (1986): Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 73, 710–717

Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, et al. (1998): A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 339, 1665–1671

Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, et al. (2016): 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 68, 1082–1115

- Libby P (2013): Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med* 368, 2004–2013
- Lohaus R, Michel J, Mayer K, Lahmann AL, Byrne RA, Wolk A, ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al. (2016): Six Versus Twelve Months Clopidogrel Therapy After Drug-Eluting Stenting in Patients With Acute Coronary Syndrome: An ISAR-SAFE Study Subgroup Analysis. *Sci Rep* 6, 33054
- Loscalzo J, Möckel M (Hrsg.): *Harrisons Kardiologie*. Dt. Ausg, 17. Auflage; ABW Wiss.-Verl, Berlin 2011
- Mabin TA, Holmes DR, Smith HC, Vlietstra RE, Bove AA, Reeder GS, Chesebro JH, Bresnahan JF, Orszulak TA (1985): Intracoronary thrombus: Role in coronary occlusion complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 5, 198–202
- Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, Urban P, den Heijer P, Koch K, Simon R, et al. (1996): Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: One-year clinical follow-up of Benestent trial. *J Am Coll Cardiol* 27, 255–261
- Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H (2004): Clopidogrel Resistance Is Associated With Increased Risk of Recurrent Atherothrombotic Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 109, 3171–3175
- Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D’Agostino R, Cutlip DE (2007): Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 356, 1020–1029
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SLT, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, et al. (2014): Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 371, 2155–2166
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, et al. (2004): Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *The Lancet* 364, 1519–1521
- McTavish D, Faulds D, Goa KL (1990): Ticlopidine. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 40, 238–259
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS (2009): Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med* 360, 354–362
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, et al. (2011): Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 123, 2736–2747
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht HJ, Zhao F, Chrolavicius S, et al. (2001): Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *The Lancet* 358, 527–533
- Meyer J, Breithardt G, Erbel R, Erdmann E, Gohlke H, Hanrath P, Sonntag F, Steinbeck G (1998): Leitlinie Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris. *Z Für Kardiologie* 87, 907–911
- Mitchell RN: Hemodynamic disorders, Thrombotic Disease, and Shock. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8. Auflage; Elsevier/Saunders, Philadelphia 2009, 111–134

Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Morel M, Dyck NV, 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. *The Lancet* **381**, 629–638

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. *The Lancet* **373**, 723–731

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, et al. (2013): 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease - The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **34**, 2949–3003

Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Choi JW, Ruzyllo W, et al. (2014): Five-Year Outcomes in Patients With Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery Trial. *Clinical Perspective*. *Circulation* **129**, 2388–2394

Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan KB, Weiman D, Talley JD, et al. (2002): Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: the VA AWESOME multicenter registry: comparison with the randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* **39**, 266–273

Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, et al. (2003): Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med* **349**, 1315–1323

Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M (2003): Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* **89**, 783–787

Naidu SS, Krucoff MW, Rutledge DR, Mao VW, Zhao W, Zheng Q, Wilburn O, Sudhir K, Simonton C, Hermiller JB (2012): Contemporary Incidence and Predictors of Stent Thrombosis and Other Major Adverse Cardiac Events in the Year After XIENCE V Implantation: Results From the 8,061-Patient XIENCE V United States Study. *JACC Cardiovasc Interv* **5**, 626–635

Nakazawa G (2011): Stent thrombosis of drug eluting stent: Pathological perspective. *J Cardiol* **58**, 84–91

Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, Costa F, Kowalewski M, Parati G, Lip GYH, et al. (2015): Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *The BMJ* **350**, h1618

Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, et al. (2019): 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* **40**, 87–165

Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C (2005): Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* **45**, 1157–1164

- Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F (2005): Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a Novel, Potent Antiplatelet Agent with in Vivo P2Y₁₂ Receptor Antagonist Activity. *Semin Thromb Hemost* **31**, 184–194
- Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA (2014): Uric Acid Levels, Kidney Function, and Cardiovascular Mortality in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988–1994 and 1999–2002. *Am J Kidney Dis* **64**, 550–557
- Ong ATL, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PPT, van Domburg RT, Serruys PW (2005): Late Angiographic Stent Thrombosis (LAST) Events With Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol* **45**, 2088–2092
- Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, et al. (2013): Impact of Family History of Coronary Artery Disease in Young Individuals (from the CONFIRM Registry). *Am J Cardiol* **111**, 1081–1086
- Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Riva DD, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, Hong MK, Kim BK, Jang Y, et al. (2015): Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* **385**, 2371–2382
- Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice MC, Valgimigli M, Hong MK, et al. (2017): Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* **38**, 1034–1043
- Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davì G, Forni L (1985): Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* **72**, 1177–1184
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, et al. (2004): Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents - The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **25**, 166–181
- Pedersen AK, FitzGerald GA (1984): Dose-Related Kinetics of Aspirin. *N Engl J Med* **311**, 1206–1211
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, et al. (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* **33**, 1635–1701
- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C (2006): Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents: An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol* **48**, 2584–2591
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, et al. (2011): Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention: The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA* **305**, 1097–1105
- Quinn MJ, Fitzgerald DJ (1999): Ticlopidine and Clopidogrel. *Circulation* **100**, 1667–1672

- Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, Bell WR, Knatterud G, Robertson TL, Terrin ML (1988): Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial—Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 11, 1–11
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, et al. (2012): Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Engl J Med* 367, 1297–1309
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, et al. (2016): 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation - Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37, 267–315
- Roukoz H, Bavry AA, Sarkees ML, Mood GR, Kumbhani DJ, Rabbat MG, Bhatt DL (2009): Comprehensive Meta-Analysis on Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents during Extended Follow-up. *Am J Med* 122, 581.e1-581.e10
- Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL (1988): Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 78, 486–502
- Ryan TJ, Klocke FJ, Reynolds WA (1990): Clinical competence in percutaneous transluminal coronary angioplasty a statement for physicians from the ACP/ACC/AHA task force on clinical privileges in cardiology. *J Am Coll Cardiol* 15, 1469–1474
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, et al. (2005): Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 352, 1179–1189
- Savi P, Zacharyus JL, Delesque-Touchard N, Labouret C, Hervé C, Uzabiaga MF, Pereillo JM, Culouscou JM, Bono F, Ferrara P, Herbert JM (2006): The active metabolite of Clopidogrel disrupts P2Y₁₂ receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 11069–11074
- Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Cabin HS, Walker C, Stagg J (1991): Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 83, 148–161
- Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, et al. (1996): A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 334, 1084–1089
- Schulz-Schüpke S, Byrne RA, ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tölg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, et al. (2015): ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 36, 1252–1263
- Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, et al. (2019): Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 381, 1524–1534

- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ (2005): Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 45, 246–251
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. (1994): A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 331, 489–495
- Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, et al. (2017): Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet Lond Engl* 390, 1747–1757
- Siebert DJ, Bochner F, Imhoff DM, Watts S, Lloyd JV, Field J, Gabb BW (1983): Aspirin kinetics and platelet aggregation in man. *Clin Pharmacol Ther* 33, 367–374
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L (1987): Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. *N Engl J Med* 316, 701–706
- Simpfendorfer C, Belardi J, Bellamy G, Galan K, Franco I, Hollman J (1987): Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusions after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 59, 267–269
- Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, Ward Kennedy J, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, et al. (2001): ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 37, 2215–2238
- Statistisches Bundesamt. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile; abgerufen am 09.11.2017
- Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, et al. (2010): Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation* 122, 2131–2141
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, for the CREDO Investigators (2002): Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288, 2411–2420
- Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Möbius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, Hardison RM, Abbott JD, Brown DL (2014): Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 174, 232–240
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, et al. (2004): A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 350, 221–231
- Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, Wickens M, Emanuelsson H, Gurbel P, Grande P, Cannon CP (2007): Inhibition of Platelet Aggregation

by AZD6140, A Reversible Oral P2Y₁₂-Receptor Antagonist, Compared With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* **50**, 1852–1856

Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, Hagihara K, Jakubowski JA, Hashimoto M, Niitsu Y, Asai F (2007): The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J Thromb Haemost* **5**, 1545–1551

Sutton JM, Ellis SG, Roubin GS, Pinkerton CA, King SB, Raizner AE, Holmes DR, Kereiakes DJ, Topol EJ (1994): Major clinical events after coronary stenting. The multicenter registry of acute and elective Gianturco-Roubin stent placement. The Gianturco-Roubin Intracoronary Stent Investigator Group. *Circulation* **89**, 1126–1137

Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K, Jørgensen E, Kelbæk H, Pilgrim T, Caussin C, et al. (2016): Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. *Circulation* **133**, 650–660

Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, et al. (1997): Catheter-Based Radiotherapy to Inhibit Restenosis after Coronary Stenting. *N Engl J Med* **336**, 1697–1703

Tentzeris I, Siller-Matula J, Farhan S, Jarai R, Wojta J, Huber K (2011): Platelet function variability and non-genetic causes. *Thromb Haemost* **105 Suppl 1**, S60-66

Topol EJ (1994): Caveats about Elective Coronary Stenting. *N Engl J Med* **331**, 539–541

Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, et al. (2016): Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* **37**, 390–399

Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Sagnard L (1998): Randomized Evaluation of Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy After Coronary Stent Implantation in High-Risk Patients: The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* **98**, 2126–2132

Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iñiguez A, Brunel P, et al. (2015): Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* **373**, 2038–2047

Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fucà G, et al. (2012): Short- Versus Long-Term Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting A Randomized Multicenter Trial. *Circulation* **125**, 2015–2026

Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, et al. (2015): Zotarolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents in Uncertain Drug-Eluting Stent Candidates. *J Am Coll Cardiol* **65**, 805–815

Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, et al. (2017): 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS - The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* **39**, 213–260

van Werkum JW, Heestermaans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, Koolen JJ, Brueren BRG, Dambrink JHE, Hautvast RW, et al. (2009): Predictors of Coronary Stent Thrombosis: The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* **53**, 1399–1409

- Varenhorst C, Jensevik K, Jernberg T, Sundström A, Hasvold P, Held C, Lagerqvist B, James S (2014): Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 35, 969–978
- Verdoia M, Khedi E, Ceccon C, Suryapranata H, De Luca G (2018): Duration of dual antiplatelet therapy and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous revascularization: A meta-analysis of 11 randomized trials. *Int J Cardiol* 264, 30–38
- Wallentin L (2009): P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 30, 1964–1977
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, et al. (2009): Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 361, 1045–1057
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, et al. (2014): 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization - The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) - Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35, 2541–2619
- Wiviott SD, Antman EM (2004): Clopidogrel Resistance: A New Chapter in a Fast-Moving Story. *Circulation* 109, 3064–3067
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, et al. (2007): Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 357, 2001–2015
- Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, et al. (2008): Greater Clinical Benefit of More Intensive Oral Antiplatelet Therapy With Prasugrel in Patients With Diabetes Mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 118, 1626–1636
- Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, et al. (2015): Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 65, 2211–2221
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SLT, Gershlick AH, Cohen DJ, Spertus JA, Steg PG, Cutlip DE, Rinaldi MJ, et al. (2016): Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 315, 1735–1749
- Yusuf S, Zhao, Feng, Mehta, Shamir R., Chrolavicius, Susan, Tognoni, Gianni, Fox, Keith K., The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (2001): Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 345, 494–502

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Claudius Jacobshagen für die sehr gute Betreuung und Unterstützung während der Bearbeitung meiner Dissertation bedanken sowie beim gesamten Studienteam der Kardiologie der Universitätsmedizin Göttingen.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei dem Hauptsponsor der Studie, dem Team des ISAR-Research Centers in München für die vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Lebenslauf

Am 07. Januar 1989 wurde ich in Göttingen als zweite Tochter von Astrid Wolk (geb. Flügel, Erzieherin) und Dipl. Ing. Ulrich Wolk (Geologe) geboren. Meine Schwester Nathalie Wolk ist Theologin.

Ich absolvierte mein Abitur 2007 an der Geschwister-Scholl-Gesamtschule in Göttingen und begann anschließend mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Im Frühjahr 2011 begann ich mit der Arbeit an meiner Dissertation im Rahmen der klinischen Studie ISAR-SAFE unter der Betreuung von Prof. Dr. C. Jacobshagen. Für die Durchführung der klinischen Studie ließ ich mich im Wintersemester 2012 für ein Semester vom Lehrbetrieb freistellen.

Nach Erhalt meiner Approbation als Ärztin im Juli 2014 begann ich meine Weiterbildung in der Abteilung für Kardiologie und Pneumologie an der Universitätsmedizin Göttingen. Nach dreijähriger Tätigkeit wechselte ich für ein Jahr in den ambulanten Bereich in die Dialysepraxis Wilhelmshaven. Im Juli 2018 heiratete ich Dr. med. Mario Bohling. Seit 2019 bin ich im Klinikum Oldenburg in der Abteilung Kardiologie als Assistenzärztin beschäftigt und werde voraussichtlich im Jahr 2022 die Prüfung zur Fachärztin für Innere Medizin und Kardiologie ablegen.