



**Technische Universität München**



Deutsches Herzzentrum München der  
Technischen Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert)

**Blutungsrisiko nach PCI in Abhängigkeit des  
GUCY1A3-Genotyps – Analyse der ISAR-ASPI Genetics  
und PLATO trial Substudie und Metaanalyse**

**Linda Solakov**

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Heribert Schunkert
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 19.08.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.01.2020 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Die Koronare Herzerkrankung (KHK).....	1
1.1.1 Definition und Einteilung .....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Risikofaktoren .....	2
1.1.4 Therapie der KHK.....	2
1.2 Die Perkutane Koronarintervention (PCI).....	3
1.2.1 Prä- und Intraprozedurale Komplikationen und Medikation .....	3
1.2.2 Postprozedurale Komplikationen und Medikation .....	6
1.3 Das GUCY1A3-Gen .....	9
1.3.1 Der NO/cGMP-Signalweg .....	9
1.3.2 Mutationen im GUCY1A3-Gen .....	10
<b>2 Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>13</b>
<b>3 Material und Methodik</b> .....	<b>14</b>
3.1 Studienpopulation und Genotypisierung .....	14
3.1.1 Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) .....	14
3.1.2 Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-ASpirin and Platelet Inhibition (ISAR-ASPI) .....	14
3.2 Populationsgröße und klinisches Outcome.....	15
3.3 Statistische Analyse .....	16
3.3.1 Auswertung der Daten .....	16
3.3.2 Metaanalyse .....	16
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>18</b>
4.1 Populationsbeschreibung der genetischen Substudien .....	18
4.2 Anzahl der Ereignisse pro Endpunkt innerhalb 30 Tage nach PCI .....	19
4.3 Genotypisierung der Substudien .....	20
4.4 GUCY1A3-Genotyp und der Zusammenhang zu Blutungen 30 d nach PCI..	20
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>22</b>
<b>6 Zusammenfassung</b> .....	<b>37</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>39</b>
<b>Wissenschaftliche Publikation</b> .....	<b>63</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>64</b>

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Auswahlverfahren der Studienpopulation.....	17
Abbildung 2: GUCY1A3-Genotyp und der Zusammenhang zu schweren nicht CABG abhängigen Blutungen innerhalb 30 Tage nach PCI .....	21
Abbildung 3: GUCY1A3-Genotyp und der Zusammenhang zu schweren oder geringen nicht CABG abhängigen Blutungen innerhalb 30 Tage nach PCI.....	21

**Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1: Populationsbeschreibung</b> .....	18
<b>Tabelle 2: Anzahl der Ereignisse pro Endpunkt innerhalb 30 Tage nach PCI</b> .....	19
<b>Tabelle 3: Genotypisierung</b> .....	20

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	.....	Akutes Koronarsyndrom
AP	.....	Angina Pectoris
ASS	.....	Acetylsalicylsäure
BMS	.....	Bare-Metal-Stent
CABG	.....	Coronary Artery Bypass Graft
cGMP	.....	zyklisches Guanosin-3',5'-monophosphat
CVD	.....	Koronare Erkrankung
DES	.....	Drug-Eluting-Stent
GPI	.....	Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor
GWAS	.....	Genomweite Assoziationsstudien
HPTR	.....	High on-treatment platelet reactivity
ISAR-ASPI	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-ASpirin and Platelet Inhibition	
KHK	.....	Koronare Herzerkrankung
MACCE	.....	major adverse cardiac and cerebrovascular events
NO	.....	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	.....	non ST-segment-elevation myocardial infarction
PCI	.....	Perkutane Koronarintervention
PLATO	.....	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
PTCA	.....	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
sGC	.....	soluble Guanylatcyclase
SNP	.....	Single Nucleotide Polymorphism
STEMI	.....	ST-segment-elevation myocardial infarction
TAH	.....	Thrombozytenaggregationshemmer
TIMI	.....	Thrombolysis in Myocardial Infarction

## **1 Einleitung**

### **1.1 Die Koronare Herzerkrankung (KHK)**

#### **1.1.1 Definition und Einteilung**

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist definiert als Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen. Durch Stenosen der betroffenen Arterien kommt es zur Koronarinsuffizienz. Diese ist charakterisiert durch ein Missverhältnis des Sauerstoffangebots und -bedarfs im Herzmuskel.

Eine klinische Unterteilung in asymptomatische und symptomatische KHK ist gebräuchlich. Letztere wird in stabile Angina Pectoris (AP), akutes Koronarsyndrom (ACS), ischämische Herzmuskelschädigung, Herzrhythmusstörungen und Plötzlicher Herztod unterteilt.

Je nach elektrokardiographischem (EKG) Befund und Erhöhung kardialer Biomarker lässt sich das ACS in ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI) und non ST-segment-elevation myocardial infarction (NSTEMI) klassifizieren. (Thygesen et al., 2007, Thygesen et al., 2012)

#### **1.1.2 Epidemiologie**

Jährlich versterben in Europa ca. 3,9 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen (CVD), dies entspricht 45% aller Todesfälle. Dazu zählen insbesondere die KHK und der Apoplex. Sowohl bei Frauen, als auch bei Männern ist die CVD in den meisten Ländern Europas Todesursache Nummer eins (Løgstrup, 2017). In Deutschland waren 2015 vor allem die chronische KHK und der akute Myokardinfarkt dafür verantwortlich (Statistisches Bundesamt, 2015). In den letzten 25 Jahren stieg die Inzidenz der CVD, wobei die Mortalitätsrate sank. Jährlich fallen durch die CVD Kosten in Höhe von 210 Millionen Euro für die europäische Wirtschaft an (Løgstrup, 2017).

### 1.1.3 Risikofaktoren

Epidemiologische Studien haben sowohl umweltbedingte als auch genetische Faktoren identifiziert, die signifikant mit der Prävalenz der KHK assoziiert sind. Als Risikofaktoren der KHK sind vor allem Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus sowie eine positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades vor dem 65. Lebensjahr hervorzuheben (Seltzer, 1989, Stamler et al., 1993, Reaven, 2003, Grundy et al., 2004).

Einen weiteren entscheidenden Faktor spielt die Genetik. Umfassende Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) konnten in der letzten Dekade über 100 Loci identifizieren, die mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit mit der KHK assoziiert sind (Samani et al., 2007, Peden JF, 2011, Schunkert et al., 2011, P. Deloukas, 2013, Nikpay et al., 2015, McPherson and Tybjaerg-Hansen, 2016, Howson et al., 2017, Nelson et al., 2017, Webb et al., 2017). Eine dieser Variationen wurde im GUCY1A3-Gen lokalisiert (Deloukas et al., 2013).

### 1.1.4 Therapie der KHK

Eine Veränderung des Lebensstils ist als kausale Therapie ein wichtiger Baustein zur Behandlung der KHK, sowohl zur Primär-, Sekundär- oder Tertiärprävention (Ornish et al., 1998, Herold, 2017).

Die medikamentöse Basistherapie der stabilen KHK beinhaltet drei Medikamentengruppen, die eine Prognoseverbesserung bewirken. Empfohlen wird eine lebenslange Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS 100 mg) als Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) (Lemesle et al., 2016). HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) reduzieren die Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen (Shepherd et al., 1995, Group, 2002). Eine leitliniengerechte Blutdruckeinstellung mit einer der nachfolgenden Klassen von Antihypertensiva – Beta-Blocker, ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten – bewirkt eine signifikante Prognoseverbesserung (Laufs et al., 2016).

Einen Hinweis auf das Vorliegen einer relevanten KHK kann bereits eine nicht invasive Diagnostik mittels EKG, Echokardiographie, Ergometrie, Stressechokardiographie oder Koronar-CT geben. Eine invasive Sicherung der

Diagnose erfolgt mittels Herzkatheteruntersuchung. Bei einer hochgradigen Stenose kann eine Perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stenting oder eine Bypass-Operation (Coronary-Artery-Bypass-Grafting, CABG) indiziert sein. Eine Entscheidung zwischen beiden Verfahren sollte individuell und interdisziplinär gemäß den gültigen Empfehlungen in Absprache mit dem Patienten nach morphologisch-anatomischen Kriterien und unter Beachtung vorliegender Komorbiditäten entschieden werden. Bei komplexen Formen der KHK ist CABG der PCI gemäß aktueller Studienlage überlegen. (Laufs et al., 2016) Der Fokus dieser Arbeit richtet sich auf den interventionellen Ansatz mittels PCI, weshalb im Folgenden darauf näher eingegangen werden soll.

## **1.2 Die Perkutane Koronarintervention (PCI)**

### **1.2.1 Prä- und Intraprozedurale Komplikationen und Medikation**

Liegt eine signifikante, relevante Stenose der Herzkranzgefäße vor, wird diese mittels Ballonkatheter (PTCA) dilatiert und in der Regel mit einem Stent versorgt (Laufs et al., 2016). Ein frühes invasives Vorgehen bei ACS zeigt derzeit einen Vorteil gegenüber der nicht-invasiven Therapie (Wallentin et al., 1999).

Die intraprozedurale Komplikationsrate der PCI ist gering. Bei weniger als 2% der Patienten in Deutschland kam es 2015 zu einem intraprozeduralen Ereignis. (Prof. Dr. Thomas Meinertz, 2016) Typische Komplikationen sind Blutungen an der Punktionsstelle oder punktierten Blutgefäßen, Gefäßperforationen, Arrhythmien, allergische Reaktionen oder Nierenschäden durch das Kontrastmittel, Thrombembolien und ein damit verbundener Myokardinfarkt, intraprozedurale Stentthrombose, Vasospasmen, Perikardtampnade, Stentverlust und Tod (Bonzel et al., 2008, Dash, 2013, Patel et al., 2013, Vishal G. Patel, 2014, Kleiman, 2016, Wessler et al., 2016)

Die Sterblichkeit im Krankenhaus lag 2015 in Deutschland bei 3,04%, der Anteil schwerer klinischer Ereignisse (MACCE) betrug 3,78%, wobei der Anteil der Patienten mit ACS und PCI 41,6 % ausmachte. (Prof. Dr. Thomas Meinertz, 2016). Die MACCE-Rate (major adverse cardiac and cerebrovascular events) fasst die Häufigkeit von Myokardinfarkt, Apoplex, Tod und wiederholter Revaskularisation zusammen (Windecker et al., 2014).



Im Vergleich zu 2008 wurden weniger elektive , dafür mehr Notfall-PCI-Untersuchungen durchgeführt. Die Anzahl an schwer erkrankten Patienten stieg an. Ebenso stieg die intraprozedurale Komplikationsrate. Dies kann auf ein erhöhtes Durchschnittsalter, vermehrte Komorbiditäten und Risikofaktoren, sowie Zunahme der Komplexität des Verfahrens zurückgeführt werden (Prof. Dr. Thomas Meinertz, 2016).

Blutungen gehören zu den häufigsten Komplikationen während der PCI. Es existieren verschiedene Blutungsdefinitionen, wie die der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO) oder Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den TIMI-Kriterien.

Diese werden eingeteilt in die zwei Hauptgruppen der *Nicht-Bypass-assoziierten Blutungen* und *Bypass-assoziierten Blutungen* mit jeweiligen Unterkriterien. Folgende Punkte unterteilen die Nicht-Bypass-assoziierten Blutungen: *Schwere Blutungsereignisse*, definiert als intrakranielle Blutungen (ausgenommen Mikroblutungen), klinisch eindeutige Blutung mit einem Hb-Abfall von >5g/dl und einer tödlichen Blutung (Tod innerhalb von 7 Tagen). *Moderate Blutungsereignisse*, bei denen es zu einer klinisch eindeutigen Blutung mit einem Hb-Abfall von 3 - <5g/dl kommt. Eine erforderliche medizinische Behandlung, in Form einer indizierten Intervention, eines Krankenhausaufenthaltes oder Verlängerung des initialen Krankenhausaufenthaltes und auf Grund der Blutung veranlasste Folgeuntersuchungen (Labordiagnostik oder Bildgebung). *Geringe Blutungsereignisse* mit einer klinisch eindeutigen Blutung bei einem Hb-Abfall von <3g/dl und unter Ausschluss der übrigen Kriterien. (Chesebro et al., 1987, Bovill et al., 1991, Mehran et al., 2011).

Die Inzidenz schwerer Blutungsereignisse wird in der Literatur mit einer deutlichen Schwankungsbreite zwischen 2,2% - 14% angegeben (Kinnaird et al., 2003, Feit et al., 2007, Kinnaird et al., 2009, Zhang and Yang, 2017). In verschiedenen Studien wurden prädisponierende Faktoren ermittelt, welche in drei Kategorien eingeteilt werden können. Die erste fasst die *Grundfaktoren* zusammen. Dazu gehören hohes Alter, eingeschränkte Nierenfunktion, niedriges Gewicht, bereits stattgehabte Blutungen oder Apoplex, Gerinnungsstörungen, genetische Faktoren, weibliches Geschlecht, Anämie,

Diabetes, Neoplasien, Hypertension und Veränderungen im ST-Segment. *Prozedurale Faktoren*, wie der Zugang über die Femoralarterie im Vergleich zu dem radialen Zugangsweg oder eine verlängerte Dauer der Prozedur, sowie *pharmakologische Interventionen* sind zwei weitere Kategorien. (Kinnaird et al., 2003, Moscucci et al., 2003, Feit et al., 2007, Manoukian et al., 2007b, Subherwal et al., 2009, Ndrepepa and Kastrati, 2014)

Vor Beginn und während einer PCI ist nach aktuellen Leitlinien eine Prämedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) und Antikoagulantien indiziert. Die Wahl und Kombination der TAH und Antikoagulantien, sowie die Dauer der Therapie erfolgt nach Manifestation der Krankheit. Ischämie- und Blutungsrisiko sollten individuell betrachtet werden. (Windecker et al., 2014)

Eine zentrale Rolle bei der Thrombozytenaggregationshemmung spielt ASS. Es reduziert die Inzidenz des Myokardinfarkts, des Apoplex und der Mortalität bei Patienten mit ACS (Baigent et al., 2002). Die duale antithrombozytäre Therapie, bestehend aus ASS und einem ADP-Rezeptor-Antagonisten, wie Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel, verringert das Auftreten ischämischer Ereignisse signifikant (Mehta et al., 2001, Wiviott et al., 2008). Zu den gängigen Antikoagulantien gehören Heparin und Bivalirudin. Studienergebnisse zeigten, dass Heparin das Myokardinfarkt- und Mortalitätsrisiko senkt (Wallentin et al., 1999). Je nach Abschätzung des Blutungs- und Ischämierisikos, ist die Kombination von Heparin mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren (GPI), wie Abciximab, Eptifibatid oder Tirofiban möglich. Problematisch ist die durch duale Therapie und Antikoagulation bedingte Erhöhung des Blutungsrisikos (Anand and Yusuf, 1999, Mehta et al., 2001, Cavender and Sabatine, 2014).

Der Vorteil von Bivalirudin gegenüber Heparin oder der Kombination von Heparin mit einem GPI, wird kontrovers diskutiert. Verschiedene Studien zeigten, dass Bivalirudin im Vergleich zu der Kombinationsmedikation eine Reduktion der Blutungsereignisse bewirkt (Feit et al., 2007, Stone et al., 2008). Unklar ist die Auswirkung auf Mortalität und ischämische Ereignisse. In einigen Studien ergab sich ein Nachteil, andere zeigten eine Gleichstellung oder einen Vorteil gegenüber einer Heparin-Monotherapie oder der Addition eines GPI (Stone et al., 2006, Stone et al., 2008, Cassese et al., 2015).

Periprozedurale Blutungen sind assoziiert mit einem schlechteren Outcome nach PCI. Sie gehen sowohl mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko als auch mit einem erhöhten Risiko wiederkehrender ischämischer Komplikationen einher. Eingriffsbedingte Mortalität und 1-Jahres Mortalität wurden herbei berücksichtigt (Rao et al., 2005, Eikelboom et al., 2006, Manoukian et al., 2007a, Ndrepepa et al., 2008).

Der Nutzen blutungsvermeidender Strategien ist groß, da sie sowohl die Inzidenz periprozeduraler als auch postprozeduraler Blutungen verringern können (Marso et al., 2010, Daugherty et al., 2013). Wichtig sind die Risikoevaluation des Patienten und eine Betrachtung der pharmakologischen und prozeduralen Möglichkeiten der Risikoeinschränkung. Die periprozedurale Therapie mit Bivalirudin und der radiale Zugangsweg sind zwei Vermeidungsstrategien (Ndrepepa and Kastrati, 2014). Letzterer ist assoziiert mit einer geringeren Rate von Gefäßkomplikationen und schweren Blutungsereignissen, einem kürzeren Krankenhausaufenthalt und Ressourcenverbrauch, sowie einer erniedrigten kardialen Mortalität, vor allem bei Patienten mit STEMI (Jolly et al., 2011, Romagnoli et al., 2012, Bernat et al., 2014).

### **1.2.2 Postprozedurale Komplikationen und Medikation**

Die Postprozedurale Komplikationsrate ist höher als die intraprozedurale (3,78% versus 1,89%). 2015 wurde bei 3,78% der Patienten in Deutschland mindestens ein postprozedurales Ereignis verzeichnet, wobei sich der Beobachtungszeitraum auf den Klinikaufenthalt beschränkte. Die Sterblichkeit lag bei 3,1 %, die MACCE-Rate bei 3,78%. Betrachtet wurden stabile und un stabile Patienten, sowie Patienten mit kardiogenem Schock (Prof. Dr. Thomas Meinertz, 2016).

Über 90% der Patienten mit hochgradiger Koronarstenose in Deutschland werden mittels Stent behandelt (Prof. Dr. Thomas Meinertz, 2016). Typische Komplikationen nach Stentimplantation sind das Auftreten von Restenosen, Thrombusbildung mit erhöhter Gefahr einen Apoplex oder Myokardinfarkt zu erleiden, Tod und Blutungen, deren Risiko durch die anschließende Medikation

erhöht wird (Morice et al., 2002, Tada et al., 2013, Mauri et al., 2014, Byrne et al., 2015).

Nach dem Eingriff ist eine duale antithrombozytäre Therapie notwendig, um eine Endothelialisierung im Stentbereich zu gewährleisten (Mehta et al., 2001). Dadurch wird das Risiko einer Stentthrombosenbildung verringert. Therapie der Wahl ist die Kombination von ASS mit einem ADP-Rezeptorantagonisten, wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor (Bertrand et al., 2000). Die Dauer der dualen Therapieempfehlung ist abhängig von der Art des Stents, sowie von der Manifestation der Krankheit.

Es gibt drei unterschiedliche Arten von Stents. Aktuell werden in Deutschland am häufigsten Drug-Eluting-Stents (DES) verwendet (91,2%). (Prof. Dr. Thomas Meinertz, 2016) Diese sind beschichtet mit antiproliferativen Substanzen, die eine Intimahyperplasie verhindern sollen. Dadurch wird das Risiko einer Restenosierung im Vergleich zu Bare-Metal-Stents (BMS) verringert (Morice et al., 2002). Für die Medikamentenbeschichtung werden derzeit vor allem Siverolimus und Everolimus eingesetzt. Die aktuellen Leitlinien empfehlen nach Stenting mittels DES bei stabiler KHK eine duale antithrombozytäre Therapie von sechs bis zwölf Monaten. Im Gegensatz dazu erfordert der Einsatz nach Verwendung eines BMS lediglich eine vierwöchige duale Behandlung. DES der 1. Generation hatten gegenüber BMS ein erhöhtes Risiko für Stentthrombosen. (Tada et al., 2013, Laufs et al., 2016) Dies ist auf eine verzögerte Endothelialisierung des Stents zurückzuführen, der somit einen thrombogenen Faktor im strömenden Blut darstellt (Reil Jan and Ulrich, 2009).

Bioresorbierbare Stents (Scaffolds) sind eine noch junge Klasse von Stents und Gegenstand aktueller Forschung. Sie bestehen auf Basis von Milchsäurepolymeren und werden daher theoretisch nach wenigen Jahren vollständig resorbiert. Dies bietet den Vorteil, dass im Falle einer Progredienz der KHK das Gefäß langfristig im Bereich des Stents auch wieder herzchirurgisch versorgt werden kann. Scaffolds sind gleich den DES ebenfalls mit antiproliferativen Substanzen beschichtet (Overbeck, 2015). Im direkten Vergleich zu DES fällt auf, dass vor allem die subakute Stentthromboserate signifikant erhöht ist (Cassese et al., 2016). Bisher wird eine duale Therapie nach Stenting mittels Scaffold von 12 Monaten empfohlen. Es fehlt jedoch

aktuell noch an Langzeiterfahrung, sodass bisher noch keine einheitliche Handhabung besteht (Nef et al., 2015, Eggebrecht, 2016).

Bei Vorliegen eines ACS wird unabhängig von der Art des Stents eine duale antithrombozytäre Therapie von 12 Monaten empfohlen (Windecker et al., 2014, Laufs et al., 2016). Der eventuelle Nutzen einer längeren Behandlung ist bisher noch unklar. Diesbezüglich muss eine sorgfältige Abwägung zwischen potenzieller Reduktion ischämischer Ereignisse durch eine prolongierte duale Therapie und einer daraus resultierenden erhöhten Gefahr für Blutungsereignisse erfolgen. (Mauri et al., 2014) Derzeit wird die Dauer einer dualen Therapie entsprechend des individuellen Ischämie- und Blutungsrisikos des Patienten festgelegt. Hohes Alter, Hypertension, Niereninsuffizienz, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in der Vorgeschichte und das weibliche Geschlecht stellen Risikofaktoren für Blutungsereignisse dar (Mehran et al., 2010, Yeh et al., 2016).

Nach aktuellen Leitlinien wird die duale Therapie bestehend aus ASS und Ticagrelor oder Prasugrel der Kombination aus ASS und Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom vorgezogen (Windecker et al., 2014). Clopidogrel ist ein Prodrug. Die Wirkung ist bei Patienten mit einer Mutation im CYP2C19-Gen herabgesetzt. Dieses kodiert das Enzym Cytochrom P 450 2C19, welches für die Bioaktivierung von Clopidogrel verantwortlich ist (Hulot et al., 2006). Eine verminderte Inhibition der Thrombozytenaggregation, sowie vermehrt auftretende kardiovaskuläre Ereignisse sind die Folge (Mega et al., 2009, Sibbing et al., 2010a). Zudem zeigte sich im Vergleich zu Prasugrel eine langsamere Aktivierung des Prodrugs und eine geringere Thrombozyteninhibition (Jernberg et al., 2006, Wallentin et al., 2008). In der *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel– Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TRITON-TIMI 38) Studie traten unter der dualen Therapie mit Prasugrel und ASS weniger Myokardinfarkte und Stentthrombosen, dafür vermehrt schwere Blutungen auf (Wiviott et al., 2007). Ticagrelor zeigte im Vergleich zu Clopidogrel eine schnellere und effektivere Thrombozyteninhibition (Husted et al., 2006, Storey et al., 2007). Die *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO) Studie verglich Clopidogrel mit Ticagrelor in ASS vorbehandelten Patienten mit einem ACS. Es stellten sich ein geringeres Myokardinfarkt- und Mortalitätsrisiko bei

Patienten in der Ticagrelor-Gruppe heraus, ohne ein vermehrtes Auftreten schwerer Blutungen. Allerdings konnte eine Zunahme der nicht Prozedur abhängigen Blutungen verzeichnet werden (Wallentin et al., 2009). Bei Kontraindikationen für Prasugrel oder Ticagrelor, wie einem stark erhöhten Blutungsrisiko, sollte auf Clopidogrel zurückgegriffen werden (Windecker et al., 2014).

### **1.3 Das GUCY1A3-Gen**

#### **1.3.1 Der NO/cGMP-Signalweg**

Das GUCY1A3-Gen codiert die  $\alpha 1$ -Untereinheit der löslichen Guanylatcyclase (sGC) (Mergia et al., 2006). Dabei handelt es sich um ein heterodimeres Enzym, bestehend aus einer  $\alpha 1$ - und  $\beta 1$ -Untereinheit, welches ein wichtiger Bestandteil des Stickstoffmonoxid (NO)/zyklisches Guanosin-3',5'-monophosphat (cGMP) - Signalwegs ist (Kamisaki et al., 1986, Hibbs et al., 1988, Hevel et al., 1991). Die  $\alpha 1$ - und die  $\alpha 2$ -Untereinheiten sind die beiden bislang bekannten Isoformen der  $\alpha$ -Untereinheit (Kamisaki et al., 1986, Mergia et al., 2003). NO wird biosynthetisiert durch NO-Synthasen (NOS). Diese katalysieren die Oxidation der Aminosäure L-Arginin (Palmer et al., 1988). Verschiedene Isoformen der NOS sind bekannt, wobei die endotheliale NOS (eNOS) die Wichtigste für NO-produktion im kardiovaskulären System darstellt (Lamas et al., 1992, Ursell and Mayes, 1993, Seddon et al., 2009). Die sGC wird aktiviert durch die Bindung von NO und katalysiert die Umwandlung von Guanosin-5'-triphosphat (GTP) zu cGMP und Pyrophosphat (PPi). (Waldman and Murad, 1987, Rauch et al., 2008). cGMP agiert als sekundärer Bote verschiedener Signalwege, indem es weitere Effektoren wie cGMP-abhängige Proteinkinasen, cGMP-abhängige Phosphodiesterasen, sowie cGMP-regulierte Ionenkanäle stimuliert (Förstermann et al., 1991). Reguliert werden dadurch zahlreiche zelluläre Funktionen wie der Neurotransmission, Thrombozytenaggregationshemmung, Inhibition von Proliferation und Migration sowie Relaxation glatter Muskelzellen in den Gefäßen (Cooke and Tsao, 1994, Warner et al., 1994, Dangel et al., 2010, Luo et al., 2012).

### 1.3.2 Mutationen im GUCY1A3-Gen

Das GUCY1A3-Gen ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer KHK und eines Myokardinfarkts, sowie mit der Beeinflussung des Blutdrucks (Ehret et al., 2011, Deloukas et al., 2013). Einige Studien konnten die Risikoerhöhung der Atherosklerose durch partiellen Aktivitätsverlust der sGC verdeutlichen (Melichar et al., 2004, Ahrens et al., 2011, Tsou et al., 2014, Wobst et al., 2016, Kessler et al., 2017). Sowohl Mutationen in codierenden als auch in nicht codierenden Bereichen des GUCY1A3-Gens zeigten einen Zusammenhang zum Auftreten der KHK. (Deloukas et al., 2013, Erdmann et al., 2013, Wobst et al., 2016). Der im nicht codierenden Bereich lokalisierte Single Nucleotide Polymorphism (SNP) rs7692387 wurde 2013 als Risikolokus entdeckt (Deloukas et al., 2013). Bei SNPs handelt es sich um Variationen in Einzelnukleotiden, die mit einer bestimmten Frequenz im Genom auftreten (Brookes, 1999). Die Inzidenz für die homozygote Variante des Risikoallels liegt in Westeuropa bei 60%. Lediglich 4% tragen das homozygote Nicht-Risikoallel (Deloukas et al., 2013, Kessler et al., 2017).

Kürzlich konnte der Einfluss des SNPs rs7692387 auf die Expression des GUCY1A3-Gen aufgedeckt werden (Kessler et al., 2017). Die Regulation der Genexpression ist unter anderem durch Transkriptionsfaktoren möglich. Hier lag der Fokus auf dem Zinkfinger E-Box binding Homebox (ZEB1) Transkriptionsfaktor, der Genotyp spezifisch mit dem GUCY1A3-Lokus interferiert. Dessen Ausschaltung führte zu einer signifikanten Expressionsreduktion des GUCY1A3-Gens. Homozygote Träger des Risiko-Allels zeigten eine geringere Expression und eine damit assoziierte höhere Atheroskleroselast. Zudem wurden dadurch Reaktionen der Zellen auf den durch NO eingeleiteten NO/cGMP-Signalweg beeinflusst. Es konnte eine verminderte Produktion des cGMP und eine reduzierte Thrombozytenaggregationshemmung nach Exposition mit NO in Thrombozyten von Risikoallelträgern beobachtet werden. Des Weiteren war der inhibitorische Effekt auf die Migration glatter Muskelzellen eingeschränkt (Kessler et al., 2017).

Die vorliegende Studie detektierte einen weiteren Effekt des SNPs rs7692387. Bei homozygoten Risikoallelträgern fand sich ein höheres Risiko für

Thrombozytenreaktivität unter ASS Therapie – high on-Aspirin-treatment platelet reactivity (HAPR) – im Vergleich zu homozygoten Nichtrisikoallelträgern (OR 1.31 [95% CI 1.04-1.66]). Damit war auch das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Stentthrombose in der Gruppe der homozygoten Risikoallelträger erhöht (HR 1.65 [95 % CI 1.03-2.64]).

Eine loss-of-function Mutationen im codierenden Bereich des GUCY1A3-Gens führte zusammen mit einer Mutation im CCT7-Gen zu einer hohen Prävalenz frühzeitig auftretender KHK und Myokardinfarkt. Wie eine Mutation im GUCY1A3-Gen, zeigt auch eine Mutation im CCT7-Gen reduzierte Aktivität und Expression der sGc. (Erdmann et al., 2013) Das CCT7-Gen codiert CCT $\eta$ , der Bestandteil eines Komplexes, welcher unter anderem die sGC stabilisiert (Leitner et al., 2012). In der gleichen Studie zeigte sich eine schnellere Thrombusbildung nach einem lokalen Trauma, bei Fehlen oder mangelhaftem Vorliegen der  $\alpha$ 1-Untereinheit (Erdmann et al., 2013).

Kontrovers zu genannten Ergebnissen, stellte sich in einer weiteren Studie heraus, dass der komplette Verlust der  $\alpha$ 1-sGC protektive Wirkungen gegenüber atherosklerotischen Formationen aufweist. Dieses Phänomen könnte bedingt sein durch die Funktion der sGC in glatten Muskelzellen. (Segura-Puimedon et al., 2016) Nach aktueller Studienlage ist das Nachvollziehen dieses Effekts allerdings noch nicht möglich.

Weiterhin führte der Funktionsverlust des gesamten sGC-Enzyms zur Entwicklung einer Hypertension (Friebe et al., 2007). Sowohl das GUCY1A3, als auch das GUCY1B3-Gen, welches die  $\beta$ 1-Untereinheit codiert, sind assoziiert mit dem Blutdruck (Ehret et al., 2011). Dies ist zurück zu führen auf die sGC bedingte Einwirkung auf die glatten, arteriellen Muskelzellen. Die Fähigkeit des NO auf die durch Relaxation hervorgerufene Blutdrucksenkung einzuwirken, wird durch den Verlust verschiedener sGC-Untereinheiten beeinflusst. Während trotz Ausschalten der  $\alpha$ 1-Untereinheit, die  $\alpha$ 2-Untereinheit erhalten zu bleiben scheint, führt der Verlust der  $\beta$ 1-Untereinheit zu einer vollständigen Funktionseinschränkung der sGC. Die Folge sind deutlich erhöhte Blutdruckwerte (Mergia et al., 2006, Friebe et al., 2007, Buys et al., 2008). Unklar bleibt, wie groß der Effekt der mutierten Loci auf die Hypertension in Zusammenhang mit der KHK ist. Den einzelnen Loci wird nur ein geringer



Effekt auf Blutdruckerhöhungen zugeschrieben (Friebe et al., 2007, Lieb et al., 2013).

## 2 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es einen möglichen Einfluss des GUCY1A3-Gens auf das Blutungsrisiko nach durchgeführter perkutaner Koronarintervention zu untersuchen.

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass sowohl das Risiko für KHK und Myokardinfarkt als auch die Regulation des Blutdrucks durch das GUCY1A3-Gen beeinflusst werden. Unklar ist bisher, ob das GUCY1A3-Gen auch einen Effekt auf das Blutungsrisiko nach PCI hat. Das homozygote Risikoallel tritt in Westeuropa mit einer Prävalenz von 60% auf, zudem sind die Inzidenz der KHK und die Anzahl dringlich durchgeführter PCIs im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms in den letzten Jahren stetig gestiegen. Da Blutungen zu den häufigsten Komplikationen einer PCI gehören, wurde untersucht, ob das GUCY1A3-Gen das Blutungsrisiko beeinflusst und die Therapie bei Risikoallelträgern entsprechend angepasst werden sollte.

Um dies zu erreichen, wurde retrospektiv eine Metaanalyse und Genotypisierung der *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO) und der *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-ASpirin and Platelet Inhibition* (ISAR-ASPI) Studien durchgeführt. Insgesamt konnten die Daten von 4914 Individuen mit durchgeführter PCI und vorhandenem GUCY1A3-Risikoallel verwendet werden.

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Studienpopulation und Genotypisierung**

##### **3.1.1 Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)**

Die PLATO Studie war eine international durchgeführte, randomisierte, multizentrische Doppelblindstudie, die insgesamt 18.624 Patienten umfasste (Wallentin et al., 2009). Verglichen wurde die antithrombozytäre Therapie von Clopidogrel vs. Ticagrelor für ein Jahr nach erfolgter PCI bei Patienten, die bereits mit ASS vorbehandelt wurden. Sowohl Probanden mit STEMI als auch NSTEMI wurden dabei betrachtet. Als primärer Endpunkt galten der kardiovaskuläre Tod, Myokardinfarkt und Apoplex. In der Ticagrelorgruppe fand sich eine reduzierte Todesrate durch vaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt und Apoplex ohne vermehrtes Auftreten schwerer Blutungen. Jedoch wurde ein erhöhtes Aufkommen Prozedur unabhängiger Blutungen beobachtet.

Für die Metaanalyse dieser Arbeit wurden Patienten aus der Clopidogrel-Gruppe mit durchgeführter PCI hinzugezogen. Die Genotypisierung erfolgte zunächst mittels DNA-Extrahierung aus Vollblutproben mit Hilfe von Nucleon Genomic DNA Extraction kits (Tepnel Life Sciences, Manchester, UK). Anschließend wurde für die GWAS ein Zweistufen-Design bestehend aus einer Entdeckungs-Kohorte und einer Replikations-Kohorte benutzt. Erstere wurde durch die Illumina HumanOmni2.5-4v1 (Omni2.5) BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA) genotypisiert, letztere durch die Illumina Infinium HumanOmniExpressExome-8v1 BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA). (Varenhorst et al., 2015). Dabei konnten 3236 Individuen mit dem SNP rs7692387 des GUCY1A3-Gens extrahiert werden. Dies entspricht ca. 35 % der gesamten Clopidogrelgruppe.

##### **3.1.2 Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-ASpirin and Platelet Inhibition (ISAR-ASPI)**

In der ISAR-ASPI Studie sammelte man prospektiv Daten von Patienten, die sich einer PCI unterzogen und mit ASS und einem ADP-Rezeptorantagonisten behandelt wurden (Mayer et al., 2014). 95% der Patienten nahmen Clopidogrel als ADP-Rezeptorantagonisten ein. Insgesamt schloss die Studie 7090

Patienten mit stabiler und instabiler AP, STEMI und NSTEMI ein. Dabei sollte die Plättchenreaktivität unter ASS-Behandlung - high on-aspirin treatment platelet reactivity (HAPR) - ein Jahr lang als möglicher Biomarker für das klinische Outcome untersucht werden. Primäre Endpunkte waren Tod und das Auftreten einer Stentthrombose.

HAPR stellte sich als Risikofaktor für Mortalität und Stentthrombose innerhalb eines Jahres nach PCI heraus. Zudem zeigte es sich als unabhängiger Prädiktor für das primäre Outcome bei PCI behandelten Patienten. Zwischen HAPR und dem Auftreten von Blutungen konnte kein signifikanter Effekt entdeckt werden.

Insgesamt 1678 Individuen mit dem GUCY1A3 SNP rs7692387 wurden bei der Genotypisierung mittels TaqMan Assay (C\_\_29125113\_10) in einem ViiA 7 Real Time PCR Instrument (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) identifiziert, was einem Anteil von ca. 24,9% der Clopidogrelgruppe entspricht.

### **3.2 Populationsgröße und klinisches Outcome**

Ziel der Studie war es statistisch signifikante Effekte zu finden mit einer Power von 80 und einer Typ 1 Fehlerrate von 5%. Mit einer Hazard Ratio von 1,6 wurde eine Populationsgröße von 4925 Patienten ermittelt.

Primäre Endpunkte waren, wie bereits beschrieben, kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Apoplex für die PLATO Studie, sowie Tod und Stentthrombose für die ISAR-ASPI Studie. Die primären Endpunkte der vorliegenden Studie wurden zum einen als kardiovaskulärer Tod oder Stentthrombose, zum anderen als schwere und geringe nicht-Bypass-assoziierte Blutungen innerhalb 30 Tagen nach PCI definiert. Letztere stellten den Mittelpunkt vorliegender Arbeit dar und wurden gemäß TIMI-Kriterien betrachtet.

### **3.3 Statistische Analyse**

#### **3.3.1 Auswertung der Daten**

Kontinuierliche Messwerte wurden mittels t-Test, ANOVA oder Kruskal-Wallis Test ermittelt. Der t-Test und das ANOVA Testverfahren werden für normalverteilte, der Kruskal-Wallis oder H-Test für nicht normalverteilte Stichproben verwendet. Kategorisierte Daten untersuchte man mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Dieser dient der Überprüfung der Unabhängigkeit der Variablen und damit des Zusammenhangs der Merkmale. Die Analyse der Outcomes erfolgte mittels COX-Regression. Dabei handelt es sich um eine ereigniszeitanalytische Methode, die den Einfluss unabhängiger Variablen auf die Zeit bis zum Eintreten bestimmter Ereignisse schätzt.

#### **3.3.2 Metaanalyse**

Die Metaanalyse wurde mit dem RevMan 5 Programm (Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) durchgeführt.

Man entschied sich für eine Metaanalyse, da diese in der Lage ist, einzelne Ergebnisse zu einem Gesamtergebnis zusammen zu fassen. Dadurch erlangt man häufig eine größere Aussagekraft, als bei der Betrachtung der Einzelergebnisse. Die Durchführung einer Metaanalyse erfolgt durch Formulierung einer Fragestellung und anschließender Recherche, sowie Bewertung geeigneter Studien. Nach statistischer Auswertung der Daten kommt es zu einer Korrektur störender Einflüsse, sowie Interpretation der Ergebnisse. Sowohl die PLATO als auch die ISAR-ASPI Studie hatten mit 18.624 und 7.090 kaukasischen Probanden eine starke Power und schlossen Patienten ein, die für das untersuchte Thema relevant waren: Patienten mit dem Phänotyp einer KHK nach durchgeführter PCI und anschließender dualer Thrombozytenaggregationshemmung. Auf Grund der hohen Prävalenz homozygoter Träger des GUCY1A3-Gens in Westeuropäern mit 60% und des starken Zusammenhangs dieses Gens mit dem Auftreten der KHK, war die Aussicht auf die Detektion vieler Träger in dieser Population sehr vielversprechend. Insgesamt konnten 4914 Individuen eingeschlossen werden.

**Abbildung 1** zeigt zusammenfassend, wie bei der Auswahl der passenden Populationsgröße vorgegangen wurde.

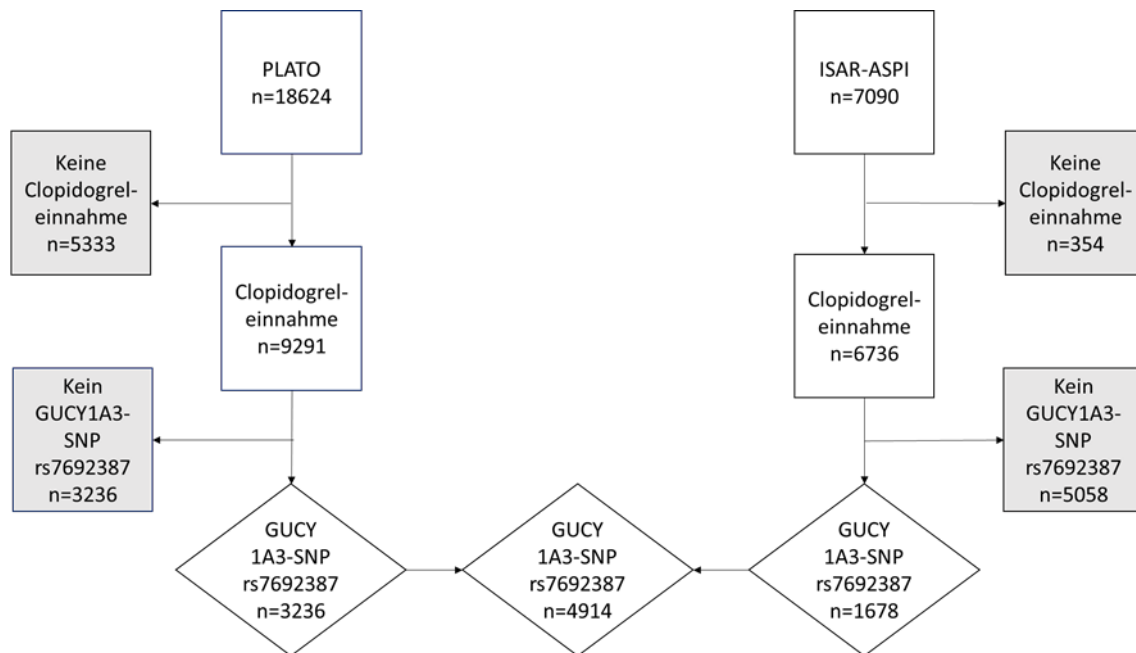


Abbildung 1: Auswahlverfahren der Studienpopulation

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Populationsbeschreibung der genetischen Substudien

Die Populationsbeschreibung der ISAR-ASPI und PLATO Substudien kann **Tabelle 1** entnommen werden. Kontinuierliche Variablen werden als Median [Interquartilsabstand (IQR)], kategorisierte Daten als absolute Zahlen (%) angezeigt.

**Tabelle 1: Populationsbeschreibung**

	<b>ISAR-ASPI</b>	<b>PLATO</b>
	n=1,678	n=3,236
Alter, Jahre	69 [62-76]	61 [53-69]
Männliches Geschlecht	1,334 (79.5)	2,391 (73.9)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27 [25-30]	28 [25-30]
Hypertension	522 (31.1)	1,978 (61)
Dyslipidämie	1,253 (74.7)	1,443 (45)
Diabetes mellitus	509 (30.3)	675 (21)
Stattgehabter MI	590 (35.2)	503 (16)
Stattgehabtes CABG	282 (16.8)	159 (5)
Präsentation		
STEMI	70 (4.2)	1,764 (55)
NSTEMI	120 (7.2)	1,088 (34)
Instabile Angina	409 (24.4)	328 (10)
Stabile KHK	1079 (64.3)	56 (2)

**BMI**=body mass index; **MI**=Myokardinfarkt; **CABG**=Coronary Artery Bypass Graft; **STEMI**=ST-segment-elevation myocardial infarction; **NSTEMI**=non-ST-segment-elevation myocardial infarction

Die Größten Unterschiede wurden in den Kategorien Hypertension, Dyslipidämie, MI, CABG und der initialen klinischen Präsentation verzeichnet. Annähernd doppelt so viele Individuen der PLATO Studie waren Hypertoniker (61% vs. 31.1%), wohingegen eine Dyslipidämie in der ISAR-ASPI Kohorte häufiger verzeichnet wurde (74,7% vs. 45%). Deutlich mehr Patienten der ISAR-ASPI Population hatten bereits in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt

erlitten (35,2% vs. 16%) oder ein CABG erhalten (16,8% vs. 5%). Der prozentuale Anteil an STEMIS war in der PLATO Studie mehr als zehnfach erhöht (55% vs. 4,2%). Beim Großteil der Probanden der ISAR-ASPI Studie handelte es sich um Patienten mit einer stabilen KHK.

#### 4.2 Anzahl der Ereignisse pro Endpunkt innerhalb 30 Tage nach PCI

Die Verteilung der einzelnen Endpunkte wird in **Tabelle 2** aufgeführt.

**Tabelle 2: Anzahl der Ereignisse pro Endpunkt innerhalb 30 Tage nach PCI**

<b>Endpunkt</b>	<b>ISAR-ASPI</b> n=1,678	<b>PLATO</b> n=3,236
CV Tod oder ST (definitiv/wahrscheinlich), n (%)	12 (0.7)	84 (3)
Tod (aller Ursachen) oder ST (definitiv/wahrscheinlich), n (%)	13 (0.7)	86 (2.7)
Definitive ST, n (%)	7 (0.4)	40 (1.2)
Definitive/wahrscheinliche ST, n (%)	10 (0.6)	54 (1.7)
Tod aller Ursachen, n (%)	6 (0.4)	46 (1.4)
CV Tod, n (%)	5 (0.3)	45 (1.4)
MI, n (%)	46 (2.7)	98 (3.0)
Tod (aller Ursachen) oder MI, n (%)	49 (2.9)	138 (4.3)
Nicht-CABG schwere oder geringe Blutungen, n (%)	72 (4.3)	132 (4)
Nicht-CABG schwere Blutungen, n (%)	19 (1.1)	67 (2)

**CV=** Kardiovaskulär; **ST=** Stentthrombose; **MI=**Myokardinfarkt;  
**CABG=**Coronary Artery Bypass Graft



Beim Vergleich der Blutungsereignisse können in der PLATO Gruppe nahezu doppelt so viele schwere Blutungen verzeichnet werden, wie in der ISAR-ASPI Gruppe (2% vs. 1,1%). Die Gegenüberstellung der Kategorie nicht-CABG assoziierter schwerer oder geringer Blutungen liefert nah beieinanderliegende Ergebnisse (4,3% versus 4%).

### 4.3 Genotypisierung der Substudien

Die Frequenzen des GUCY1A3 SNP (rs7692387) in den analysierten Substudien können **Tabelle 3** entnommen werden.

**Tabelle 3: Genotypisierung**

<b>Genotyp</b>	<b>ISAR-ASPI</b> n=1,678	<b>PLATO</b> n=3,236
GG, n (%)	1,145 (68.2)	2121 (65.5)
AG, n (%)	481 (28.7)	997 (30.8)
AA, n (%)	52 (3.1)	118 (3.6)

**G**=Risikoallel; **A**=Nichtrisikoallel

Die Prävalenz homozygoter Risikoallelträger entspricht in etwa der bereits angegebenen Prävalenz von 60% bei Westeuropäern. Im Vergleich beider Studien fällt die Verteilung des Risikoallels und Nichtrisikoallels recht gleichmäßig aus. In der PLATO Population tritt das A-Allel etwas häufiger auf.

### 4.4 GUCY1A3-Genotyp und der Zusammenhang zu Blutungen 30 d nach PCI

Bei der Fragestellung nach einem möglichen Einfluss des GUCY1A3 SNP (rs7692387) Genotyps auf das Blutungsrisiko nach PCI wurde eine Metaanalyse der zwei Kohorten der PLATO und ISAR-ASPI Studien durchgeführt. Man legte geringe und schwere nicht-Bypass-assoziierte Blutungen nach TIMI-Definition innerhalb 30 Tage nach durchgeführter PCI als primären Endpunkt fest. Betrachtet wurde sowohl der Einfluss auf geringe oder

schwere nicht-Bypass-assoziiertes Blutungen als auch der Einfluss auf schwere Nicht-Bypass-assoziiertes Blutungen allein. Die Ergebnisse des Einflusses auf schwere Blutungen wurden in **Abbildung 2** verdeutlicht.

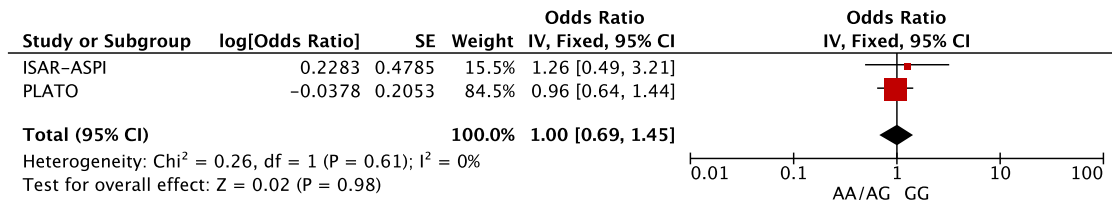


Abbildung 2: GUCY1A3-Genotyp und der Zusammenhang zu schweren nicht CABG abhängigen Blutungen innerhalb 30 Tage nach PCI  
 CI, Konfidenzintervall; SE, Standardfehler

Mit einer Odds Ratio (OR) von 0,99, einem 95% Konfidenzintervall von 0,69-1,43 und einem p-Wert von 0,97 bei homozygoten Risikoallelträgern wird deutlich, dass hierbei kein signifikanter Effekt vorliegt.

Gleiches gilt für die Betrachtung schwerer oder geringer nicht-CABG assoziertes Blutungen (OR 0.92 [95% KI 0.71-1.19],  $P=0.52$ ), deren Ergebnisse in der **Abbildung 3** aufgeführt sind.

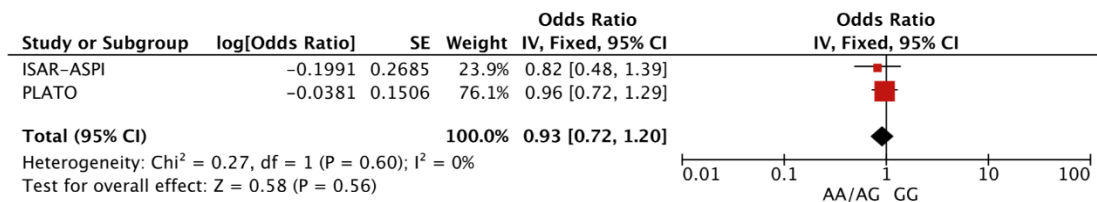


Abbildung 3: GUCY1A3-Genotyp und der Zusammenhang zu schweren oder geringen nicht CABG abhängigen Blutungen innerhalb 30 Tage nach PCI  
 CI, Konfidenzintervall; SE, Standardfehler

## 5 Diskussion

Der anschließende Diskussionsteil wird die Ergebnisse der Metaanalyse erläutern, sowie diese in den Vergleich mit anderen Arbeiten setzen, die sich mit der Thematik Genetik, Pharmakodynamik verschiedener Medikamente und deren Einfluss auf Blutungsgeschehen während einer PCI befassen. Pharmaka, die hierbei im Mittelpunkt stehen sind das bereits recht gut erforschte Clopidogrel, sowie neuere Medikamente wie Ticagrelor, Prasugrel oder Vorapaxar. Es sollen Probleme und noch bestehende Rückstände aufgezeigt werden, die vor allem bei Letzteren bestehen, hinsichtlich möglicher genetischer Einflussfaktoren und der Anwendbarkeit im klinischen Alltag. Zuletzt wird ein Ausblick gegeben mit offenen Fragen, die einen Ansatz für zukünftige Arbeiten darstellen können.

Die kürzlich durchgeführte Studie untersuchte verschiedene Zusammenhänge bezüglich des GUCY1A3-Gens und Risiken während und nach einer PCI. Dabei wurde eine Metaanalyse der genetischen Substudien der PLATO Studie und des ISAR-ASPI Register durchgeführt. Nach Genotypisierung der Probanden beider Studien und Erfüllung der Einschlusskriterien, einer durchgeführten PCI mit Stenting, sowie anschließender Clopidogreltherapie bei Patienten der PLATO-Gruppe, konnten insgesamt 4914 Individuen eingeschlossen werden. Im direkten Vergleich der von uns eingeschlossenen Kollektive der beiden Studien fiel, wie bereits erwähnt, eine recht große Diskrepanz im Auftreten von schweren Blutungsereignissen auf (PLATO 2% vs. ISAR-ASPI 1,1%). Mögliche Ursachen stellen Unterschiede in den jeweiligen Studienpopulationen dar, die als Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen gelten (Kinnaird et al., 2003, Moscucci et al., 2003, Feit et al., 2007, Manoukian et al., 2007b, Subherwal et al., 2009, Ndrepepa and Kastrati, 2014). In der PLATO Gruppe waren mehr Frauen (26,1% vs. 20,5%) und ein größerer Anteil an Hypertonikern (61 vs. 31,1%). Zudem wiesen 98% der PLATO-Probanden ein ACS vor (STEMI, NSTEMI, instabile AP), wohingegen dies nur bei 35,7% der ISAR-ASPI Probanden der Fall war. 55% der PLATO-Gruppe hatten einen STEMI, allerdings nur 4,2 % der ISAR-ASPI Gruppe.

Im Fokus dieser Arbeit lag der Einfluss des GUCY1A3-Gens auf das Blutungsrisiko nach erfolgter PCI. Hierbei konnte festgestellt werden, dass kein

signifikanter Zusammenhang zwischen dem GUCY1A3-Genotyp zu sowohl schweren oder leichten Blutungsereignissen bei homozygoten Risikoallelträgern (OR 0.92 [95% CI 0.71-1.19]) als auch nur zu schweren Blutungsereignissen innerhalb von 30 Tagen nach einer PCI besteht (OR 0,99 [95% CI 0.69-1.43]). Allerdings stellte sich heraus, dass homozygote Risikoallelträger einem höheren Risiko für Thrombozytenreaktivität unter ASS Therapie – high on-Aspirin-treatment platelet reactivity (HAPR) - ausgesetzt sind, als homozygote Nichtrisikoallelträger (OR 1.31 [95% CI 1.04-1.66]). Entsprechend erhöht war das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Stentthrombose in der Gruppe der homozygoten Risikoallelträger verglichen mit Nichtrisikoallelträgern (HR 1.65 [95 % CI 1.03-2.64]).

Ein limitierender Faktor war zum einen, dass nur die Clopidogrelgruppe der PLATO Studie analysiert werden konnte. Die Analyse der Ticagrelorgruppe war nicht möglich. In der ISAR-ASPI-Gruppe nahmen 95% der Patienten ebenfalls Clopidogrel als ADP-Rezeptorantagonisten ein. Dadurch ist das Ergebnis unserer Metaanalyse nicht anwendbar auf alle ADP-Rezeptorantagonisten, sondern nur auf die duale antithrombozytäre Therapie von ASS und Clopidogrel. Des Weiteren wurde nur der Locus im nicht codierenden Bereich des GUCY1A3-Gens untersucht. Offen bleibt der mögliche Einfluss einer loss-of-function Mutation im codierenden Bereich, die kürzlich beschrieben wurde (Erdmann et al., 2013).

Es sind einige Gene bekannt, die durch ihren Einfluss auf die Pharmakodynamik und -kinetik unterschiedlicher Medikamente das Outcome für Patienten verändern können. Eines der wohl Bekanntesten ist das CYP2C19-Gen. Es kodiert das Enzym Cytochrom P 450 2C19, welches neben anderen Isoenzymen der Cytochrom P450 – Gruppe essenziell für die Bioaktivierung von Clopidogrel ist (Hulot et al., 2006). Der CYP2C19-Genotyp scheint der wichtigste Einflussfaktor bezüglich der Wirkung von Clopidogrel zu sein (Mega et al., 2009, Shuldiner et al., 2009, Varenhorst et al., 2009a, Varenhorst et al., 2009b) Jegliches Vorkommen eines loss-of-function CYP2C19-Allels – CYP2C19\*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8 - ist assoziiert mit einem verminderten Einfluss von Clopidogrel auf die Thrombozytenaggregation, sowie häufiger auftretenden kardiovaskulären Ereignissen (Hulot et al., 2006, Collet et

al., 2009, Mega et al., 2009, Shuldiner et al., 2009, Hulot et al., 2010, Sibbing et al., 2010a). Dabei macht das CYP2C19\*2-Allel in Europa etwa 95% aller mit reduzierter Enzymaktivität assoziierten CYP2C19-Allele aus (Ancrenaz et al., 2010). Im Kontrast dazu wird das gain-of-function-Allel CYP2C19\*17 mit einer erhöhten Wirkung von Clopidogrel, sowie mit einem gesteigerten Blutungsrisiko in Verbindung gebracht (Frère et al., 2009, Sibbing et al., 2010a, Harmsze et al., 2012). Träger dieses Allels gehören zu high-Respondern, welche im Vergleich zu Low-Respondern, einem höheren Blutungsrisiko ausgesetzt sind. Dies konnten bereits mehrere Studien bestätigen. (Cuisset et al., 2009, Sibbing et al., 2010b, Cuisset et al., 2013) Verschiedene Studien aus dem asiatischen Raum kamen mit diesem Ergebnis nicht überein (Feng et al., 2012, Zhang et al., 2014). Dies könnte der Ethnie zuzuschreiben sein. Das CYP2C19\*17-Allel zeigt eine niedrigere und das CYP2C19\*2 eine höhere Prävalenz in der asiatischen als in der kaukasischen Population (Mizutani, 2003, Li-Wan-Po et al., 2010).

CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, ABCB1, PON1 und P2RY12 sind Beispiele für weitere Gene, die durch Auftreten bestimmter Polymorphismen für ein geringes Ansprechen auf Clopidogrel verantwortlich sind. Während die Gene CYP3A4, CYP3A5 und CYP2C9 andere Isoenzyme der Cytochrome P450-Gruppe codieren, codiert ABCB1 ein Transporterprotein, das P-Glykoprotein *multidrug resistant-1 efflux transporter*, welches mit einer veränderten Resorption und Absorption von Clopidogrel assoziiert ist (Higgins, 1992, Gottesman and Pastan, 1993, Lau et al., 2004, Taubert et al., 2006, Farid et al., 2007, Kazui et al., 2010). Die Paraoxonase, codiert durch das PON1-Gen, katalysiert verschiedene Reaktionen organischer Stoffe und stellte sich als weiterer limitierender Faktor der Clopidogrelwirkung heraus (Bouman et al., 2010). Das P2RY12-Gen codiert den ADP-Rezeptor P2Y12 auf der Thrombozytenoberfläche, welcher durch Clopidogrel irreversibel gehemmt wird (Savi and Herbert, 2005). Verschiedene Studien konnten den Zusammenhang des CYP2C19\*17-Allels und einer Blutungsrisikoerhöhung bestätigen. Dies war allerdings gemäß aktueller Studienlage für die Mehrzahl der übrigen genannten Gene nicht möglich (Taubert et al., 2006, Rudež et al., 2009, Mega et al., 2010, Wallentin et al., 2010). Umstritten ist der Einfluss des ABCB1-Gens. Substudien von TRITON-TIMI 38 und PLATO ermittelten keine Interaktionen bezüglich des

ABCB1-Gens und Blutungsereignissen (Mega et al., 2010, Wallentin et al., 2010). Gegensätzlich dazu fand eine chinesische Studie 2014 einen Zusammenhang (Zhang et al., 2014). Bestätigt wurde sie durch eine spätere Metaanalyse, die einen ABCB1-Polymorphismus mit Blutungen in Verbindung brachte (Zhai et al., 2017). In der 2014 veröffentlichten Studie wurden 467 Patienten mit STEMI monozentrisch eingeschlossen, die präprozedural ASS und eine Loading Dose von 300mg Clopidogrel erhielten. Nach erfolgter PCI setzte man die Therapie mit ASS (100mg) lebenslang und Clopidogrel (75mg 1x/d) für ein Jahr fort, was zugleich dem Beobachtungszeitraum der Patienten entsprach. 20 SNPs des ABCB1-Gens, sowie die CYP2C19\*2-, \*3- und \*17-Allele wurden selektiert, die Plättchenreaktivität wurde mittels Thrombelastographie (TEG) gemessen. Vier SNPs konnten mit einem erhöhten Risiko für BARC  $\geq$  3 assoziiert werden, wobei das SNP rs1045642 mit dem untergeordneten T-Allel die stärkste Assoziation zeigte (OR 2.943, 95% CI 1.195-7.247, P = 0.019). Ferner wurden durch verschiedene Kombinationen der vier SNPs fünf verschiedene Haplotypen erstellt. Der T-A-G-C Haplotyp war stärker mit Blutungen assoziiert (OR 1.86, 95%CI 1.16-2.98, P = 0.009), als der C-C-C-C Haplotyp (OR 0.46, 95%CI 0.23-0.92, P = 0.02). Zudem zeigte sich eine ADP-Inhibition von über 92,5% in der TEG als Prädiktor für Blutungen (OR 2.247, 95%CI 1.082-4.665, P = 0.03).

Kritisch sind die groß angesetzten Odds Ratios, welche die Notwendigkeit eines größeren Kollektivs verdeutlichen, um auf ein genaueres Ergebnis kommen zu können. Des Weiteren scheint die Ethnie ein relevanter Faktor zu sein, der den Vergleich der chinesischen Studie zu europäischen Studien wie PLATO und TRITON-TIMI 38 erschwert, welche vornehmlich kaukasische Patienten umfassen. Die TEG zur Messung der Plättchenreaktivität ist eine zusätzliche Limitation. Mit Hilfe dieses Verfahrens werden Eigenschaften des Blutgerinnsels gemessen, wohingegen eine differenziertere Beurteilung der Thrombozytenfunktion nicht möglich ist (Hartert, 1952, Bochsén et al., 2007, Scharbert et al., 2009). Verfahren wie die Impedanz-Aggregometrie oder die Durchflusszytometrie des Vasodilatator-stimulierten Phosphoproteins (VASP) stellten sich als sensitivere Methoden für die Untersuchung der Thrombozytenfunktion unter Clopidogrel heraus (Johnson et al., 2008, Karon et al., 2014, Le Quellec et al., 2016). Vorteilhaft im Vergleich zu den anderen

beiden Studien war die Betrachtung vier verschiedener SNPs, ohne sich nur auf das SNP rs1045642 zu konzentrieren. Zudem stellte der Vergleich der Haplotypen einen Ansatz dar, der in den anderen Arbeiten nicht untersucht wurde. Die PLATO Studie fokussierte sich nur auf den rs1045642 Genotypen. TRITON-TIMI 38 bezog 2 weitere Genotypen ein, welche sich aber von denen in Zhang et. al. unterschieden. Der Vergleich der Haplotypen verdeutlichte, dass Polymorphismen, welche einzeln betrachtet keinen oder einen nur geringen Effekt zeigten, in Zusammenhang gebracht mit anderen Polymorphismen, einen Einfluss auf das Outcome hatten. Ähnliche Phänomene konnten bereits in anderen Studien beobachtet werden. Als Beispiel dient das von Malek et. al. veröffentlichte Ergebnis, in dem die Koexistenz von CYP2C19- und P2RY12-Polymorphismen zu einer persistenten Thrombozytenaktivität unter Clopidogrel führte (Malek, Kisiel et al. 2008). Dies impliziert zukünftig eine Vielzahl an Risikoallelen zu beachten, um auch potenzielle Interaktionen einzelner SNPs untereinander näher untersuchen zu können.

Zhong et. al. entdeckten erst kürzlich mittels einer genomweiten Assoziationsstudie neue Loci, welche Einfluss auf Pharmakokinetik und Thrombozyteninhibition von Clopidogrel zu nehmen scheinen (Zhong et al., 2017). Einer dieser Loci, der sich auf einem Promotor des ABCA1-Gens befindet, zeigte einen verstärkten Effekt auf die Thrombozyteninhibition durch erhöhte Plasmalevel des aktiven Metaboliten Clopidogrels H4. In dieser Studie hatte der Locus keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome. Auf Grund seiner Wirkung kann jedoch ein erhöhtes Blutungsrisiko vermutet werden. Eine eingehendere Untersuchung dieses Locus ist daher von großem Interesse, vor allem unter Beachtung unterschiedlicher Ethnien.

Ebenso umstritten ist der Einfluss des PON1-Gens. Tang et. al. untersuchte die homozygoten und heterozygoten Genotypen des PON1-Allels Q192R (rs662) in 669 Patienten für ein Jahr. Sie konnten keinen Zusammenhang des Allels mit dem Auftreten von Blutungen zeigen. (Tang et al., 2013) Zu anderen Ergebnissen kamen Kang et. al (Kang et al., 2013). Die Studie betrachtete fünf verschiedene SNPs, wobei drei davon in der Promotorregion und Q192R sowie L55M in der codierenden Region lagen. Zudem erstellte man verschiedene Haplotypen die ebenfalls bezüglich ihres Einflusses auf Blutungsereignisse untersucht wurden. 538 Probanden wurden sechs Monate beobachtet. Das

SNP Q192R war mit einem geringeren Risiko für Blutungen assoziiert (OR 0.61, 95 % KI 0.43–0.87), wohingegen zwei SNPs in der Promotorregion einen marginalen Zusammenhang zeigten (OR 0.57, 95% KI 0.34–0.97,  $P=0,0443$  und OR 2.96, 95% KI 1.18–7.43,  $P=0,021$ ). Weiterhin war ein Haplotyp der fünf SNPs stärker assoziiert mit Blutungen, als der am häufigsten vorkommende Haplotyp (OR 2.00, 95% CI: 1.08–3.72,  $P=0.028$ ). An beiden Studien nahmen ausschließlich asiatische Probanden teil. Bouman et. al. schloss ein Jahr lang 1982 kaukasische Probanden ein (Bouman et al., 2010). In allen drei genannten Studien handelte es sich um Patienten mit KHK nach erfolgter PCI/Stenting, unter dualer antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel. Bouman et. al. verglich, wie Tang et. al., die verschiedenen Genotypen miteinander. Der Fokus lag vor allem auf ischämischen Ereignissen. Es zeigte sich, dass der RR192 Genotyp im Vergleich zum QQ192 Genotypen mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist (HR 0.36, 95% KI 0.18–0.75,  $P =0.006$ ). Die unterschiedlichen Ergebnisse führen zu der Schlussfolgerung, dass es in beiden ethnischen Gruppen einen Zusammenhang mit Blutungsereignissen geben könnte. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass dies unabhängig von der Clopidogrelwirkung zutrifft. Mehrere Studien brachten das PON1-Gen mit dem Auftreten einer KHK in Verbindung (Hernández-Díaz et al., 2016, Sun et al., 2017). Zudem ist die Paraoxonase für viele verschiedene physiologische Funktionen zuständig, was die komplexe Bedeutung dieses Enzyms verdeutlicht (Mackness and Mackness, 2015).

Zwei weitere ADP-Rezeptorantagonisten sind Ticagrelor und Prasugrel. Beiden wird eine umfassendere Thrombozytenaggregationshemmung, als Clopidogrel zugeschrieben. Zudem besteht eine verminderte Plättchenreaktivität unter Prasugreltherapie (Jernberg et al., 2006, Wiviott et al., 2007, Wallentin et al., 2008, Storey et al., 2010, Angiolillo et al., 2011). In Grosdidier et. al. stellte sich zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem erhöhten Blutungsrisiko unter Prasugrel und der mit Clopidogrel verglichenen geringeren HTPR heraus (Grosdidier et al., 2012). Genauso wie Clopidogrel, ist Prasugrel ein durch Isoenzyme der CYP450-Gruppe aktiviertes Prodrug (Niitsu et al., 2005). Genetische Variationen der CYP450-Gruppe konnten bisher nicht mit einer veränderten Pharmakodynamik und -kinetik Prasugrels in Verbindung gebracht



werden (Brandt et al., 2007, Mega et al., 2009, Ancrenaz et al., 2010, Farid et al., 2010, Gurbel et al., 2014).

2012 zeigte eine Studie erstmals, dass sowohl die pharmakologische Wirkung Prasugrels als auch das Blutungsrisiko unter einer Prasugreltherapie genetisch beeinflusst werden (Cuisset et al., 2012). 213 Patienten mit ACS und erfolgreicher PCI wurden eingeschlossen. Die Therapie erfolgte mittels einer Loading Dose von 250mg ASS und 60mg Prasugrel. Weiterführend verabreichte man 75mg ASS und 10mg Prasugrel täglich, wobei die Patienten einen Monat lang beobachtet wurden. Träger des loss-of-function-Allel CYP2C19\*2 zeigten eine eingeschränkte Antwort auf die Prasugrelwirkung im Vergleich zu Nichtträgern. Im Gegensatz dazu war die Reaktion auf Prasugrel bei Trägern des gain-of-function-Allel CYP2C19\*17 erhöht (Cuisset et al., 2012).

Wesentlich interessanter für das Thema dieser Arbeit war jedoch, dass das gain-of-function-Allel CYP2C19\*17 einen Einfluss auf Blutungskomplikationen zu haben schien. Die Studie verwendete, anders als in der vorliegenden Arbeit, die BARC-Kriterien. Träger des Allels zeigten im Vergleich zu Nichtträgern ein signifikant höheres Auftreten von Blutungsereignissen innerhalb von 30 Tagen nach PCI (24% versus 12%) (Cuisset et al., 2012). Dies steht im Kontrast zu Aussagen verschiedener Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen CYP2C19 Polymorphismen und eingeschränkter Clopidogrelwirkung beschrieben haben, dies aber nicht für Prasugrel bestätigen konnten (Brandt et al., 2007, Mega et al., 2009). Beide Studien schlossen im Gegensatz zu Cuisset et. al. vor allem gesunde Probanden ein. Allerdings kam die TRITON-TIMI 38 Studie zu der gleichen Schlussfolgerung. Diese schloss überwiegend kranke Probanden ein und umfasste ein weitaus größeres Studienkollektiv. Man untersuchte in einer Substudie sowohl den Einfluss von CYP2C19 Polymorphismen als auch den von ABCB1 Variationen auf das klinische Outcome unter Prasugrel versus Clopidogrel. Leider wurde hier das CYP219\*17-Allel nicht einbezogen (Mega et al., 2010). Kritisch zu betrachten in der Studie von Cuisset et. al. ist, dass der größte Anteil der Blutungsereignisse zu den BARC 1 Kriterien gehörte, welche definiert sind als Blutungen, die keiner Behandlung bedürfen. Der zweitgrößte Anteil erfüllte BARC 2 Kriterien, die handlungsbedürftig sind, aber nicht zu einem Hämoglobinabfall führen. Dieses

Kriterium wird erst in BARC 3 erfüllt, welches nur dreimal verzeichnet werden konnte (Mehran et al., 2011). Die TIMI-Kriterien zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zu verschiedenen Genotypen. Leichte Blutungen nach TIMI-Klassifikation wurden am häufigsten verzeichnet. Gleiches gilt für Grosdidier et al., die dem CYP2C19\*17-Allel einen Einfluss auf Blutungsereignisse unter Prasugrel zuschrieben, jedoch vornehmlich BARC 1 Blutungen verzeichneten (Grosdidier et al., 2012). Bezieht man die Erkenntnisse Roys et al. mit ein, sollte jedoch auch geringeren und nur oberflächlichen Blutungen mehr Beachtung geschenkt werden (Roy et al., 2008). Diese kamen zu dem Schluss, dass leichte Blutungen häufig vorkommen und mit einem schlechteren Outcome verbunden sind, da sie zu einer verringerten Compliance und vorzeitigen Absetzens des ADP-Rezeptorantagonisten führen. Das vorzeitige Absetzen von Clopidogrel zeigte sich als Prädiktor für ein schlechtes Outcome bezüglich Mortalität und erneuter Hospitalisierung (Spertus et al., 2006).

Außerdem konnte kein signifikanter Einfluss der Genotypen auf eine HTPR nachgewiesen werden. Einige Studien waren bereits in der Lage eine HTPR unter Prasugrel zu beobachten, ohne dabei eine mögliche genetische Komponente zu studieren (Michelson et al., 2009, Bonello et al., 2011). Die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer HTPR trägt zu einer besseren Risikoevaluierung des Patienten bei. Eine geringe Plättchenreaktivität – Low on treatment platelet reactivity (LTPR) unter der Therapie mit ADP-Rezeptorantagonisten ist vergesellschaftet mit einem erhöhten Blutungsrisiko. Dies konnte auch unter einer Prasugreltherapie beobachtet werden (Bonello et al., 2012, Parodi et al., 2012). Im Gegensatz dazu ist bei einer stark ausgeprägten HTPR ein erhöhtes Ischämierisiko zu erwarten (Aradi et al., 2015). Derzeit werden die Vor- und Nachteile einer Ermittlung des HTPR-Risikos mittels Genotypisierung diskutiert (Reese et al., 2012, Rath et al., 2015, Gerasimos et al., 2017, Jiang and You, 2017). Im Vergleich dazu wird auch der Phänotyp mittels Plättchenfunktionstests betrachtet. Die Therapie kann durch beide Möglichkeiten individuell, patientenadaptiert erfolgen, was sich positiv auf das Outcome, sowie die Kosteneffizienz auswirkt. Mehrmals stellte sich die gleichzeitige Testung des Genotyps, als auch des Phänotyps, als größter Vorteil heraus. (Gajda et al., 2015, Tang et al., 2016) Gemäß der aktuellen Studienlage macht eine Genotypisierung, um einen potentiellen genetischen

Einfluss der ADP-Rezeptorantagonisten auf Blutungen und ischämische Ereignisse zu eruieren, besonders dann Sinn, wenn Patienten Clopidogrel gegeben wird. Für Prasugrel und Ticagrelor fehlen entsprechende Daten derzeit weitgehend. Es kann jedoch vermutet werden, dass auch hier Unterschiede bestehen könnten. Wie bereits beschrieben kann es ebenso unter der Prasugreltherapie zu einer HTPR oder LTPR kommen. Neuere Studien zeigten bestimmte Grade an Variabilität unter Prasugrel und Ticagrelor (Siller-Matula et al., 2016). Solche Fälle können bisher nur mit Thrombozytenfunktionstests, nicht aber mit Genotypisierung detektiert werden. Dies stellt einen Vorteil der Phänotypisierung dar.

Momentan fehlen vor allem Studien, die den direkten Vergleich zwischen Prasugrel und Ticagrelor untersuchen. Lemesle et al. veröffentlichten 2015 eine retrospektive Metaanalyse verschiedener Studien. Es stellte sich heraus, dass unter der Ticagrelortherapie weniger HTPR auftrat, als unter Prasugrel (Lemesle et al., 2015). Dies würde die Vermutung nahelegen, dass Prasugrel ein höheres Blutungsrisiko mit sich bringt (Michelson et al., 2009, Grosdidier et al., 2012). Diese Annahme wird von Deharo et al. bestärkt (Deharo et al., 2013). Der Vergleich der beiden Therapeutika bleibt jedoch umstritten, wie die 2016 veröffentlichte multizentrische PRAGUE-18 Studie zeigt, die keinen Unterschied zwischen beiden Medikamenten in den Punkten Effizienz oder Sicherheit herausfinden konnte (Motovska et al., 2016). Eine genetische Einflussnahme auf Ticagrelor konnte, ähnlich wie bei Prasugrel, bisher nicht gezeigt werden. Dies gilt sowohl für das Blutungs-, als auch für das Ischämierisiko (Wallentin et al., 2010, Li et al., 2015, Varenhorst et al., 2015, Xu et al., 2017).

Die PRAGUE-8 Studie stellte 2008 einen Vergleich zwischen Probanden mit stabiler KHK an. Auf der einen Seite betrachtete man Patienten, die bereits vor der Koronarangiographie Clopidogrel erhielten. Auf der anderen Seite standen Patienten ohne Vorbehandlung mit Clopidogrel oder mit Clopidogrelgabe erst nach der invasiven Diagnostik, bzw. vor einer PCI (Widimský et al., 2008). Eine genetische Substudie dieser Arbeit untersuchte, neben SNPs des Cyclooxygenasegens COX-1, einige SNPs von Thrombozytenrezeptoren bezüglich ihres Einflusses auf Blutungskomplikationen (Motovska et al., 2010).

Zu den untersuchten Rezeptoren gehörten GP Ia, GP VI, GP IIIa, PAR-1 und P2Y12. 696 Träger von Risikoallelen mit erfolgter Koronarangiographie und/oder PCI konnten eingeschlossen werden. Die Gesamte Studienpopulation betrachtend konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Dieser Sachverhalt wird durch eine neuere Studie von Sionova et. al. die Thrombozytenrezeptoren betreffend bestätigt (Sionova et al., 2017). Das homozygote Vorkommen des H2/H2 Haplotypen des P2Y12-Allels zeigte in dieser Studie eine höhere Prävalenz bei Patienten mit Blutungen, war jedoch nicht signifikant.

In der Subpopulation der Patienten mit geringem Risiko für Blutungen in der PRAGUE-8-Substudie verhielt es sich anders. Die Einteilung in diese Gruppe orientierte sich anhand nicht erfolgter Clopidogrelbehandlung sowie einer fehlenden PCI-Anschluss-therapie. Zwei Polymorphismen des COX-1-Gens konnten mit einem erhöhten Blutungsrisiko in Verbindung gebracht werden (OR 12.11, 95% C.I. 1.94–75.75,  $p = 0.013$ ). Das Enzym Cyclooxygenase 1, auch bekannt unter dem Namen Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase (PTGS1), ist unter anderem ein wichtiger Faktor für die Biosynthese von Prostaglandinen und Thromboxan A2 (Hemler and Lands, 1976). Letzteres wird von den Thrombozyten synthetisiert und induziert auf Grund verschiedener Stimuli deren Aggregation (FitzGerald, 1991). Das Fehlen oder eine eingeschränkte Enzymaktivität der COX-1 konnten als seltene, mit gehäuft moderaten Blutungen auftretende, Thrombozytopathie identifiziert werden (Nyman et al., 1979, Horellou et al., 1983, Matijevic-Aleksic et al., 1996).. Interessant ist, dass der Einfluss der COX-1-Variationen nur bei Niedrigrisiko Patienten eine Assoziation zu einem veränderten Risiko zeigte. Möglich wäre eine Verzerrung des Ergebnisses bei Hochrisikopatienten, da bereits bekannte Risikofaktoren, wie das weibliche Geschlecht oder die Gabe von Clopidogrel, einen stärkeren Einfluss zeigen und somit den Effekt des Gens überschatten könnten. Fraglich ist die Effizienz des Detektierens der beiden Polymorphismen bei Patienten, die ohnehin keinem erhöhten Risiko für Blutungen ausgesetzt sind. Gemäß bestehender Studien haben blutungsvermeidende Strategien vor allem bei Patienten mit einem hohen Risiko einen großen Effekt (Spertus et al., 2015). Auffällig sind zudem die sehr groß angelegten ORs, welche auf die Notwendigkeit eines größeren Studienkollektivs schließen lassen.

Es sind zahlreiche Variationen des COX-1-Gens bekannt. Vorherige und auch aktuelle Studien fokussierten den Einfluss bestimmter SNPs auf die Resistenz gegenüber ASS, wodurch das Myokard- und Thromboserisiko steigt (Maree et al., 2005, Lee et al., 2008, Yi et al., 2016). Der Aspekt der Blutungen bleibt bis heute untergeordnet, da einige Arbeiten zeigten, dass es sich um einen sehr seltenen Defekt handelt (Yagmur et al., 2013, Doscher and Volpe, 2014, Nance et al., 2016).

Eine 2002 veröffentlichte Substudie der OPUS-TIMI16 versuchte genetische Einflussfaktoren auf das Outcome der Patienten zu finden (Shields et al., 2002). Dabei wurden sowohl ischämische als auch Blutungsereignisse betrachtet unter dem Einfluss zehn verschiedener Variationen. Man schloss Gene der thrombozytären Glykoproteinrezeptoren GPIIIa, GPIa, GPIb $\alpha$ , des Von-Willebrand Faktors,  $\beta$ -fibrinogen, P-selectin, E-Selectin, MMP-9, IL-6 und IL-1RN ein. Einige dieser Gene konnten bereits, wie das GUCY1A3-Gen, mit der KHK in Verbindung gebracht werden (Afshar-Kharghan et al., 1998, Moshfegh et al., 1999, Di Castelnuovo et al., 2005, Floyd et al., 2014, Rutten et al., 2014, Tsimikas et al., 2014, Wu et al., 2014). Es handelte sich um 924 kaukasische Patienten mit KHK, die mit dem GPIIb/IIIa Antagonisten Orbofiban und ASS behandelt wurden. Der Vergleich zweier verschiedener Dosen Orbofibans gegenüber der Placebogabe wurde angestellt. Einige Polymorphismen zeigten einen Effekt auf das Auftreten eines Myokardinfarkts. Eine Tendenz für Blutungen konnte bei den Allelen IL1RN\*2 (RR=1.5, CI=1.1–2.0) und GPIa T (RR=1.5, CI=1.1–2.2) gefunden werden, in der Gesamtheit hatten die Varianten aber keinen signifikanten Effekt. Allerdings entdeckte man eine Wirkung einiger Variationen auf Blutungsgeschehen im Zusammenhang mit der Therapie des GPIIb/IIIa Antagonisten. Motovska et. al. konnte, wie bereits erwähnt, keinen Effekt des GP III Gens auf Blutungen unter Clopidogrel nachweisen. Anders verhielt es sich unter der Therapie mit Orbofiban. Das GP III Gen zeigte keine Erhöhung des Blutungsrisikos, allerdings schien es, genauso wie das Allel GPIb-5C (RR=0.6, CI=0.4–1.0), das Auftreten von Blutungen zu reduzieren (RR=0.6, CI=0.4–1.0), welche normalerweise unter der Therapie mit Orbofiban häufiger auftraten im Vergleich zum Placebo (RR=1.68; CI=1.18-2.40). In der Gesamtheit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Effekt

Orbofibans und den zehn Genotypen auf Blutungen verzeichnet werden ( $\chi^2=25.8$ ,  $P=0.004$ ).

Eine spätere Substudie der OPUS-TIMI16 fand in einer Variation des GNB3-Gens einen genetischen Faktor, welcher unter der Therapie mit Orbofiban das Blutungsrisiko signifikant steigerte (Maree et al., 2010). Es handelt sich um den C825T Polymorphismus, der in einem Exon des GNB3-Gens liegt, welches die  $\beta_3$  Untereinheit des heterotrimeren G-Proteins codiert (Siffert et al., 1998). Das Gen konnte, ähnlich wie das GUCY1A3-Gen, in einigen Studien mit dem Auftreten einer KHK, Hypertension und geringerer Thrombozytenreaktivität in Verbindung gebracht werden (von Beckerath et al., 2003, Bagos et al., 2007, Bray et al., 2007, Frey et al., 2014). Träger des GNB3 T-Allels zeigten bei Betrachtung der gesamten Population im Vergleich zu Nichtträgern ein tendenziell gesteigertes Blutungsrisiko, allerdings ohne Signifikanz (RR = 1.23, 95% CI 0.90–1.69,  $P=0,183$ ). Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Allelträgern und der Therapie mit Orbofiban lieferte einen nachweisbaren Effekt auf Blutungsereignisse (RR = 2.62, 95% CI 1.58–4.35,  $P<0.001$ ), wobei die Einnahme der höheren Dosis ein gesteigertes Risiko mit sich brachte (RR = 3.21, 95% CI 1.86–5.53,  $P < 0.001$ ).

Friedman et. al. befassten sich mit dem F2R IVS-14 A/T Polymorphismus des F2R-Gens, welches den Protease-aktivierten Rezeptor (PAR1) codiert (Friedman et al., 2016). Dabei handelt es sich um einen Thrombinrezeptor auf Thrombozyten, welcher den Angriffspunkt des Thrombin-Antagonisten Vorapaxar darstellt (Chackalamannil et al., 2008).

Dies ist ein neues Medikament, das in den USA bereits für Hochrisikopatienten zugelassen ist (ACC 2014). In der *Thrombin Receptor Antagonist in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-Thombolysis in Myocardial Infarction* Studie (TRA 2P-TIMI 50), die 26.449 Patienten mit stattgehabten Myokardinfarkt, Apoplex oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) einschloss, zeigte sich Vorapaxar als effektives Mittel für die Reduzierung des Auftretens eines Myokardinfarkts, Apoplex oder kardiovaskulärem Ereignis (HR=0.87, 95% KI 0.80-0.94,  $P<0.001$ ). Die Myokardinfarkttrate konnte um 15% gesenkt werden (5,1% versus 6,2%) (Morrow et al., 2012). Zudem konnte die Stentthromboserate nach PCI in

einer Substudie reduziert werden (1.1% vs. 1.4%, HR 0.71, 95% KI 0.51- 0.98, P=0.037) (Bonaca et al., 2014). Eine antithrombozytäre Triple-Therapie bestehend aus ASS, Clopidogrel und Vorapaxar wurde diskutiert. Problematisch war die starke Erhöhung der Blutungsereignisse. Sowohl intrakranielle moderate oder schwere Blutungen als auch klinisch relevante TIMI-Blutungen waren signifikant erhöht (1% versus 0,5% und 15,8% versus 11,1%). Patienten mit vorangegangenem Apoplex wurden vorsorglich ausgeschlossen. Weitere Arbeiten, wie die TRACER Studie, konnten dies bestätigen (Tricoci et al., 2012, Cavender et al., 2015, Du et al., 2017)

Träger des T-Allels des F2R IVS-14 Polymorphismus zeigten zuvor eine geringere Thrombozytenreaktivität, wohingegen in Trägern des homozygoten A/A Genotypen eine erhöhte Reaktivität nachgewiesen werden konnte und diese damit einem größeren Risiko für ischämische Ereignisse ausgesetzt waren (Smith et al., 2005). Dadurch schlussfolgerten Friedman et. al., dass T-Allel Träger einem geringeren Thrombose-, dafür einem erhöhten Blutungsrisiko nach erfolgter PCI ausgesetzt sein könnten. 660 Patienten mit stabiler oder instabiler KHK wurden eingeschlossen und ein Jahr lang beobachtet. Der Polimorphismus zeigte weder auf MACE (HR 1.19, 95 % KI 0.89-1.59, P = 0.23) noch auf Blutungsereignisse (HR 0.73, 95 % KI 0.37-1.4, P = 0.34) einen Effekt. Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Pharmakodynamik Vorapaxars steht im Mittelpunkt vieler aktueller Studien. Untersucht werden unter anderem Variationen in Genen der CYP 450 Isoenzyme, da sich Vorapaxar als Metabolit der beiden Enzyme CYP2J2 und CYP3A4 herausstellte (Ghosal et al., 2011). Tricoci et. al. konnten in einer Subgruppe der TRACER Studie keinen Zusammenhang zwischen der CYP2C19- und PON1-Genotypen finden (Tricoci et al., 2013). Zu anderen Ergebnissen kamen Norman et. al. (Norman et al., 2016). Untersucht wurde die Missense-Mutation Y157C im F2RL3-Gen, welches für den PAR4-Rezeptor codiert. Die PAR4-Rezeptoren heterozygoter Träger zeigten eine erniedrigte Aktivierung, wohingegen der PAR1-Rezeptorantagonist einen verstärkten inhibitorischen Effekt auf die Thrombozyten entwickelte. Ein erhöhtes Blutungsrisiko könnte die Folge dieser Mutation sein, die es weiter zu untersuchen gilt. Eine weitere TRACER Substudie entdeckte in einer NSTEMI Kohorte, dass der SNP rs773902 im F2RL3-Gen mit einer höheren PR4 vermittelten Thrombozytenaggregation

assoziiert ist (Tricoci et al., 2017). Dies führte zu geringeren Blutungsraten unter Vorapaxar, vor allem bei homozygoten Trägern (HR 0.13 [0.02–0.92], P=0.042). Interessant bleibt die künftige Entwicklung dieses Medikaments, welches sich der Gruppe jener Substanzen anschließt, die in der Lage sind, effektiv ischämische Ereignisse zu reduzieren, allerdings auf Kosten eines steigenden Blutungsrisikos.

Schlussfolgernd aus der Gesamtheit der betrachteten Studien werden zukünftig größere und damit aussagekräftigere Arbeiten nötig sein, um genetische Aspekte und das Zusammenspiel dieser mit verschiedenen Therapien bezüglich erhöhter Blutungsrisiken aufzudecken. Die meisten Arbeiten fokussierten sich bisher auf ischämische Ereignisse. Mit neueren ADP-Rezeptorantagonisten oder Thrombinrezeptorantagonisten ist eine effiziente Reduzierung dieser möglich, die Konsequenz daraus ist jedoch das steigende Blutungsrisiko. Clopidogrel ist bisher im Vergleich zu Ticagrelor und Prasugrel besser erforscht. Große Studien, die dieses Thema näher beleuchten laufen bereits, wodurch es in den nächsten Jahren nicht nur zum besseren Verständnis dieser Medikamente, sondern auch zur Entwicklung zusätzlicher Möglichkeiten der Einschränkung oder besseren Einschätzung des Blutungsrisikos kommen wird. Fraglich ist, ob die Reduzierung ischämischer Ereignisse weiter gesenkt werden kann oder um welchen Preis sie weiter gesenkt werden sollte, da Blutungen ebenso zu einem schlechteren Outcome und erhöhter Mortalität der Patienten führen, wie ischämische Ereignisse.

Die große Auswahl an genetischen Einflussfaktoren macht die Relevanz dieses Gebiets deutlich. Mit hoher Frequenz werden neue mit KHK assoziierte oder die Pharmakodynamik betreffende Gene entdeckt. Hinsichtlich GUCY1A3 gilt es weitere Einflüsse dieses multifaktoriell involvierten Gens anzustellen. Interessant wäre, ob sich der Effekt auf Blutungen nach einer PCI unter einem der neueren ADP-Rezeptorantagonisten anders verhält. Vielleicht sollte man nicht nur Blutungen innerhalb 30 Tage nach einer PCI einschließen, sondern den Sachverhalt über einen längeren Zeitraum nachverfolgen und zudem kleinere Blutungen einschließen. Die Wahl anderer Blutungskriterien, wie die der GUSTO Studie, könnten ebenso in Betracht gezogen werden. Unbeachtet in diesem Zusammenhang blieben bisher weitere Mutationen dieses Gens und



die Untersuchung eines Zusammenspiels des vorliegenden Polymorphismus im GUCY1A3-Gen und SNPs anderer KHK-assoziiierter Gene.

Diese Überlegungen sind von großem Interesse für einen erheblichen Teil der Bevölkerung, welche sich in einem demographischen Wandel befindet. Immer älter werdende, komorbidere und damit gehäuft schwerkranke Patienten sind höheren prozeduralen Risiken ausgesetzt. Eine starke Ausprägung der KHK und eine dadurch oft länger andauernde Prozedur erhöhen neben dem Alter und anderen Faktoren das Blutungsrisiko (Nikolsky et al., 2007, Génèreux et al., 2014). Die Notwendigkeit einer zukünftigen gezielteren Auseinandersetzung mit der Problematik wird deutlich.

## 6 Zusammenfassung

Mutationen im GUCY1A3-Gens konnten bereits mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer KHK, Myokardinfarkts, sowie mit der Beeinflussung des Blutdrucks in Verbindung gebracht werden (Ehret et al., 2011, Deloukas et al., 2013). Das homozygote Risikoallel tritt in Westeuropa mit einer Prävalenz von 60% auf (Deloukas et al., 2013). Durch die ansteigende Zahl älterer und multimorbider Patienten konnte in den letzten Jahren ein Anstieg der Inzidenz der KHK, sowie der durchgeführten Notfall-PCIs verzeichnet werden (Prof. Dr. Thomas Meinertz, 2016, Løgstrup, 2017). Blutungen gehören dabei zu den häufigsten Komplikationen (Bonzel et al., 2008, Dash, 2013). Zudem steigt das Blutungsrisiko nach Stentimplantation durch die anschließende duale antithrombozytäre Therapie, zusammengesetzt aus ASS und entweder Ticagrelor, Prasugrel oder Clopidogrel (Mehta et al., 2001). Da sich Blutungen negativ auf das Outcome der Patienten auswirken wurde ein potentieller Zusammenhang mit dem GUCY1A3-Gen untersucht (Eikelboom et al., 2006, Manoukian et al., 2007a, Ndrepepa et al., 2008). Dafür wurde eine Metaanalyse der genetischen Substudien der PLATO Studie und der ISAR-ASPI Register durchgeführt. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben 4914 Individuen, die das GUCY1A3-SNP rs7692387 trugen und sich einer PCI mit anschließender dualer antithrombozytärer Therapie, bestehend aus ASS und Clopidogrel, unterzogen.

Im Rahmen dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen homozygoten GUCY1A3 Risikoallelträgern und schweren oder leichten Blutungen (OR 0.92 [95% CI 0.71-1.19]), oder zu schweren Blutungsereignissen innerhalb von 30 Tagen nach einer PCI gezeigt werden (OR 0,99 [95% CI 0.69-1.43]). Diese Fragestellung wurde erstmals im Rahmen dieser Metaanalyse beleuchtet. Die Limitation ist das fehlende Einbeziehen anderer ADP-Rezeptorantagonisten neben Clopidogrel. Ferner wurde ausschließlich der Einfluss des Locus im nicht codierenden Bereich untersucht. Ein möglicher Zusammenhang mit loss-of-function Mutationen blieb unbeachtet. Die Datenlage zu Genen, die Einfluss auf das Blutungsrisiko haben, ist im Vergleich zu Genen, die mit ischämischen Ereignissen in Zusammenhang gebracht werden können, dürftig. Das bisher umfangreichste untersuchte

Medikament ist in diesem Kontext Clopidogrel. Zwei Studien belegten bei Trägern des gain-of-function-Allel CYP2C19\*17 eine gesteigerte Wirkung von Clopidogrel und damit ein erhöhtes Blutungsrisiko (Frère et al., 2009, Sibbing et al., 2010a, Harmsze et al., 2012). Umstritten ist der Einfluss weiterer Gene wie ABCB1-, ABCA1- und PON1 auf das Blutungsrisiko. Es existieren diverse Arbeiten, die einen Zusammenhang bestätigten (Bouman et al., 2010, Kang et al., 2013, Zhang et al., 2014, Zhai et al., 2017, Zhong et al., 2017), ebenso fanden sich Studien, die diesen widerlegten (Mega et al., 2010, Wallentin et al., 2010, Tang et al., 2013). Auffallend sind die ethnischen Unterschiede, die eine große Rolle zu spielen scheinen.

Sowohl bei Prasugrel (Brandt et al., 2007, Mega et al., 2009, Cuisset et al., 2012, Grosdidier et al., 2012) als auch bei Ticagrelor (Wallentin et al., 2010, Li et al., 2015, Varenhorst et al., 2015) verhält es sich ähnlich. Studien zur von Genen beeinflusster Pharmakodynamik dieser Medikamente liefern strittige Ergebnisse, der direkte Vergleich der beiden Pharmaka steht aktuell noch aus, ist aber Gegenstand laufender Studien (Lemesle et al., 2015, Motovska et al., 2016).

Ein klinisch bisher kaum relevantes Medikament, das in Studien jedoch eine effektive Wirkung in der Sekundärprävention des Myokardinfarkts gezeigt hat, ist Vorapaxar (Morrow et al., 2012). Eine Triple-Therapie mit ASS und Clopidogrel (Du et al., 2017), und auch genetische Einflussfaktoren sind allerdings mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert (Friedman et al., 2016, Norman et al., 2016). Der klinische Nutzen ist Gegenstand der aktuellen Diskussion.

Künftig sollte der Fokus vermehrt auf Blutungsereignisse gerichtet werden, da diese durch die ständige Verbesserung der antiischämischen Therapie, immer mehr in den Mittelpunkt rücken. Größere und damit aussagekräftigere Studien sind nötig. Interessant ist die weitere Betrachtung des multifaktoriell involvierten GUCY1A3-Gens, vor allem im Zusammenspiel mit anderen Pharmaka und Mutationen. Das Gleichgewicht zu halten zwischen Ischämie- und Blutungsrisiko vor dem Hintergrund individueller Genetik wird in der Zukunft eine anspruchsvolle Herausforderung der personalisierten Medizin sein.

## Literaturverzeichnis

- Afshar-Kharghan V, Khoshnevis-Asl M, Hopkins P, Lopez J (1998) Polymorphism of the platelet glycoprotein (GP) Ib alpha Kozak sequence determines the surface level of the GP Ib-IX-V complex and risk for early myocardial infarction. In: *Blood*, vol. 92, pp 702A-702A: Wb Saunders Co Independence Square West Curtis Center, STE 3, Philadelphia, PA 19106-3399 USA.
- Ahrens I, Habersberger J, Baumlin N, Qian H, Smith BK, Stasch J-P, Bode C, Schmidt HHHW, Peter K (2011) Measuring oxidative burden and predicting pharmacological response in coronary artery disease patients with a novel direct activator of haem-free/oxidised sGC. *Atherosclerosis* 218:431-434.
- Anand SS, Yusuf S (1999) Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Jama* 282:2058-2067.
- Ancrenaz V, Daali Y, Fontana P, Besson M, Samer C, Dayer P, Desmeules J (2010) Impact of Genetic Polymorphisms and Drug – Drug Interactions on Clopidogrel and Prasugrel Response Variability. *Current Drug Metabolism* 11:667-677.
- Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, Frelinger AL, Michelson AD, Jakubowski JA, Zhu B, Ojeh CK, Baker BA, Effron MB (2011) A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes MellitUS (OPTIMUS)-3 Trial. *European heart journal* 32:838-846.
- Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D (2015) Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *European heart journal* 36:1762-1771.
- Bagos PG, Elefsinioti AL, Nikolopoulos GK, Hamodrakas SJ (2007) The GNB3 C825T polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis of 34 studies including 14 094 cases and 17 760 controls. *Journal of hypertension* 25:487-500.
- Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R (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.
- Bernat I, Horak D, Stasek J, Mates M, Pesek J, Ostadal P, Hrabos V, Dusek J, Koza J, Sembera Z, Brtko M, Aschermann O, Smid M, Polansky P, Al Mawiri A, Vojacek J, Bis J, Costerousse O, Bertrand OF, Rokyta R (2014) ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Radial or Femoral Approach in a Multicenter Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 63:964-972.
- Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P, Gershlick AH, Investigators ftC (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) 102:624-629.
- Bochsen L, Wiinberg B, Kjelgaard-Hansen M, Steinbrüchel DA, Johansson PI (2007) Evaluation of the TEG(®) platelet mapping™ assay in blood donors. *Thrombosis Journal* 5:3-3.
- Bonaca MP, Scirica BM, Braunwald E, Wiviott SD, O'Donoghue ML, Murphy SA, Morrow DA (2014) Coronary Stent Thrombosis With Vorapaxar Versus

- Placebo: Results From the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 64:2309-2317.
- Bonello L, Mancini J, Pansieri M, Maillard L, Rossi P, Collet F, Jouve B, Wittenberg O, Laine M, Michelet P (2012) Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 10:1999-2005.
- Bonello L, Pansieri M, Mancini J, Bonello R, Maillard L, Barnay P, Rossi P, Ait-Mokhtar O, Jouve B, Collet F, Peyre JP, Wittenberg O, de Labriolle A, Camilleri E, Cheneau E, Cabassome E, Dignat-George F, Camoin-Jau L, Paganelli F (2011) High On-Treatment Platelet Reactivity After Prasugrel Loading Dose and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 58:467-473.
- Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann FJ, Rupperecht HJ, Zahn R (2008) Leitlinie - Perkutane Koronarintervention. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 97:513-547.
- Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhäuser C, Waldmann C, Schmalz H-G, ten Berg JM, Taubert D (2010) Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 17:110.
- Bovill EG, Terrin ML, Stump DC (1991) Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (timsi), phase ii trial. *Annals of Internal Medicine* 115:256-265.
- Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, Lachno DR, Salazar D, Winters KJ (2007) Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 5:2429-2436.
- Bray P, Mathias R, Faraday N, Yanek L, Fallin M, Herrera-Galeano J, Wilson A, Becker L, Becker D (2007) Heritability of platelet function in families with premature coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 5:1617-1623.
- Brookes AJ (1999) The essence of SNPs. *Gene* 234:177-186.
- Buyts ES, Sips P, Vermeersch P, Raher MJ, Rogge E, Ichinose F, Dewerchin M, Bloch KD, Janssens S, Brouckaert P (2008) Gender-specific hypertension and responsiveness to nitric oxide in sGC $\alpha$ 1 knockout mice. *Cardiovascular Research* 79:179-186.
- Byrne RA, Joner M, Kastrati A (2015) Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European heart journal* 36:3320-3331.
- Cassese S, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A (2015) Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11:196-203.
- Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, Schunkert H, Fusaro M, Kimura T, Kastrati A (2016) Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 387:537-544.
- Cavender MA, Sabatine MS (2014) Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 384:599-606.

- Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP, Angiolillo DJ, Dalby AJ, Dellborg M, Morais J, Murphy SA, Ophuis TO, Tendera M (2015) Vorapaxar in patients with diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation* 131:1047-1053.
- Chackalamannil S, Wang Y, Greenlee WJ, Hu Z, Xia Y, Ahn H-S, Boykow G, Hsieh Y, Palamanda J, Agans-Fantuzzi J (2008) Discovery of a novel, orally active himbacine-based thrombin receptor antagonist (SCH 530348) with potent antiplatelet activity. *Journal of medicinal chemistry* 51:3061-3064.
- Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P (1987) Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 76:142-154.
- Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, Villard E, Esteve J-B, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G (2009) Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *The Lancet* 373:309-317.
- Cooke JP, Tsao PS (1994) Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 14:653-655.
- Cuisset T, Cayla G, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, Morange PE, Alessi M-C, Bonnet J-L (2009) Predictive value of post-treatment platelet reactivity for occurrence of post-discharge bleeding after non-ST elevation acute coronary syndrome. Shifting from antiplatelet resistance to bleeding risk assessment? *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 5:325-329.
- Cuisset T, Grosdidier C, Loundou AD, Quilici J, Loosveld M, Camoin L, Pankert M, Beguin S, Lambert M, Morange PE, Bonnet J-L, Alessi M-C (2013) Clinical Implications of Very Low On-Treatment Platelet Reactivity in Patients Treated With Thienopyridine: The POBA Study (Predictor of Bleedings With Antiplatelet Drugs). *JACC: Cardiovascular Interventions* 6:854-863.
- Cuisset T, Loosveld M, Morange PE, Quilici J, Moro PJ, Saut N, Gaborit B, Castelli C, Beguin S, Grosdidier C, Fourcade L, Bonnet JL, Alessi MC (2012) CYP2C19\*2 and \*17 alleles have a significant impact on platelet response and bleeding risk in patients treated with prasugrel after acute coronary syndrome. *JACC Cardiovascular interventions* 5:1280-1287.
- Dangel O, Mergia E, Karlisch K, Groneberg D, Koesling D, Friebe A (2010) Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase is the only nitric oxide receptor mediating platelet inhibition. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8:1343-1352.
- Dash D (2013) Complications of coronary intervention: abrupt closure, dissection, perforation. *Heart Asia* 5:61-65.
- Daugherty SL, Thompson LE, Kim S, Rao SV, Subherwal S, Tsai TT, Messenger JC, Masoudi FA (2013) Patterns of Use and Comparative Effectiveness of Bleeding Avoidance Strategies in Men and Women Following Percutaneous Coronary Interventions: An Observational Study from the National Cardiovascular Data Registry(®). *Journal of the American College of Cardiology* 61:2070-2078.
- Deharo P, Bassez C, Bonnet G, Pankert M, Quilici J, Lambert M, Verdier V, Morange P, Alessi M-C, Bonnet J-L, Cuisset T (2013) Prasugrel versus ticagrelor in acute coronary syndrome: A randomized comparison. *International Journal of Cardiology* 170:e21-e22.
- Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, Ingelsson E, Saleheen D, Erdmann J, Goldstein BA, Stirrups K, König IR, Cazier JB,

- Johansson A, Hall AS, Lee JY, Willer CJ, Chambers JC, Esko T, Folkersen L, Goel A, Grundberg E, Havulinna AS, Ho WK, Hopewell JC, Eriksson N, Kleber ME, Kristiansson K, Lundmark P, Lyytikäinen LP, Rafelt S, Shungin D, Strawbridge RJ, Thorleifsson G, Tikkanen E, Van Zuydam N, Voight BF, Waite LL, Zhang W, Ziegler A, Absher D, Altshuler D, Balmforth AJ, Barroso I, Braund PS, Burgdorf C, Claudi-Boehm S, Cox D, Dimitriou M, Do R, Consortium D, Consortium C, Doney AS, El Mokhtari N, Eriksson P, Fischer K, Fontanillas P, Franco-Cereceda A, Gigante B, Groop L, Gustafsson S, Hager J, Hallmans G, Han BG, Hunt SE, Kang HM, Illig T, Kessler T, Knowles JW, Kolovou G, Kuusisto J, Langenberg C, Langford C, Leander K, Lokki ML, Lundmark A, McCarthy MI, Meisinger C, Melander O, Mihailov E, Maouche S, Morris AD, Muller-Nurasyid M, Mu TC, Nikus K, Peden JF, Rayner NW, Rasheed A, Rosinger S, Rubin D, Rumpf MP, Schafer A, Sivananthan M, Song C, Stewart AF, Tan ST, Thorgeirsson G, van der Schoot CE, Wagner PJ, Wellcome Trust Case Control C, Wells GA, Wild PS, Yang TP, Amouyel P, Arveiler D, Basart H, Boehnke M, Boerwinkle E, Brambilla P, Cambien F, Cupples AL, de Faire U, Dehghan A, Diemert P, Epstein SE, Evans A, Ferrario MM, Ferrieres J, Gauguier D, Go AS, Goodall AH, Gudnason V, Hazen SL, Holm H, Iribarren C, Jang Y, Kahonen M, Kee F, Kim HS, Klopp N, Koenig W, Kratzer W, Kuulasmaa K, Laakso M, Laaksonen R, Lee JY, Lind L, Ouwehand WH, Parish S, Park JE, Pedersen NL, Peters A, Quertermous T, Rader DJ, Salomaa V, Schadt E, Shah SH, Sinisalo J, Stark K, Stefansson K, Tregouet DA, Virtamo J, Wallentin L, Wareham N, Zimmermann ME, Nieminen MS, Hengstenberg C, Sandhu MS, Pastinen T, Syvanen AC, Hovingh GK, Dedoussis G, Franks PW, Lehtimäki T, Metspalu A, Zalloua PA, Siegbahn A, Schreiber S, Ripatti S, Blankenberg SS, Perola M, Clarke R, Boehm BO, O'Donnell C, Reilly MP, Marz W, Collins R, Kathiresan S, Hamsten A, Kooner JS, Thorsteinsdottir U, Danesh J, Palmer CN, Roberts R, Watkins H, Schunkert H, Samani NJ (2013) Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature genetics* 45:25-33.
- Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L (2005) Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism and coronary artery disease. *American Journal of Pharmacogenomics* 5:93-99.
- Doscher JC, Volpe FN (2014) Late Postoperative Hemorrhage in a Patient With Undiagnosed COX-1 Deficiency After Third Molar Extractions. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 72:660-665.
- Du M, Chase M, Oguz M, Davies G (2017) State transition model: vorapaxar added to standard antiplatelet therapy to prevent thrombosis post myocardial infarction or peripheral artery disease. *Current Medical Research and Opinion* 1-9.
- Eggebrecht PDH (2016) Bioresorbierbare Scaffolds: Metaanalyse findet erhöhtes Thromboserisiko. *Kardiologie.org*.
- Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, Smith AV, Tobin MD, Verwoert GC, Hwang S-J, Pihur V, Vollenweider P, O'Reilly PF, Amin N, Bragg-Gresham JL, Teumer A, Glazer NL, Launer L, Hua Zhao J, Aulchenko Y, Heath S, Söber S, Parsa A, Luan Ja, Arora P, Dehghan A, Zhang F, Lucas G, Hicks AA, Jackson AU, Peden JF, Tanaka T, Wild SH, Rudan I, Igl W, Milaneschi Y, Parker AN, Fava C, Chambers JC, Fox ER, Kumari M, Jin Go M, van der Harst P, Hong Linda Kao W, Sjögren M, Vinay DG, Alexander M, Tabara Y, Shaw-Hawkins S, Whincup PH, Liu Y, Shi G, Kuusisto J, Tayo B, Seielstad M, Sim X, Hoang Nguyen K-D, Lehtimäki T, Matullo G, Wu Y, Gaunt TR, Charlotte Onland-Moret N, Cooper MN, Platou CGP, Org E, Hardy R,

Dahgam S, Palmen J, Vitart V, Braund PS, Kuznetsova T, Uiterwaal CSPM, Adeyemo A, Palmas W, Campbell H, Ludwig B, Tomaszewski M, Tzoulaki I, Palmer ND, Aspelund T, Garcia M, Chang Y-PC, O'Connell JR, Steinle NI, Grobbee DE, Arking DE, Kardina SL, Morrison AC, Hernandez D, Najjar S, McArdle WL, Hadley D, Brown MJ, Connell JM, Hingorani AD, Day INM, Lawlor DA, Beilby JP, Lawrence RW, Clarke R, Hopewell JC, Ongen H, Dreisbach AW, Li Y, Hunter Young J, Bis JC, Kähönen M, Viikari J, Adair LS, Lee NR, Chen M-H, Olden M, Pattaro C, Hoffman Bolton JA, Köttgen A, Bergmann S, Mooser V, Chaturvedi N, Frayling TM, Islam M, Jafar TH, Erdmann J, Kulkarni SR, Bornstein SR, Grässler J, Groop L, Voight BF, Kettunen J, Howard P, Taylor A, Guarrera S, Ricceri F, Emilsson V, Plump A, Barroso I, Khaw K-T, Weder AB, Hunt SC, Sun YV, Bergman RN, Collins FS, Bonnycastle LL, Scott LJ, Stringham HM, Peltonen L, Perola M, Vartiainen E, Brand S-M, Staessen JA, Wang TJ, Burton PR, Soler Artigas M, Dong Y, Snieder H, Wang X, Zhu H, Lohman KK, Rudock ME, Heckbert SR, Smith NL, Wiggins KL, Doumatey A, Shriner D, Veldre G, Viigimaa M, Kinra S, Prabhakaran D, Tripathy V, Langefeld CD, Rosengren A, Thelle DS, Maria Corsi A, Singleton A, Forrester T, Hilton G, McKenzie CA, Salako T, Iwai N, Kita Y, Ogihara T, Ohkubo T, Okamura T, Ueshima H, Umemura S, Eyheramendy S, Meitinger T, Wichmann HE, Shin Cho Y, Kim H-L, Lee J-Y, Scott J, Sehmi JS, Zhang W, Hedblad B, Nilsson P, Davey Smith G, Wong A, Narisu N, Stančáková A, Raffel LJ, Yao J, Kathiresan S, O'Donnell CJ, Schwartz SM, Arfan Ikram M, Longstreth Jr WT, Mosley TH, Seshadri S, Shrine NRG, Wain LV, Morken MA, Swift AJ, Laitinen J, Prokopenko I, Zitting P, Cooper JA, Humphries SE, Danesh J, Rasheed A, Goel A, Hamsten A, Watkins H, Bakker SJL, van Gilst WH, Janipalli CS, Radha Mani K, Yajnik CS, Hofman A, Mattace-Raso FUS, Oostra BA, Demirkan A, Isaacs A, Rivadeneira F, Lakatta EG, Orru M, Scuteri A, Ala-Korpela M, Kangas AJ, Lyytikäinen L-P, Soininen P, Tukiainen T, Würtz P, Tzee-Hee Ong R, Dörr M, Kroemer HK, Völker U, Völzke H, Galan P, Hercberg S, Lathrop M, Zelenika D, Deloukas P, Mangino M, Spector TD, Zhai G, Meschia JF, Nalls MA, Sharma P, Terzic J, Kranthi Kumar MV, Denniff M, Zukowska-Szczechowska E, Wagenknecht LE, Gerald R, Fowkes F, Charchar FJ, Schwarz PEH, Hayward C, Guo X, Rotimi C, Bots ML, Brand E, Samani NJ, Polasek O, Talmud PJ, Nyberg F, Kuh D, Laan M, Hveem K, Palmer LJ, van der Schouw YT, Casas JP, Mohlke KL, Vineis P, Raitakari O, Ganesh SK, Wong TY, Shyong Tai E, Cooper RS, Laakso M, Rao DC, Harris TB, Morris RW, Dominiczak AF, Kivimaki M, The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association S, consortium CA, Consortium CK, KidneyGen C, EchoGen c, consortium C-H (2011) Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 478:103-109.

Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KAA, Yusuf S (2006) Adverse Impact of Bleeding on Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 114:774-782.

Erdmann J, Stark K, Esslinger UB, Rumpf PM, Koesling D, de Wit C, Kaiser FJ, Braunholz D, Medack A, Fischer M, Zimmermann ME, Tennstedt S, Graf E, Eck S, Aherrahrou Z, Nahrstaedt J, Willenborg C, Bruse P, Braenne I, Nothen MM, Hofmann P, Braund PS, Mergia E, Reinhard W, Burgdorf C, Schreiber S, Balmforth AJ, Hall AS, Bertram L, Steinhagen-Thiessen E, Li S-C, Marz W, Reilly M, Kathiresan S, McPherson R, Walter U, CardioGram, Ott J, Samani NJ, Strom TM, Meitinger T, Hengstenberg C, Schunkert H (2013) Dysfunctional



- nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction. *Nature* 504:432-436.
- Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA (2010) Metabolism and Disposition of the Thienopyridine Antiplatelet Drugs Ticlopidine, Clopidogrel, and Prasugrel in Humans. *The Journal of Clinical Pharmacology* 50:126-142.
- Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, Salazar DE (2007) Cytochrome P450 3A Inhibition by Ketoconazole Affects Prasugrel and Clopidogrel Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Differently. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 81:735-741.
- Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, Topol EJ, Manoukian SV (2007) Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *The American journal of cardiology* 100:1364-1369.
- Feng G-x, Liang Y, Bai Y, Chen T, Liu X, Yang Y-m, Wang X-y, Yang Y-j, Zhu J (2012) [Clopidogrel metabolism related gene polymorphisms in Chinese patients with acute coronary syndrome]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* 40:908-913.
- FitzGerald GA (1991) Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists. *The American journal of cardiology* 68:B11-B15.
- Floyd CN, Mustafa A, Ferro A (2014) The P1A1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS One* 9:e101518.
- Förstermann U, Schmidt HHHW, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA, Warner TD, Nakane M, Murad F (1991) Isoforms of nitric oxide synthase Characterization and purification from different cell types. *Biochemical Pharmacology* 42:1849-1857.
- Frére C, Cuisset T, Gaborit B, Alessi MC, Hulot JS (2009) The CYP2C19\*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7:1409-1411.
- Frey UH, Moebus S, Möhlenkamp S, Kälsch H, Bauer M, Lehmann N, Nöthen M, Mühleisen TW, Stang A, Erbel R (2014) GNB3 gene 825 TT variant predicts hard coronary events in the population-based Heinz Nixdorf Recall study. *Atherosclerosis* 237:437-442.
- Friebe A, Mergia E, Dangel O, Lange A, Koesling D (2007) Fatal gastrointestinal obstruction and hypertension in mice lacking nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:7699-7704.
- Friedman EA, Texeira L, Delaney J, Weeke PE, Lynch DR, Kasasbeh E, Song Y, Harrell FE, Denny JC, Hamm HE (2016) Evaluation of the F2R IVS-14A/T PAR1 polymorphism with subsequent cardiovascular events and bleeding in patients who have undergone percutaneous coronary intervention. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 41:656-662.
- Gajda SN, Koltowski Ł, Tomaniak M (2015) Most Recent Evidence Behind Aggregometry and Genotyping Methods as Platelet Function Testing for Tailored Anti-Platelet Treatment Among PCI Patients. *Adv Clin Exp Med* 24:687-693.
- Généreux P, Madhavan MV, Mintz GS, Machara A, Kirtane AJ, Palmerini T, Tarigopula M, McAndrew T, Lansky AJ, Mehran R (2014) Relation between coronary calcium and major bleeding after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy and Harmonizing Outcomes With

- Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trials). *The American journal of cardiology* 113:930-935.
- Gerasimos S, Marina Z, Evangelos O, Manolis V, Vicky T, Nikolaos P, Dimitrios C, Dimitrios AV, Christodoulos S, Athanasios GP, Dimitrios T (2017) Genetics in the Clinical Decision of Antiplatelet Treatment. *Current Pharmaceutical Design* 23:1307-1314.
- Ghosal A, Lu X, Penner N, Gao L, Ramanathan R, Chowdhury SK, Kishnani NS, Alton KB (2011) Identification of Human Liver Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of SCH 530348 (Vorapaxar), a Potent Oral Thrombin Protease-Activated Receptor 1 Antagonist. *Drug Metabolism and Disposition* 39:30-38.
- Gottesman MM, Pastan I (1993) Biochemistry of Multidrug Resistance Mediated by the Multidrug Transporter. *Annual Review of Biochemistry* 62:385-427.
- Grosdidier C, Quilici J, Loosveld M, Camoin L, Moro PJ, Saut N, Gaborit B, Pankert M, Cohen W, Lambert M, Beguin S, Morange PE, Bonnet J-L, Alessi M-C, Cuisset T (2012) Effect of CYP2C19\*2 and \*17 Genetic Variants on Platelet Response to Clopidogrel and Prasugrel Maintenance Dose and Relation to Bleeding Complications. *American Journal of Cardiology* 111:985-990.
- Group HPSC (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet* 360:7-22.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ, National Heart L, Blood I, American College of Cardiology F, American Heart A (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227-239.
- Gurbel PA, Bergmeijer TO, Tantry US, ten Berg JM, Angiolillo DJ, James S, Lindahl TL, Svensson P, Jakubowski JA, Brown PB, Duvvuru S, Sundseth S, Walker JR, Small D, Moser BA, Winters KJ, Erlinge D (2014) The effect of CYP2C19 gene polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel 5-mg, prasugrel 10-mg and clopidogrel 75-mg in patients with coronary artery disease. *Thrombosis and Haemostasis* 112:589-597.
- Harmsze AM, van Werkum JW, Hackeng CM, Ruven HJ, Kelder JC, Bouman HJ, Breet NJ, Jurriën M, Klungel OH, de Boer A (2012) The influence of CYP2C19\* 2 and\* 17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenetics and genomics* 22:169-175.
- Hartert H (1952) [Clinical studies on blood coagulation with thrombelastography. I. Physiological and methodic basis of the method.]. *Dtsch Arch Klin Med* 199:284-292.
- Hemler M, Lands W (1976) Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *Journal of Biological Chemistry* 251:5575-5579.
- Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, González-Castro TB, Rodríguez-Pérez C, López-Narváez ML, Rodríguez-Pérez JM, Cámara-Álvarez JF (2016) Effects of paraoxonase 1 gene polymorphisms on heart diseases: Systematic review and meta-analysis of 64 case-control studies. *Medicine* 95:e5298.
- Herold G (2017) *Innere Medizin*. Köln: Herold.

- Hevel JM, White KA, Marletta MA (1991) Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase. Identification as a flavoprotein. *Journal of Biological Chemistry* 266:22789-22791.
- Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM (1988) Nitric oxide: A cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 157:87-94.
- Higgins CF (1992) ABC Transporters: From Microorganisms to Man. *Annual Review of Cell Biology* 8:67-113.
- Horellou MH, Lecompte T, Lecrubier C, Fouque F, Chignard M, Conard J, Vargaftig BB, Dray F, Samama M (1983) Familial and constitutional bleeding disorder due to platelet cyclo-oxygenase deficiency. *American Journal of Hematology* 14:1-9.
- Howson JMM, Zhao W, Barnes DR, Ho W-K, Young R, Paul DS, Waite LL, Freitag DF, Fauman EB, Salfati EL, Sun BB, Eicher JD, Johnson AD, Sheu WHH, Nielsen SF, Lin W-Y, Surendran P, Malarstig A, Wilk JB, Tybjaerg-Hansen A, Rasmussen KL, Kamstrup PR, Deloukas P, Erdmann J, Kathiresan S, Samani NJ, Schunkert H, Watkins H, CardioGramplusC4D, Do R, Rader DJ, Johnson JA, Hazen SL, Quyyumi AA, Spertus JA, Pepine CJ, Franceschini N, Justice A, Reiner AP, Buyske S, Hindorff LA, Carty CL, North KE, Kooperberg C, Boerwinkle E, Young K, Graff M, Peters U, Absher D, Hsiung CA, Lee W-J, Taylor KD, Chen Y-H, Lee IT, Guo X, Chung R-H, Hung Y-J, Rotter JI, Juang J-MJ, Quertermous T, Wang T-D, Rasheed A, Frossard P, Alam DS, Majumder AaS, Di Angelantonio E, Chowdhury R, Epic CVD, Chen Y-DI, Nordestgaard BG, Assimes TL, Danesh J, Butterworth AS, Saleheen D (2017) Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nature genetics* 49:1113-1119.
- Hulot J-S, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenville 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.
- Hulot J-S, Collet J-P, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthélémy O, Cayla G, Beygui F, Montalescot G (2010) Cardiovascular Risk in Clopidogrel-Treated Patients According to Cytochrome P450 2C19\*2 Loss-of-Function Allele or Proton Pump Inhibitor Coadministration: A Systematic Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 56:134-143.
- 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. *European heart journal* 27:1038-1047.
- Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, Naganuma H, Siegbahn A, Wallentin L (2006) Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *European heart journal* 27:1166-1173.
- Jiang M, You JHS (2017) CYP2C19 LOF and GOF-Guided Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 31:39-49.
- Johnson A, Dovlatova N, Heptinstall S (2008) Multiple electrode aggregometry and P2Y12 antagonists. *Thrombosis and Haemostasis* 99:1127-1129.
- Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemelä M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner

- CD, Chrolavicius S, Mehta SR (2011) Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *The Lancet* 377:1409-1420.
- Kamisaki Y, Saheki S, Nakane M, Palmieri JA, Kuno T, Chang BY, Waldman SA, Murad F (1986) Soluble guanylate cyclase from rat lung exists as a heterodimer. *Journal of Biological Chemistry* 261:7236-7241.
- Kang Y-H, Lao H-Y, Wu H, Lai W-H, Li X-X, Yu X-Y, Chen J-Y, Zhong S-L (2013) Association of PON1 genotype and haplotype with susceptibility to coronary artery disease and clinical outcomes in dual antiplatelet-treated Han Chinese patients. *European journal of clinical pharmacology* 69:1511-1519.
- Karon BS, Tolan NV, Koch CD, Wockenfus AM, Miller RS, Lingineni RK, Pruthi RK, Chen D, Jaffe AS (2014) Precision and Reliability of 5 Platelet Function Tests in Healthy Volunteers and Donors on Daily Antiplatelet Agent Therapy. *Clinical Chemistry* 60:1524-1531.
- 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 Metabolism and Disposition* 38:92-99.
- Kessler T, Wobst J, Wolf B, Eckhold J, Vilne B, Hollstein R, von Ameln S, Dang TA, Sager HB, Moritz Rumpf P, Aherrahrou R, Kastrati A, Björkegren JLM, Erdmann J, Lüscher AJ, Civelek M, Kaiser FJ, Schunkert H (2017) Functional Characterization of the GUCY1A3 Coronary Artery Disease Risk Locus. *Circulation* 136:476-489.
- Kinnaird T, Anderson R, Hill J, Thomas M (2009) Bleeding during percutaneous intervention: tailoring the approach to minimise risk. *Heart* 95:15-19.
- Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian N, Pinnow EE, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Weissman NJ, Lindsay J, Fuchs S (2003) Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *The American journal of cardiology* 92:930-935.
- Kleiman NS (2016) What Happens in the Cath Lab Stays in the Cath Lab, or Does It?: Intraprocedural Thrombotic Events in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovascular interventions* 9:338-340.
- Lamas S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel T (1992) Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89:6348-6352.
- 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.
- Laufs PDmU, Donner-Banzhoff PDmN, Jörg H, Werdan PDmK, Jacobshagen PDmC, Fleck PDmE, Tebbe PDmU, Hamm PDmC, Silber PDmS, Bengel PDmF, Lindner PDmO, Schwaab PDmB, Hoberg PDmE, Falk PDmV, Zerkowski PDmH-R, Cremer PDmJ, Dörge PDmH, Thielmann PDmM, Welz PDmA, Herrmann-Lingen PDmC, Albus PDmC, Barkhausen PDmJ, Gutberlet PDmM (2016) Nationale Versorgungsleitlinie(NVL) Chronische KHK. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.

- Le Quellec S, Bordet JC, Negrier C, Dargaud Y (2016) Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature. *Thrombosis and Haemostasis* 116:638-650.
- Lee CR, North KE, Bray MS, Couper DJ, Heiss G, Zeldin DC (2008) Cyclooxygenase Polymorphisms and Risk of Cardiovascular Events: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Clin Pharmacol Ther* 83:52-60.
- Leitner A, Joachimiak Lukasz A, Bracher A, Mönkemeyer L, Walzthoeni T, Chen B, Pechmann S, Holmes S, Cong Y, Ma B, Ludtke S, Chiu W, Hartl FU, Aebersold R, Frydman J (2012) The Molecular Architecture of the Eukaryotic Chaperonin TRiC/CCT. *Structure* 20:814-825.
- Lemesle G, Schurtz G, Bauters C, Hamon M (2015) High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 13:931-942.
- Lemesle G, Schurtz G, Meurice T, Tricot O, Lemaire N, Caudmont S, Philiat A, Ketelers R, Lamblin N, Bauters C (2016) Clopidogrel Use as Single Antiplatelet Therapy in Outpatients with Stable Coronary Artery Disease: Prevalence, Correlates and Association with Prognosis (from the CORONOR Study). *Cardiology* 134:11-18.
- Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J (2010) Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19\*17. *British Journal of Clinical Pharmacology* 69:222-230.
- Li M-P, Tang J, Wen Z-P, Zhang Y-J, Zhang W, Zhou H-H, Zhang Z-L, Chen X-P (2015) Influence of P2Y12 polymorphisms on platelet activity but not ex-vivo antiplatelet effect of ticagrelor in healthy Chinese male subjects. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 26:874-881.
- Lieb W, Jansen H, Loley C, Pencina MJ, Nelson CP, Newton-Cheh C, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Boerwinkle E, Hall AS, Hengstenberg C, Laaksonen R, McPherson R, Thorsteinsdottir U, Ziegler A, Peters A, Thompson JR, König IR, Erdmann J, Samani NJ, Vasan RS, Schunkert H, CardioGram (2013) Genetic predisposition to higher blood pressure increases coronary artery disease risk. *Hypertension* 61:995-1001.
- Løgstrup S (2017) *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. (Løgstrup, S., ed) Brüssel: European Heart Statistics.
- Luo C, Gangadharan V, Bali KK, Xie R-G, Agarwal N, Kurejova M, Tappe-Theodor A, Tegeder I, Feil S, Lewin G, Polgar E, Todd AJ, Schlossmann J, Hofmann F, Liu D-L, Hu S-J, Feil R, Kuner T, Kuner R (2012) Presynaptically Localized Cyclic GMP-Dependent Protein Kinase 1 Is a Key Determinant of Spinal Synaptic Potentiation and Pain Hypersensitivity. *PLOS Biology* 10:e1001283.
- Mackness M, Mackness B (2015) Human Paraoxonase-1 (PON1): Gene Structure and Expression, Promiscuous Activities And Multiple Physiological Roles. *Gene* 567:12-21.
- Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, Dangas GD, Lincoff AM, White HD, Moses JW, King SB, Ohman EM, Stone GW (2007a) Impact of Major Bleeding on 30-Day Mortality and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 49:1362-1368.
- Manoukian SV, Voeltz MD, Eikelboom J (2007b) Bleeding Complications in Acute Coronary Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention: Predictors, Prognostic Significance, and Paradigms for Reducing Risk. *Clinical Cardiology* 30:II24-II34.

- Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, Dolan C, Cox D, O'Brien J, Crean P, Shields DC, Fitzgerald DJ (2005) Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 3:2340-2345.
- Maree AO, Vangjeli C, Jneid H, Ryan J, Cox D, Cannon CP, Shields DC, Fitzgerald DJ (2010) G-protein  $\beta_3$  subunit polymorphism and bleeding in the orbofiban in patients with unstable coronary syndromes—thrombolysis in myocardial infarction 16 trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8:934-941.
- Marso SP, Amin AP, House JA (2010) Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 303:2156-2164.
- Matijevic-Aleksic N, McPhedran P, Wu KK (1996) Bleeding disorder due to platelet prostaglandin H synthase-1 (PGHS-1) deficiency. *British Journal of Haematology* 92:212-217.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, Investigators DS (2014) Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *The New England journal of medicine* 371:2155-2166.
- Mayer K, Bernlochner I, Braun S, Schulz S, Orban M, Morath T, Cala L, Hoppmann P, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sibbing D (2014) Aspirin treatment and outcomes after percutaneous coronary intervention: results of the ISAR-ASPI registry. *Journal of the American College of Cardiology* 64:863-871.
- McPherson R, Tybjaerg-Hansen A (2016) Genetics of Coronary Artery Disease. *Circulation Research* 118:564-578.
- 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. *New England Journal of Medicine* 360:354-362.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS (2009) Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel. Relationship to Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Outcomes 119:2553-2560.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS (2010) Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON–TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *The Lancet* 376:1312-1319.
- Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW (2010) A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 55:2556-2566.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H (2011) Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium 123:2736-2747.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H-J, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KAA (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.
- Melichar VO, Behr-Roussel D, Zabel U, Uttenthal LO, Rodrigo J, Rupin A, Verbeuren TJ, Kumar H. S. A, Schmidt HHHW (2004) Reduced cGMP signaling associated with neointimal proliferation and vascular dysfunction in late-stage atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:16671-16676.
- Mergia E, Friebe A, Dangel O, Russwurm M, Koesling D (2006) Spare guanylyl cyclase NO receptors ensure high NO sensitivity in the vascular system. *Journal of Clinical Investigation* 116:1731-1737.
- Mergia E, Russwurm M, Zoidl G, Koesling D (2003) Major occurrence of the new  $\alpha 2\beta 1$  isoform of NO-sensitive guanylyl cyclase in brain. *Cellular Signalling* 15:189-195.
- Michelson AD, Frelinger III AL, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP, Jakubowski JA, Li Y, Murphy SA, Qin J, McCabe CH, Antman EM, Wiviott SD (2009) Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *European heart journal* 30:1753-1763.
- Mizutani T (2003) PM Frequencies of Major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metabolism Reviews* 35:99-106.
- Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnár F, Falotico R (2002) A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *New England Journal of Medicine* 346:1773-1780.
- Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KAA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJO, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA (2012) Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine* 366:1404-1413.
- Moscucci M, Fox KAA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ (2003) Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European heart journal* 24:1815-1823.
- Moshfegh K, Willemin WA, Redondo M, Lämmle B, Beer JH, Liechti-Gallati S, Meyer BJ (1999) Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study. *The Lancet* 353:351-354.
- Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, Knot J, Jarkovsky J, Kala P, Rokyta R, Tousek F, Kramarikova P, Majtan B, Simek S, Branny M, Mrozek J, Cervinka P, Ostransky J, Widimsky P (2016) Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study* 134:1603-1612.
- Motovska Z, Kvasnicka J, Hajkova J, Kala P, Simek S, Bobcikova P, Petr R, Bilkova D, Poloczek M, Miklik R, Fischerova M, Maly M, Widimsky P (2010) Platelet gene polymorphisms and risk of bleeding in patients undergoing elective coronary angiography: A genetic substudy of the PRAGUE-8 trial. *Atherosclerosis* 212:548-552.
- Nance D, Campbell RA, Rowley JW, Downie JM, Jorde LB, Kahr WH, Mereby SA, Tolley ND, Zimmerman GA, Weyrich AS, Rondina MT (2016) Combined

- variants in factor VIII and prostaglandin synthase-1 amplify hemorrhage severity across three generations of descendants. *J Thromb Haemost* 14:2230-2240.
- Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A (2008) Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *Journal of the American College of Cardiology* 51:690-697.
- Ndrepepa G, Kastrati A (2014) Bleeding complications in patients undergoing percutaneous coronary interventions: current status and perspective. *Coronary artery disease* 25:247-257.
- Nef HM, Möllmann H, Gori T, Elsässer A, Achenbach S (2015) Empfehlungen zur Implantation von bioresorbierbaren koronaren Scaffolds. *Der Kardiologe* 9:410-420.
- Nelson CP, Goel A, Butterworth AS, Kanoni S, Webb TR, Marouli E, Zeng L, Ntalla I, Lai FY, Hopewell JC, Giannakopoulou O, Jiang T, Hamby SE, Di Angelantonio E, Assimes TL, Bottinger EP, Chambers JC, Clarke R, Palmer CNA, Cubbon RM, Ellinor P, Ermel R, Evangelou E, Franks PW, Grace C, Gu D, Hingorani AD, Howson JMM, Ingelsson E, Kastrati A, Kessler T, Kyriakou T, Lehtimäki T, Lu X, Lu Y, Marz W, McPherson R, Metspalu A, Pujades-Rodriguez M, Ruusalepp A, Schadt EE, Schmidt AF, Sweeting MJ, Zalloua PA, AlGhalayini K, Keavney BD, Kooner JS, Loos RJF, Patel RS, Rutter MK, Tomaszewski M, Tzoulaki I, Zeggini E, Erdmann J, Dedoussis G, Björkegren JLM, Consortium E-C, CardioGramplusC4D, The UKBCCCHDwg, Schunkert H, Farrall M, Danesh J, Samani NJ, Watkins H, Deloukas P (2017) Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease. *Nature genetics* advance online publication.
- 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.
- Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, Lincoff AM, Stone GW (2007) Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *European heart journal* 28:1936-1945.
- Nikpay M, Goel A, Won H-H, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, Webb TR, Zeng L, Dehghan A, Alver M, Armasu SM, Auro K, Björnes A, Chasman DI, Chen S, Ford I, Franceschini N, Gieger C, Grace C, Gustafsson S, Huang J, Hwang S-J, Kim YK, Kleber ME, Lau KW, Lu X, Lu Y, Lyytikäinen L-P, Mihailov E, Morrison AC, Pervjakova N, Qu L, Rose LM, Salfati E, Saxena R, Scholz M, Smith AV, Tikkanen E, Uitterlinden A, Yang X, Zhang W, Zhao W, de Andrade M, de Vries PS, van Zuydam NR, Anand SS, Bertram L, Beutner F, Dedoussis G, Frossard P, Gauguier D, Goodall AH, Gottesman O, Haber M, Han B-G, Huang J, Jalilzadeh S, Kessler T, König IR, Lannfelt L, Lieb W, Lind L, Lindgren CM, Lokki M-L, Magnusson PK, Mallick NH, Mehra N, Meitinger T, Memon F-u-R, Morris AP, Nieminen MS, Pedersen NL, Peters A, Rallidis LS, Rasheed A, Samuel M, Shah SH, Sinisalo J, Stirrups KE, Trompet S, Wang L, Zaman KS, Ardissino D, Boerwinkle E, Borecki IB, Bottinger EP, Buring JE, Chambers JC, Collins R, Cupples LA, Danesh J, Demuth I, Elosua R, Epstein SE, Esko T, Feitosa MF, Franco OH, Franzosi MG, Granger CB, Gu D, Gudnason V, Hall AS, Hamsten A, Harris TB, Hazen SL, Hengstenberg C, Hofman A, Ingelsson



- E, Iribarren C, Jukema JW, Karhunen PJ, Kim B-J, Kooner JS, Kullo IJ, Lehtimäki T, Loos RJF, Melander O, Metspalu A, März W, Palmer CN, Perola M, Quertermous T, Rader DJ, Ridker PM, Ripatti S, Roberts R, Salomaa V, Sanghera DK, Schwartz SM, Seedorf U, Stewart AF, Stott DJ, Thiery J, Zalloua PA, O'Donnell CJ, Reilly MP, Assimes TL, Thompson JR, Erdmann J, Clarke R, Watkins H, Kathiresan S, McPherson R, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Farrall M (2015) A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature genetics* 47:1121-1130.
- Norman JE, Cunningham MR, Jones ML, Walker ME, Westbury SK, Sessions RB, Mundell SJ, Mumford AD (2016) Protease-Activated Receptor 4 Variant p.Tyr157Cys Reduces Platelet Functional Responses and Alters Receptor Trafficking. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 36:952-960.
- Nyman D, Eriksson AW, Lehmann W, Blombäck M (1979) Inherited defective platelet aggregation with arachidonate as the main expression of a defective metabolism of arachidonic acid. *Thrombosis Research* 14:739-746.
- Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH (1998) Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 280:2001-2007.
- Overbeck P (2015) Bioresorbierbare Koronarstents: eine aktuelle klinische Bilanz. *Kardiologie.org*.
- P. Deloukas SK, C.W., M.F., T.L.A., J.R.T., E.I., D. Saleheen, J.E., M.P. Reilly, R. Collins, S. Kathiresan, A.H., U.T., J.S.K., J.D., C.N.A.P., R.R., H.W., H.S. and N.J.S. Steering committee: P. Deloukas, S. Kanoni, C.W., M.F., T.L.A., J.R.T., E.I., D. Saleheen, J.E., M.P. Reilly, R. Collins, S. Kathiresan, A.H., U.T., J.S.K., J.D., C.N.A.P., R.R., H.W., H.S., N.J.S., S.S.B., B.O.B., J.C.C., R. Clarke, G.D., P.W.F., C.H., G.K.H., Jong-Young Lee, T.L., W.M., A.M., M.S.N., C.O., M.P., S. Ripatti, M.S.S., S.S., A. Siegbahn, C.J.W. and P.A.Z. Analysis committee: B.A.G., K. Stirrups, I.R.K., J.-B.C., Å.J., T.E., L.F., A.G., A.S. Havulinna, W.K.H., J.C.H., N.E., M.E.K., K. Kristiansson, P.L., L.-P.L., S. Rafelt, D. Shungin, R.J.S., G. Thorleifsson, E.T., N.V.Z., B.F.V., L.L.W., W.Z. and A.Z. Genotyping: D. Absher, I.B., C.B., S.C.-B., DIAGRAM Consortium, N.E.M., K.F., P.F., B.G., L.G., S.G., J.H., B.-G.H., S.E.H., T.K., J.W.K., C. Langenberg, C. Langford, M.I.M., M.M.-N., K.N., J.F.P., S. Rosinger, D.R., M.P. Rumpf, A. Schäfer, A.F.R.S., P.J.W. and Wellcome Trust Case Control Consortium. Array design: H.M.K. and N.W.R. Functional analyses: E.G., P.E., A.F.-C., A.L., O.M., S.M., MuTHER Consortium, T.-P.Y., A.H.G., E.S., T.P. and A.-C.S. Samples and phenotyping: (ADVANCE) A.S.G., C.I. and T.Q.; (AMC-PAS/SANQUIN) C.E.v.d.S. and H.B.; (Angio-Lüb/KORA) P. Diemert; (CADomics) P.S.W.; (CARDIOGENICS) F.C. and W.H.O.; (CHARGE) E.B., A.L.C., A.D. and V.G.; (Corogene) M.-L.L. and J.S.; (deCODE) G. Thorgeirsson, H.H. and K. Stefansson; (EPIC-NORFOLK) N.W.; (Estonian Biobank) E.M.; (FGENTCARD) D.G.; (FINCAVAS) M.K.; (FINRISK 2007/DILGOM) V.S.; (FRISCI) L.W.; (GerMIFS) T.I., C.M., K. Stark and M.E.Z.; (GLACIER) G.H.; (GoDARTS Dundee) A.S.F.D. and A.D.M.; (HPS) S.P.; (Korean GenRIC) Y.J., H.-S.K., Ji-Young Lee and J.E.P.; (LOLIPOP) S.-T.T.; (LURIC/AtheroRemo) R.L. and W. Koenig; (METSIM) J.K., M.B. and M.L.; (MIGen) R.D.; (MORGAM) K. Kuulasmaa, J.V., P.A., D. Arveiler., J.F., D.-A.T., N.K., A.P., P.B., M.M.F., A.E. and F.K.; (Ottawa Heart Genomics Study) G.A.W., S.L.H. and S.H.S.; (PennCATH/MedStar) S.E.E. and D.J.R.; (Pfizer-Broad-Malmo) D. Altshuler and D.C.; (PIVUS/Swedish Twin Registry) C.S., L.L. and N.L.P.; (PROMIS) A.R.; (SHEEP-SCARF) K.L. and U.d.F.;

- (THISEAS) M.D., G.K.; (Ulm-EMIL) W. Kratzer; and (WTCCC) A.J.B., P.S.B., M.S. and A.S. Hall. (2013) Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature genetics* 45:25-33.
- Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, Moncada S (1988) L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 153:1251-1256.
- Parodi G, Bellandi B, Venditti F, Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, Grassellini S, Ramazzotti E, Antoniucci D (2012) Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. *The American journal of cardiology* 109:214-218.
- Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, Alomar M, Shorrock D, Cipher D, Abdullah S, Banerjee S, Brilakis ES (2013) Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovascular interventions* 6:128-136.
- Peden JF HJ, Saleheen D, Chambers JC, Hager J, Soranzo N, Collins R, Danesh J, Elliott P, Farrall M, Stirrups K, Zhang W, Hamsten A, Parish S, Lathrop M, Watkins H, Clarke R, Deloukas P, Kooner JS, Goel A, Ongen H, Strawbridge RJ, Heath S, Mälarstig A, Helgadottir A, Öhrvik J, Murtaza M, Potter S, Hunt SE, Delepine M, Jalilzadeh S, Axelsson T, Syvanen AC, Gwilliam R, Bumpstead S, Gray E, Edkins S, Folkersen L, Kyriakou T, Franco-Cereceda A, Gabrielsen A, Seedorf U, Muthar Consortium, Eriksson P, Offer A, Bowman L, Sleight P, Armitage J, Peto R, Abecasis G, Ahmed N, Caulfield M, Donnelly P, Froguel P, Kooner AS, McCarthy MI, Samani NJ, Scott J, Sehmi J, Silveira A, Hellénus ML, van't Hooft FM, Olsson G, Rust S, Assman G, Barlera S, Tognoni G, Franzosi MG, Linksted P, Green FR, Rasheed A, Zaidi M, Shah N, Samuel M, Mallick NH, Azhar M, Zaman KS, Samad A, Ishaq M, Gardezi AR, Fazal-ur-Rehman M, Frossard PM, Spector T, Peltonen L, Nieminen MS, Sinisalo J, Salomaa V, Ripatti S, Bennett D, Leander K, Gigante B, de Faire U, Pietri S, Gori F, Marchioli R, Sivapalaratnam S, Kastelein JJ, Trip MD, Theodoraki EV, Dedoussis GV, Engert JC, Yusuf S, Anand SS (2011) A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nature genetics* 43:339-344.
- Prof. Dr. Thomas Meinertz PDH-JT, Gunter Anders, Prof. Dr. Dietrich Andresen, Prof. Dr. Helmut Gohlke, Prof. Dr. Jan Gummert, Dipl. Ing. Gerhard Müller, Dr. Irene Oswald, Prof. Dr. Thomas Voigtländer, Martin Vestweber (Deutsche Herz stiftung, Frankfurt am Main) Prof. Dr. Hugo A. Katus, Prof. Dr. Christian Hamm, Prof. Dr. Martin Borggrefe, Peter Fröhlich, Prof. Dr. Johannes Backs, Prof. Dr. Stephan Baldus, Prof. Dr. Stefan Blankenberg, Prof. Dr. Eckart Fleck, Dipl.-Math. Konstantinos Papoutsis, Prof. Dr. Karl Werdan, (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Düsseldorf) Prof. Dr. Armin Welz, Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Harringer, Prof. Dr. Jochen Cremer, Prof. Dr. Joachim-Gerd Rein, Prof. Dr. med. Dr. hc. Christian Schlensak, Dr. Andreas Beckmann, Prof. Dr. Anno Diegeler (Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Berlin) Prof. Dr. Ingo Dähnert, Prof. Dr. Brigitte Stiller, Prof. Dr. Sven Dittrich, Prof. Dr. Hans-Heiner Kramer (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Düsseldorf) Dr. Manju Guha, Prof. Dr. Axel Schlitt, Helmut Röder, Dr. Ernst Knoglinger, Peter Ritter, PD Dr. Kurt Bestehorn, Dr. Petra Pfaffel, Dr. Ronja Westphal (Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation, Koblenz) Kurt M.

- Lang, Renate Meyer, Mirja Rohjans (BQS – Institut für Qualität und Patientensicherheit, Düsseldorf) Herr Dr. med. Johannes Falk (Korrespondenzadresse), Geschäftsbereich Sozialmedizin und Rehabilitation, Deutsche Rentenversicherung Bund, Berlin Dr. med. Susanne Weinbrenner, Barbara Naumann (2016) Deutscher Herzbericht 2016. pp 59-89 Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung.
- Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington RA (2005) Impact of Bleeding Severity on Clinical Outcomes Among Patients With Acute Coronary Syndromes. *The American journal of cardiology* 96:1200-1206.
- Rath PC, Chidambaram S, Rath P, Dikshit B, Naik S, Sahoo PK, Das B, Mahalingam M, Khandrika L, Jain J (2015) A study on the impact of CYP2C19 genotype and platelet reactivity assay on patients undergoing PCI. *Indian Heart Journal* 67:114-121.
- Rauch A, Leipelt M, Russwurm M, Steegborn C (2008) Crystal structure of the guanylyl cyclase Cya2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105:15720-15725.
- Reaven G (2003) Type 2 diabetes and coronary heart disease: we keep learning how little we know. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 23:917-918.
- Reese ES, Daniel Mullins C, Beitelshes AL, Onukwugha E (2012) Cost-Effectiveness of Cytochrome P450 2C19 Genotype Screening for Selection of Antiplatelet Therapy with Clopidogrel or Prasugrel. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 32:323-332.
- Reil Jan, Ulrich L (2009) Duale Plättchenaggregationshemmung bei Koronarstents: Zwei Stellungnahmen im Diskussionsforum der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Arzneiverordnung in der Praxis, September 2008). *ZFA Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 10-11.
- Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Summari F, Patrizi R, Borghi A, Di Russo C, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Lioy E, Sheiban I, Sangiorgi G (2012) Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 60:2481-2489.
- Roy P, Bonello L, Torguson R, de Labriolle A, Lemesle G, Slottow TLP, Steinberg DH, Kaneshige K, Xue Z, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R (2008) Impact of "Nuisance" Bleeding on Clopidogrel Compliance in Patients Undergoing Intracoronary Drug-Eluting Stent Implantation. *The American journal of cardiology* 102:1614-1617.
- Rudež G, Bouman HJ, van Werkum JW, Leebeek FWG, Kruit A, Ruven HJT, ten Berg JM, de Maat MPM, Hackeng CM (2009) Common Variation in the Platelet Receptor P2RY12 Gene Is Associated With Residual On-Clopidogrel Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2:515-521.
- Rutten B, Maseri A, Cianflone D, Laricchia A, Cristell NA, Durante A, Spartera M, Ancona F, Limite L, Hu D, Li H, Uren NG, de Groot PG, Mannucci PM, Roest M (2014) Plasma levels of active Von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: A multicenter and multiethnic study. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 4:64-74.
- Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, Meitinger T, Braund P, Wichmann HE, Barrett JH, König IR, Stevens SE, Szymczak S, Tregouet D-A, Iles MM, Pahlke F, Pollard H, Lieb W, Cambien F, Fischer M, Ouwehand W, Blankenberg S, Balmforth AJ, Baessler A, Ball SG,

- Strom TM, Brønne I, Gieger C, Deloukas P, Tobin MD, Ziegler A, Thompson JR, Schunkert H (2007) Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease. *The New England journal of medicine* 357:443-453.
- Savi P, Herbert J-M (2005) Clopidogrel and ticlopidine: P2Y<sub>12</sub> adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 31:174-183.
- Scharbert G, Auer A, Kozek-Langenecker S (2009) Evaluation of the Platelet Mapping™ Assay on rotational thromboelastometry ROTEM®. *Platelets* 20:125-130.
- Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, Preuss M, Stewart AFR, Barbalic M, Gieger C, Absher D, Aherrahrou Z, Allayee H, Altshuler D, Anand SS, Andersen K, Anderson JL, Ardisino D, Ball SG, Balmforth AJ, Barnes TA, Becker DM, Becker LC, Berger K, Bis JC, Boehholdt SM, Boerwinkle E, Braund PS, Brown MJ, Burnett MS, Buyschaert I, Carlquist CJF, Chen L, Cichon S, Codd V, Davies RW, Dedoussis G, Dehghan A, Demissie S, Devaney JM, Do R, Doering A, Eifert S, El Mokhtari NE, Ellis SG, Elosua R, Engert JC, Epstein SE, Faire Ud, Fischer M, Folsom AR, Freyer J, Gigante B, Girelli D, Gretarsdottir S, Gudnason V, Gulcher JR, Halperin E, Hammond N, Hazen SL, Hofman A, Horne BD, Illig T, Iribarren C, Jones GT, Jukema J, Kaiser MA, Kaplan LM, Kastelein JJP, Khaw K-T, Knowles JW, Kolovou G, Kong A, Laaksonen R, Lambrechts D, Leander K, Lettre G, Li M, Lieb W, Linsel-Nitschke P, Loley C, Lotery AJ, Mannucci PM, Maouche S, Martinelli N, McKeown PP, Meisinger C, Meitinger T, Melander O, Merlini PA, Mooser V, Morgan T, Mühleisen TW, Muhlestein JB, Münzel T, Musunuru K, Nahrstaedt J, Nelson CP, Nöthen MM, Olivieri O, Patel RS, Patterson CC, Peters A, Peyvandi F, Qu L, Quyyumi AA, Rader DJ, Rallidis LS, Rice C, Rosendaal FR, Rubin D, Salomaa V, Sampietro ML, Sandhu MS, Schadt E, Schäfer A, Schillert A, Schreiber S, Schrezenmeir J, Schwartz SM, Siscovick DS, Sivananthan M, Sivapalaratnam S, Smith A, Smith TB, Snoep JD, Soranzo N, Spertus JA, Stark K, Stirrups K, Stoll M, Tang WHW, Tennstedt S, Thorleifsson G, Thorleifsson G, Tomaszewski M, Uitterlinden AG, van Rij AM, Voight BF, Wareham NJ, Wells GA, Wichmann HE, Wild PS, Willenborg C, Wittman JCM, Wright BJ, Ye S, Zeller T, Ziegler A, Cambien F, Goodall AH, Cupples LA, Quertermous T, März W, Hengstenberg C, Blankenberg S, Ouwehand WH, Hall AS, Deloukas P, Thompson JR, Stefansson K, Roberts R, Thorsteinsdottir U, O'Donnell CJ, McPherson R, Erdmann J, Samani NJ, for the CC (2011) Large-scale association analyses identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nature genetics* 43:333-338.
- Seddon M, Melikian N, Dworakowski R, Shabeeh H, Jiang B, Byrne J, Casadei B, Chowienzyk P, Shah AM (2009) Effects of Neuronal Nitric Oxide Synthase on Human Coronary Artery Diameter and Blood Flow In Vivo. *Circulation* 119:2656-2662.
- Segura-Puimedon M, Mergia E, Al-Hasani J, Aherrahrou R, Stoelting S, Kremer F, Freyer J, Koesling D, Erdmann J, Schunkert H, de Wit C, Aherrahrou Z (2016) Proatherosclerotic Effect of the  $\alpha 1$ -Subunit of Soluble Guanylyl Cyclase by Promoting Smooth Muscle Phenotypic Switching. *The American Journal of Pathology* 186:2220-2231.
- Seltzer CC (1989) Framingham study data and established wisdom about cigarette smoking and coronary heart disease. *Journal of Clinical Epidemiology* 42:743-750.

- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ (1995) Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine* 333:1301-1308.
- Shields DC, Fitzgerald AP, O'Neill PA, Muckian C, Kenny D, Moran B, Cannon CP, Byrne CE, Fitzgerald DJ (2002) The contribution of genetic factors to thrombotic and bleeding outcomes in coronary patients randomised to IIb/IIIa antagonists. *The Pharmacogenomics Journal* 2:182.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP (2009) Association of cytochrome p450 2c19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 302:849-857.
- Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schömig A, von Beckerath N, Kastrati A (2010a) Cytochrome 2C19\*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. *Circulation* 121:512-518.
- Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, SchÖMig A, Von Beckerath N, Kastrati A (2010b) Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8:250-256.
- Siffert W, Roskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wichmann H-E, Jakobs KH (1998) Association of a human G-protein  $\beta$ 3 subunit variant with hypertension. *Nature genetics* 18:45-48.
- Siller-Matula JM, Akca B, Neunteufl T, Maurer G, Lang IM, Kreiner G, Berger R, Delle-Karth G (2016) Inter-patient variability of platelet reactivity in patients treated with prasugrel and ticagrelor. *Platelets* 27:373-377.
- Sionova M, Blasko P, Jirous S, Vindis D, Rokyta R, Motovska Z (2017) Association of polymorphisms of platelet receptors GPIa (807C> T), GPVI (13254T> C), and P2Y12 (34C> T and H1/H2 haplotype) with increased risk of periprocedural bleeding in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej= Advances in Interventional Cardiology* 13:202.
- Smith S, Judge H, Peters G, Armstrong M, Dupont A, Gaussem P, Storey R (2005) PAR-1 genotype influences platelet aggregation and procoagulant responses in patients with coronary artery disease prior to and during clopidogrel therapy. *Platelets* 16:340-345.
- Spertus JA, Decker C, Gialde E, Jones PG, McNulty EJ, Bach R, Chhatriwalla AK (2015) Precision medicine to improve use of bleeding avoidance strategies and reduce bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: prospective cohort study before and after implementation of personalized bleeding risks. *The BMJ* 350:h1302.
- Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG (2006) Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement. *Circulation* 113:2803-2809.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD (1993) Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: Us population data. *Archives of Internal Medicine* 153:598-615.
- Statistisches Bundesamt D (2015) Die häufigsten Todesursachen insgesamt. vol. 2017: destatis.de.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR,

- Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht H-J, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM (2006) Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 355:2203-2216.
- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R (2008) Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 358:2218-2230.
- Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon CP, Becker RC, Wallentin L (2010) Inhibitory Effects of Ticagrelor Compared With Clopidogrel on Platelet Function in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET Substudy. *Journal of the American College of Cardiology* 56:1456-1462.
- 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 P2Y<sub>12</sub> Receptor Antagonist, Compared With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 50:1852-1856.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV, Jr., Peterson ED, Alexander KP (2009) Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 119:1873-1882.
- Sun T, Hu J, Yin Z, Xu Z, Zhang L, Fan L, Zhuo Y, Wang C (2017) Low serum paraoxonase1 activity levels predict coronary artery disease severity. *Oncotarget* 8:19443-19454.
- Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, Fusaro M, Schneider S, Schulz S, Ibrahim T, Ott I, Massberg S, Laugwitz KL, Kastrati A (2013) Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovascular interventions* 6:1267-1274.
- Tang X-F, Han Y-L, Zhang J-H, Wang J, Yao Y, He C, Xu B, Gao Z, Qiao S-B, Chen J, Wu Y, Chen J-L, Gao R-L, Yang Y-J, Yuan J-Q (2016) CYP2C19 genotyping combined with on-clopidogrel platelet reactivity in predicting major adverse cardiovascular events in Chinese patients with percutaneous coronary intervention. *Thrombosis Research* 147:108-114.
- Tang X-F, Wang J, Zhang J-H, Meng X-M, Xu B, Qiao S-B, Wu Y-J, Chen J, Wu Y, Chen J-L (2013) Effect of the CYP2C19\* 2 and\* 3 genotypes, ABCB1 C3435T and PON1 Q192R alleles on the pharmacodynamics and adverse clinical events of clopidogrel in Chinese people after percutaneous coronary intervention. *European journal of clinical pharmacology* 69:1103-1112.
- Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, Kastrati A, Schömig A, Schömig E (2006) Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 80:486-501.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD (2012) Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 126:2020-2035.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van Der Wall EE, Bassand J-P, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW,

- Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J-L, Pais P, Mendis S, Zhu J-R, Wallentin LC, Fernández-Avilés F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki L-M, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Sechtem U, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhilb S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N (2007) Universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 28:2525-2538.
- Tricoci P, Chen E, Neely ML, Warner A, Wong PH, Sinnaeve P, Wallentin L, Jennings LK, Storey RF, Aylward PE, White HD, Van de Werf F, Armstrong PW, Held C, Valgimigli M, Harrington RA, Strony J, Mahaffey KW, Moliterno DJ (2013) CYP2C19 Polymorphism and PON-1 Activity in NSTEMI ACS: Vorapaxar Effect in Relation to Clopidogrel Metabolism in the TRACER Trial. *Circulation* 128:A17658-A17658.
- Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LHK, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW (2012) Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 366:20-33.
- Tricoci P, Neely M, Whitley M, Edelstein L, Simon LM, Shaw C, Moliterno DJ, Armstrong PW, White HD, Van de Werf F, Jennings LK, Wallentin L, Harrington RA, Mahaffey KW, Bray PF (2017) Genetic variability in PAR4 platelet response in relation to bleeding and ischemic outcomes: a genetic substudy of the TRACER trial. *European heart journal* 38:ehx504.3111-ehx3504.3111.
- Tsimikas S, Duff GW, Berger PB, Rogus J, Huttner K, Clopton P, Brilakis E, Kornman KS, Witztum JL (2014) Pro-Inflammatory Interleukin-1 Genotypes Potentiate the Risk of Coronary Artery Disease and Cardiovascular Events Mediated by Oxidized Phospholipids and Lipoprotein(a). *Journal of the American College of Cardiology* 63:1724-1734.
- Tsou CY, Chen CY, Zhao JF, Su KH, Lee HT, Lin SJ, Shyue SK, Hsiao SH, Lee TS (2014) Activation of soluble guanylyl cyclase prevents foam cell formation and atherosclerosis. *Acta Physiologica* 210:799-810.
- Ursell PC, Mayes M (1993) The majority of nitric oxide synthase in pig heart is vascular and not neural. *Cardiovascular Research* 27:1920-1924.
- Varenhorst C, Eriksson N, Johansson Å, Barratt BJ, Hagström E, Åkerblom A, Syvänen A-C, Becker RC, James SK, Katus HA, Husted S, Steg PG, Siegbahn A, Voora D, Teng R, Storey RF, Wallentin L (2015) Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *European heart journal* 36:1901-1912.
- Varenhorst C, James S, Erlinge D, Brandt JT, Braun OÖ, Man M, Siegbahn A, Walker J, Wallentin L, Winters KJ, Close SL (2009a) Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel

- but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *European heart journal* 30:1744-1752.
- Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OÖ, Brandt JT, Winters KJ, Jakubowski JA, Olofsson S, Wallentin L, Siegbahn A (2009b) Assessment of P2Y12 inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y12 in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. *American Heart Journal* 157:562.e561-562.e569.
- Vishal G. Patel M, Tesfaldet T. Michael, MD, MPH1, Owen Mogabgab, MD1, Eric Fuh, MD1, Avantika Banerjee, MD, Kimberly M. Brayton, MD, JD2, Daisha J. Cipher, PhD3, Shuaib M. Abdullah, MD1, Emmanouil S. Brilakis, MD, PhD (2014) Clinical, Angiographic, and Procedural Predictors of Periprocedural Complications During Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiology* 26(23):100-105.
- von Beckerath N, Schusterschitz Y, Koch W, Grießer K, Mehilli J, Gorchakova O, Schömig A, Kastrati A (2003) G protein beta 3 subunit 825T allele carriage and risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 167:135-139.
- Waldman SA, Murad F (1987) Cyclic GMP synthesis and function. *Pharmacological Reviews* 39:163-196.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA (2009) Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 361:1045-1057.
- Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, Husted S, Katus H, Steg PG, Shah SH, Becker RC (2010) Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *The Lancet* 376:1320-1328.
- Wallentin L, Swahn E, F Kontny, S Husted, B Lagerqvist, E Ståhle, Nielsen J-D, M Dellborg, O Geiran, P Grande JH, J Kyst-Madsen, J-E Nordrehaug, U Näslund, H Pilegaard, A Rollag, T Toftgaard Nielsen, H Saetre, Agneta Siegbahn, H Öhlin, B lagerqvist, M Arbeus, H Bylund, L Ekström, P Eriksson, O Geiran, A Holmgren, T Kellerth, J Kyst-Madsen, D Lindblom, B Lindvall, J Nordrehaug, H Pilegaard, K Rådegran, I Sjögren, G Stenport, E Ståhl, B Svane, R Svedjeholm, T Toftgaard-Nielsen, S Y-Hassan, U Näslund, Umeå (chairman); S Persson, Malmö; K-A Jacobsson, Umeå; K Thygesen, Aarhus; G von der Lippe, D Julian, London (chairman); M Bertrand, Lille; H Wedel, Göteborg, B Andrén, E Diderholm, G Frostfeldt, T Jernberg, Uppsala, M Dellborg, P Abrahamsson, Göteborg; B Lindahl, T Jernberg, A Siegbahn, P Venge, E Swahn, M Janzon, E Logander, Linköping; E Svensson, G Lindström, G Ålsjö, M Gulin, G Setterberg, Stockholm; L Wikström, Stockholm; I M-Andersen, Copenhagen; T Seim, Oslo., S Bandh, A Fröjd, M Rolandsson. Linköping: E Swahn, M Janzon, N-E Nielsen, E Logander. Uppsala: E Diderholm, T Jernberg, G Frostfeldt, B Lindahl, G Lindström, E Svensson, G Ålsjö. Falun: G Ahlberg, H Saetre, E Pihl. Jönköping: J-E Karlsson, C Ambrée. Skövde: B-E Kristensson, B Norell. Lund: H Öhlin, G Dahl. Stockholm: J Hulting, G Wedeen. Eksjö: J O Magnusson, S Ekdahl, Y Pantzaar. Kalmar: F Landgren, B Holmgren, S Rydén, E Bjurling. Göteborg: M Dellborg, P Abrahamsson, A-M Svensson, T Wolmeryd. Umeå: U Näslund, C Sundholm. Västermik: B Sinnerstad, C Johansson. Oslo: A Nesvold. Herning: D Dalsgaard. Motala: P Ahlström, S-B Gustafsson. Norrköping: S-Å Falk, B-M Ljungman. Oskarshamn: J Perk, B



- Lennartsson. Lidköping: M Peterson, K Fabiansson. Mölndal: M Risenfors, J Moodh. Eskilstuna: S Y-Hassan, A Stjerna, M Johansson, Värnamo: S Thorsén, K Ekberg. Randers: A Thomassen. Århus C: S Husted. Köping: P Nicol, G-B Eriksson. Gävle-Sandviken: G Gustafsson, E Sjölund. Stavanger: L Woie: Karlstad: C Åbjörn, K Pollack. Holstebro: H Ulriksen. Bergen: R Fanebust, T Hovstad. Östersund: O Lövheim, K Tverfjell. Nordbyhagen: A Rollag. Horsens: E Vigholt. Fagersta: H Nilsson, H Hagman. Arendal: T Gundersen. Mora: I Nyman, B Fjelstad, S Östberg. Ljungby: P-Å Johansson, K Svensson. Stockholm: P Tomvall, K Höglund. Danderyd: T Kahan, A Broman. Bollnäs: E Hammarström, L Carling, L Åström, B Albertsson. Ludvika: A Hedman, J-E Frisell, M Sandström. Piteå: A Zingmark, G Lundström. Skien: D Torvik. Hamar: J Haerem. Fredriksberg: P Hildebrandt. Hvidovre: G B Jensen. Skellefteå: K Boman, A Åström. Århus N: T Nielsen. Örebro: B Rytberg, K Björkman-Thofeldt. Fredrikstad: O Brubakk, T Holm. Köpenhamn NV: J F Hansen. Elverum: T Indrebø. Köpenhamn Ö: P Grande. Köpenhamn S: H Nielsen. Gävle-Sandviken: H Brodersson, L Svennberg, M von Holst. Silkeborg: F Rømer. Halden: N T Granfeldt. Skene: B Bartholdson, , Andersson A (1999) Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *The Lancet* 354:708-715.
- Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, Sugidachi A, Winters KJ, Siegbahn A (2008) Prasugrel achieves greater and faster P2Y<sub>12</sub>receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *European heart journal* 29:21-30.
- Warner TD, Mitchell JA, Sheng H, Murad F (1994) Effects of Cyclic GMP on Smooth Muscle Relaxation. *Advances in Pharmacology* 26:171-194.
- Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, Stitzel NO, Masca NG, Jansen H, Kanoni S, Nelson CP, Ferrario PG, König IR, Eicher JD, Johnson AD, Hamby SE, Betsholtz C, Ruusalepp A, Franzen O, Schadt EE, Björkegren JL, Weeke PE, Auer PL, Schick UM, Lu Y, Zhang H, Dube MP, Goel A, Farrall M, Peloso GM, Won HH, Do R, van Iperen E, Kruppa J, Mahajan A, Scott RA, Willenborg C, Braund PS, van Capelleveen JC, Doney AS, Donnelly LA, Asselta R, Merlini PA, Duga S, Marziliano N, Denny JC, Shaffer C, El-Mokhtari NE, Franke A, Heilmann S, Hengstenberg C, Hoffmann P, Holmen OL, Hveem K, Jansson JH, Jockel KH, Kessler T, Kriebel J, Laugwitz KL, Marouli E, Martinelli N, McCarthy MI, Van Zuydam NR, Meisinger C, Esko T, Mihailov E, Escher SA, Alver M, Moebus S, Morris AD, Virtamo J, Nikpay M, Olivieri O, Provost S, AlQarawi A, Robertson NR, Akinsansya KO, Reilly DF, Vogt TF, Yin W, Asselbergs FW, Kooperberg C, Jackson RD, Stahl E, Muller-Nurasyid M, Strauch K, Varga TV, Waldenberger M, Wellcome Trust Case Control C, Zeng L, Chowdhury R, Salomaa V, Ford I, Jukema JW, Amouyel P, Kontto J, Investigators M, Nordestgaard BG, Ferrieres J, Saleheen D, Sattar N, Surendran P, Wagner A, Young R, Howson JM, Butterworth AS, Danesh J, Ardissino D, Bottinger EP, Erbel R, Franks PW, Girelli D, Hall AS, Hovingh GK, Kastrati A, Lieb W, Meitinger T, Kraus WE, Shah SH, McPherson R, Orho-Melander M, Melander O, Metspalu A, Palmer CN, Peters A, Rader DJ, Reilly MP, Loos RJ, Reiner AP, Roden DM, Tardif JC, Thompson JR, Wareham NJ, Watkins H, Willer CJ, Samani NJ, Schunkert H, Deloukas P, Kathiresan S, Myocardial Infarction G, Investigators CAEC (2017) Systematic Evaluation of Pleiotropy

- Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 69:823-836.
- Wessler JD, Genereux P, Mehran R, Ayele GM, Brener SJ, McEntegart M, Ben-Yehuda O, Stone GW, Kirtane AJ (2016) Which Intraprocedural Thrombotic Events Impact Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes?: A Pooled Analysis of the HORIZONS-AMI and ACUITY Trials. *JACC Cardiovascular interventions* 9:331-337.
- Widimský P, Motovská Z, Šimek S, Kala P, Pudil R, Holm F, Petr R, Bílková D, Skalická H, Kuchynka P, Poloczek M, Miklík R, Malý M, Aschermann M, on behalf of the P-tI (2008) Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients >6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *European heart journal* 29:1495-1503.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A (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). *European heart journal* 35:2541-2619.
- Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM (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.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM (2007) Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 357:2001-2015.
- Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E (2007) Prasugrel Compared With High Loading- and Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial 116:2923-2932.
- Wobst J, von Ameln S, Wolf B, Wierer M, Dang TA, Sager HB, Tennstedt S, Hengstenberg C, Koesling D, Friebe A, Braun SL, Erdmann J, Schunkert H, Kessler T (2016) Stimulators of the soluble guanylyl cyclase: promising functional insights from rare coding atherosclerosis-related GUCY1A3 variants. *Basic Research in Cardiology* 111:51.
- Wu Z, Lou Y, Lu L, Liu Y, Chen Q, Chen X, Jin W (2014) Heterogeneous effect of two selectin gene polymorphisms on coronary artery disease risk: a meta-analysis. *PloS one* 9:e88152.
- Xu J, Tang X, Song Y, Xu N, Yao Y, Wu Y, Zhang J, Gao Z, Chen J, Gao R (2017) Impact of CYP2C19 genotypes on antiplatelet therapy among Chinese patients

- with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* 45:116.
- Yagmur E, Weiskirchen R, Schedel A, Bugert P (2013) PTGS1 compound heterozygosity impairs gene expression and platelet aggregation and is associated with severe bleeding complications. *Thrombosis and haemostasis* 110:1083.
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand S-LT, Gershlick AH, Cohen DJ, Spertus JA, Steg PG, Cutlip DE, Rinaldi MJ, Camenzind E, Wijns W, Apruzzese PK, Song Y, Massaro JM, Mauri L (2016) Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond One Year after Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis from the Randomized Dual Antiplatelet Therapy Study. *JAMA* 315:1735-1749.
- Yi X, Cheng W, Lin J, Zhou Q, Wang C (2016) Interaction between COX-1 and COX-2 Variants Associated with Aspirin Resistance in Chinese Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 25:2136-2144.
- Zhai Y, He H, Ma X, Xie J, Meng T, Dong Y, Lu J (2017) Meta-analysis of effects of ABCB1 polymorphisms on clopidogrel response among patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1-12.
- Zhang J-H, Tang X-F, Zhang Y, Wang J, Yao Y, Ma Y-L, Xu B, Gao R-L, Gao Z, Chen J, Song L, Wu Y, Meng X-M, Yuan J-Q (2014) Relationship Between ABCB1 Polymorphisms, Thromboelastography and Risk of Bleeding Events in Clopidogrel-Treated Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Thrombosis Research* 134:970-975.
- Zhang J, Yang X (2017) Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 96:e7204.
- Zhong WP, Wu H, Chen JY, Li XX, Lin HM, Zhang B, Zhang ZW, Ma DL, Sun S, Li HP, Mai LP, He GD, Wang XP, Lei HP, Zhou HK, Tang L, Liu SW, Zhong SL (2017) Genomewide Association Study Identifies Novel Genetic Loci That Modify Antiplatelet Effects and Pharmacokinetics of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 101:791-802.

**Wissenschaftliche Publikation**

Kessler T., Wolf B., Eriksson N., Kofink D., Mahmoodi BK., Rai H., Tragante V., Åkerblom A., Becker RC., Bernlochner I., Bopp R., James S., Katus HA., Mayer K., Munz M., Nordio F., O'Donoghue ML., Sager HB., Sibbing D., **Solakov L.**, Storey RF., Wobst J., Asselbergs FW., Byrne RA., Erdmann J., Koenig W., Laugwitz KL., Ten Berg JM., Wallentin L., Kastrati A., Schunkert H. (2019) Association of the coronary artery disease risk gene GUCY1A3 with ischaemic events after coronary intervention. *Cardiovascular Research* 115(10):1512-1518

## Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Schunkert, dem Klinikdirektor der Erwachsenenkardiologie am Deutschen Herzzentrum München, in dessen Klinik und Arbeitsräumen ich die Möglichkeit hatte, meine Dissertation anzufertigen. Zudem möchte ich ihm für die Betreuung und Überlassung dieses hoch interessanten Themas herzlich danken. Ohne seine Erfahrung und Organisation aller für eine Dissertation relevanten Komponenten, wäre die Durchführung und Umsetzung einer solchen Arbeit nie möglich gewesen. Durch die klaren Vorgaben und Strukturen, sowie professionelle Handhabung auftretender Probleme, fühlte ich mich zu jeder Zeit sehr gut betreut.

Ich danke meinem Mentor Herrn Dr. med. Thorsten Keßler für seine wegweisende und wertvolle Unterstützung in diversen Bereichen dieser Arbeit, welche wesentlich zum Gelingen der Dissertation beigetragen hat. Besonders hervorheben möchte ich die professionelle Einführung und Auseinandersetzung mit der Statistik dieser Dissertation.

Für seine unermüdliche Hilfe und sein großes Engagement möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Dr. med. univ. Moritz von Scheidt bedanken. Er war mein Ansprechpartner in jeder Situation. Zudem erhielt ich durch ihn viele Anregungen, ohne die meine Doktorarbeit nicht dieses Niveau, auf dem sie sich letztendlich befindet, hätte erreichen können.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, mit deren Hilfe ich mein Medizinstudium absolviert habe und die mich auf dem Weg bis hin zum Abschluss meiner Dissertation immer begleitet und unterstützt hat.