



**Ischämierisiko nach perkutaner Koronarintervention
(PCI) in Abhängigkeit des *GUCY1A3*-Genotyps:
Metaanalyse von Daten der ISAR-ASPI-Studie, der
PLATO-Studie und der Utrecht Coronary Biobank
(UCORBIO)**

Roman Bopp

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

Vorsitzende/-r: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfende/-r der Dissertation: 1: Prof. Dr. Heribert Schunkert
2: Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 27.09.2021 bei der
Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am
12.04.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Die koronare Herzkrankheit	7
1.1.1 Epidemiologie	7
1.1.2 Definitionen und Einteilung	7
1.1.3 Ätiologie	7
1.1.4 Klinik und Diagnostik	9
1.2 Therapie der KHK	10
1.2.1 Die PCI: Durchführung	11
1.2.2 Die PCI: Stenttypen	11
1.2.3 Intraprozedurale Komplikationen	13
1.2.4 Postprozedurale Therapie und Komplikationen	13
1.3 Genetische Ursachen der KHK	17
1.3.1 Das <i>GUCY1A3</i> -Gen	18
2. Fragestellung	20
3. Methodik	21
3.1 ISAR-ASPI Studie	21
3.2 PLATO-Studie	21
3.3 UCORBIO-Studie	22
3.4 Studienpopulation und Genotypisierung	22
3.5 Klinische Endpunkte	23
3.6 Schätzung des Stichprobenumfangs	24
3.7 Statistische Analyse	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Eigenschaften der Studienpopulation und Genotypisierung	26
4.2 <i>GUCY1A3</i> -Genotyp und ischämische Ereignisse nach PCI	29
5. Diskussion	34
5.1 Der cGMP-Signalweg	34
5.2 Non-Compliance oder erklärbarer biochemischer Prozess?	37
5.3. Methodische Limitationen	38
5.4 Vergleichbarkeit und Einfluss der Studiensubgruppen	38
5.5 Der Clopidogrel-Stoffwechsel und das CYP2C19-Gen	39
5.6 Der individualisierte Ansatz in der Clopidogreltherapie	40

5.7 Klinische Einflussfaktoren	42
5.8 Ausweitung der Erkenntnisse auf die neuen ADP-Rezeptorantagonisten?	43
5.9 Individualisierte Konzepte – ein Ausblick.....	45
6. Zusammenfassung	48
7. Literaturverzeichnis	51
8. Danksagung	57

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AU	Aggregation units
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare-Metal-Stent
BVS	Bioresorbable Vascular Scaffolds
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
cGMP	Zyklisches Guanosin-3',5'-monophosphat
CI	Konfidenzintervall
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
DAPT	Dual-anti-platelet-therapy
DES	Drug-Eluting-Stent
ESC	European Society of Cardiology
GGTx	Genotype-Guided-Therapy
GPI	Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HAPR	High on-Aspirin-platelet-reactivity
HCPR	High on-Clopidogrel-platelet-reactivity
HR	Hazard ratio
HTPR	High on-treatment-platelet-reactivity
IRAQ	das Inositol-1,4,5-trisphosphat Rezeptor-assoziierte cGMP Kinase Substrat
ISAR-ASPI	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-ASpirin and Platelet Inhibition
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low density lipoprotein
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events
MONICA	MONitoring CARdiovascular disease
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	non ST-segment-elevation myocardial infarction
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcome
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RR	Relatives Risiko
sGC	Soluble Guanylatcyclase
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
STEMI	ST-segment-elevation myocardial infarction
ST(s)	Stentthrombose(n)
TAILOR-PCI	The Tailored Antiplatelet Initiation to Lessen Outcomes Due to Decreased Clopidogrel Response After Percutaneous Coronary Intervention
TIA	Transitorische ischämische Attacke

TRITON-TIMI	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction
VASP	Vasodilatator stimuliertes Phosphoprotein

Abbildungsverzeichnis

- **Abbildung 1:** Assoziation der Hauptrisikovariante rs7692387 des *GUCY1A3*-Gens mit dem klinischen Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder ST.
- **Abbildung 2:** Assoziation der Hauptrisikovariante rs7692387 des *GUCY1A3*-Gens mit klinischen Endpunkten: A=Tod jeglicher Ursache oder ST; B=definitive oder wahrscheinliche ST; C=Tod jeglicher Ursache; D=Tod jeglicher Ursache oder Myokardinfarkt.
- **Abbildung 3:** Der cGMP-Signalweg und seine Beeinflussung durch Arachidonsäure.

Tabellenverzeichnis

- **Tabelle 1:** Hauptrisikofaktoren der KHK.
- **Tabelle 2:** Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen aus der ISAR-ASPI, der PLATO sowie der UCORBIO-Substudie
- **Tabelle 3:** Anzahl an Ereignissen pro Endpunkt innerhalb von 30 Tagen in den analysierten Substudien.
- **Tabelle 4:** Häufigkeiten der *GUCY1A3*-Risikovariante rs7692387 in den Substudien.
- **Tabelle 5:** Adjustierte Hazard ratios: adjustiert für Alter und Geschlecht, sowie adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Raucher-Status, medizinische Vorgeschichte und finale Diagnose beim Index-Ereignis. Aus Kessler, *Cardiovasc Res*, 2019.
-

1. Einleitung

1.1 Die koronare Herzkrankheit

1.1.1 Epidemiologie

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind, mit einem Anteil von 39% (2015), die häufigste Todesursache in Deutschland (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017). Die häufigsten Formen sind dabei die chronisch ischämische Herzkrankheit (KHK) und der akute Myokardinfarkt. Mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 9,3% in der Altersgruppe von 40-79 Jahren gehört die KHK zu den wichtigsten Volkskrankheiten. Dabei liegt die Lebenszeitprävalenz des Herzinfarkts bei 4,7% und der KHK (exklusive Herzinfarkt) bei 8,0% (Gößwald et al., 2013). Ein Großteil der Allgemeinbevölkerung in Deutschland entwickelt im Laufe des Lebens atherosklerotische Veränderungen, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind. Neben dem Geschlecht spielen weitere Faktoren wie Alter und sozioökonomischer Status eine Rolle (Tunstall-Pedoe, 1988).

1.1.2 Definitionen und Einteilung

Die KHK entspricht der Manifestation von Arteriosklerose in den Koronararterien. Pathophysiologisch führt die Verengung des Lumens zu einer Minderperfusion des Myokards und damit zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf der Kardiomyozyten. Klinisch ist eine Einteilung in asymptomatische KHK und symptomatische KHK üblich. Zu letzterer zählen vorrangig die stabile Angina pectoris und das akute Koronarsyndrom (ACS). Das ACS wiederum wird unterteilt in die instabile Angina pectoris ohne Anstieg des Herzmuskelenzyms Troponin, den Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) mit Troponinanstieg und den ST-Streckenhebungsinfarkt ebenfalls mit Troponinanstieg und persistierenden ST-Streckenhebungen im EKG (Thygesen, 2012).

1.1.3 Ätiologie

Es existieren unterschiedliche etablierte Risikofaktoren für die Entstehung der KHK. Wesentlich beigetragen zur Aufklärung dieser Risikofaktoren hat die MONICA-Studie der WHO, die als eine der größten Kohortenstudien weltweit im Beobachtungszeitraum

von 1976-2002 mehr als zehn Millionen Patienten erfasste. Die Hauptrisikofaktoren sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Hauptrisikofaktoren der KHK.

Alter	Männer≥45 Jahre; Frauen≥55 Jahre
Arterielle Hypertonie	Sowohl diastolische als auch systolische Hypertonie. Die KHK-Mortalität entwickelt sich proportional zur Höhe der arteriellen Blutdruckwerte.
Dyslipidämie	LDL-Cholesterinerhöhung und Hypertriglyceridämie.
Diabetes mellitus	Arteriosklerotisch bedingte Erkrankungen stellen mit Abstand (80%) die häufigste Todesursache bei Diabetikern dar.
Adipositas	BMI>30kg/m ²
Familiäre Disposition	Kardiovaskuläre Ereignisse bei Familienangehörigen 1. Grades vor dem 55.(♂)/65.(♀) Lebensjahr.
Nikotinabusus	Der Konsum von zehn Zigaretten täglich erhöht die kardiovaskuläre Mortalität um ca. 20% bei Männern und um ca. 30% bei Frauen.
Kardiovaskuläre Grunderkrankung	

Weitere anerkannte Risikofaktoren sind ein hoher Homozystein- und Fibrinogenspiegel, erhöhte Lipoprotein a-Serumkonzentration sowie eine Hyperphosphatämie. Eine Besonderheit die den negativen Effekt des Cholesterins eindrücklich verdeutlicht ist die familiäre Hypercholesterinämie. Hierbei kommt es zu einem LDL-Rezeptordefekt, der eine starke Erhöhung des LDL-Cholesterins zur Folge hat, was wiederum das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen massiv erhöht. Bei

homozygoten Risikoallelträgern kann es bereits in der Jugend zum Myokardinfarkt kommen.

Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, der sowohl genetische als auch lebensstilassoziierte Ursachen zugrunde liegen. Die Pathogenese wird derzeit noch nicht vollständig verstanden. Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der Intima. Am Anfang steht eine chronische Belastung des Gefäßendothels, zum Beispiel durch arterielle Hypertonie. Diese führt zu einer erhöhten endothelialen Permeabilität, was die Einwanderung von Entzündungszellen erleichtert. Eine Hypercholesterinämie mit Erhöhung des LDL-Spiegels führt zur Ablagerung von LDL-Partikeln in die geschädigte Gefäßwand, wo diese durch freie Radikale oxidiert werden. Rauchen erhöht hierbei den oxidativen Stress. Oxidiertes LDL induziert an den Endothelzellen die Expression von Adhäsionsfaktoren für Mono- und Lymphozyten. Dies begünstigt die Infiltration dieser am Immunsystem beteiligten Zelltypen. Makrophagen phagozytieren anschließend oxidiertes LDL. Es entstehen sogenannte Schaumzellen, deren Anhäufung zu teils schon makroskopisch sichtbaren Lipidflecken, sogenannten „fatty streaks“, führt. Lymphozyten verursachen eine Entzündung der Gefäßwand, wodurch glatte Muskelzellen proliferieren, in die Intima einwandern und dort vermehrt Kollagen bilden. Es kommt zur Plaqueentstehung. In der Folge fördern weitere Prozesse Wachstum und Komposition der Plaque: Makrophagen sterben ab, wodurch das Cholesterin extrazellulär abgelagert wird und Intimafissuren führen zur Freilegung von thrombogenem Kollagen. Dies begünstigt das Anlagern von Thrombozyten und kann bis zum vollständigen thrombotischen Verschluss führen. Folgen der atheromatösen Plaqueentstehung sind einerseits die Ausbildung von Stenosen der Gefäße (z.B. KHK) und andererseits die spontane Plaqueruptur mit akutem Verschluss eines Gefäßes (z.B. Myokardinfarkt) (Singh et al., 2002).

1.1.4 Klinik und Diagnostik

Initial macht sich eine KHK häufig bei körperlicher Belastung, in Form einer Angina pectoris (AP) mit retrosternalem Druck oder ausstrahlenden Schmerzen in der Brust bemerkbar. In einigen Fällen erstmanifestiert sich die KHK direkt als hoch akutes Krankheitsbild in Form eines ACS oder plötzlichen Herztodes, ohne dass eine chronische Belastungsangina vorausging bzw. diese aufgrund unbewusster körperlicher Schonung nicht bemerkt wurde. Ähnlich dem klinischen Erscheinungsbild

zeigen sich auch pathologische elektrokardiographische Veränderungen meist erst bei Belastung. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer KHK wird gemäß den aktuell gültigen Leitlinien (Bundesärztekammer (BÄK), 2019) zunächst eine nicht-invasive Bildgebung durchgeführt. Weitere nicht-invasive Untersuchungen, die Hinweise auf das Vorliegen einer KHK liefern können, sind zum Beispiel das Belastungs- und Langzeit-EKG, die transthorakale (Stress-) Echokardiographie und das Koronar-CT. Ergeben die nicht-invasiven Untersuchungen einen pathologischen Befund oder persistiert die Angina-Symptomatik auch unter leitliniengerechter Therapie (Lifestyle-Änderung, optimale Blutdruck-, Blutzucker- und Cholesterineinstellung sowie Thrombozytenaggregationshemmung), sollte eine invasive Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung erfolgen. Hierbei kann in gleicher Sitzung auch therapeutisch mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) und Stenting interveniert werden.

1.2 Therapie der KHK

Eine wichtige Maßnahme sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie der KHK sind Lifestyle-Änderungen wie regelmäßiger Ausdauersport, Nikotin- und Alkoholverzicht sowie eine gesunde Ernährungsweise. Neben diesen Verhaltensgrundsätzen ist eine optimale Einstellung von Blutdruck, Blutzucker und Cholesterinspiegel sowie eine Thrombozytenaggregationshemmung von großer Bedeutung. Drei Medikamentengruppen haben in großen klinischen Studien eine signifikante Verbesserung der Prognose gezeigt: Die ESC-Leitlinie empfiehlt die tägliche Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers (Aspirin 100 mg) bei Vorliegen einer KHK. Darüber hinaus sollten alle Patienten mit KHK, unabhängig vom Ausgangswert der Blutfette, mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) behandelt werden, da für sie eine Reduktion der kardialen Morbidität und Sterblichkeit gezeigt werden konnte (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1, 1994). Zur Blutdrucksenkung bzw. bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz sollten Betarezeptorblocker, ACE-Hemmer oder Angiotensin-I-Blocker eingesetzt werden. Zur akuten Verbesserung der klinischen Beschwerden einer Angina pectoris werden zusätzlich schnell wirkende Nitrate eingesetzt. Dies ist jedoch nicht mit einer Prognoseverbesserung assoziiert. (vgl. Nationale Versorgungsleitlinie; Chronische KHK, 4.Auflage, 2016). Sollte die Symptomatik trotz leitliniengerechter

medikamentöser Therapie persistieren, kommen, bei bestehenden durchblutungslimitierenden Koronarstenosen, als weitere Therapiemöglichkeiten die Bypass-Chirurgie und die perkutane koronare Intervention (PCI) in Frage. Die operative Versorgung mittels Bypass-graft wird dabei vor allem bei Hauptstammstenose der linken Koronararterie sowie bei schwerer 3-Gefäß-KHK favorisiert, stets in Abhängigkeit des individuellen Risikoprofils. Da in dieser Arbeit die Behandlung mittels PCI im Fokus steht soll diese nun näher beleuchtet werden.

1.2.1 Die PCI: Durchführung

Die PCI mit der Implantation von Stents ist die Therapie der Wahl bei ACS und kommt auch bei symptomatischer chronischer KHK zum Einsatz. Jedes Jahr werden in Deutschland ca. 365.000 PCIs durchgeführt-Tendenz steigend (Bundesgesundheitsurvey, 2015). Es gibt zwei favorisierte Zugangswege für die PCI. Einerseits die Arteria radialis am Unterarm und andererseits die Arteria femoralis in der Leiste. Diese werden zu Beginn nach sterilem Abdecken des Arbeitsfeldes mittels Seldinger-Technik punktiert, ein Führungsdraht wird eingeführt, und über diesen kann anschließend der eigentliche Katheter bis zum Herzen vorgeschoben werden. Mittels Kontrastmittel und unter Röntgendurchleuchtung können die Koronararterien und vorliegende Stenosen dargestellt werden. Eine hochgradige oder flusslimitierende Stenose wird in der Regel mittels Ballondilatation geweitet und mit einem Stent versorgt, der das Gefäß langfristig offenhalten soll.

1.2.2 Die PCI: Stenttypen

In Deutschland werden verschiedene Arten von Stents eingesetzt. Man unterscheidet zwischen Bare-Metal-Stents (BMS), Drug-Eluting-Stents (DES) und den bioresorbierbaren Stents (Scaffolds), die sich derzeit in der klinischen Erprobung befinden. Der in Deutschland mit Abstand am häufigsten verwendete Stenttyp ist der DES. Dieser ist mit antiproliferativen Immunsuppressiva (Everolimus, Sirolimus) bzw. Zytostatika (Paclitaxel) beschichtet. DES sind in Deutschland seit 2002 zugelassen. Mit der Entwicklung dieser Stents wurde auf das Problem der schnellen und häufigen Restenosierung reagiert, die man bei den unbeschichteten BMS beobachtete. Die Restenosierung resultiert aus einer Hyperplasie der Gefäßintima, die durch die Einbringung von Fremdmaterial und damit verbundenen Mikroverletzungen der

Gefäßwand provoziert wird (Kim et al., 2010). Von der kontinuierlichen Freisetzung der antiproliferativen Substanzen durch die neuen Stents konnte eine Reduktion der Restenoserate erzielt werden. Dieser Vorteil bestätigte sich in mehreren klinischen Studien. So sank die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation von 24,2% bei konventionellen BMS auf 9,4% bei einem mit Sirolimus beschichteten DES (Weisz et al., 2009).

Es existiert jedoch auch ein Nachteil, den die Hemmung der Intimahyperplasie mit sich bringt. Durch die langsamere bzw. geringere Endothelialisierung des Stents besteht eine längere Kontaktzeit des Blutes mit dem thrombogenen Material des Stents. Dies zeigte sich klinisch in vermehrt auftretenden Stentthrombosen (STs) bei der ersten Generation der DES (Camenzind et al., 2007; Tada et al., 2013) Mit der Entwicklung der zweiten Generation der DES konnte dieser Nachteil gegenüber den BMS ausgeglichen werden. Zurückgeführt wurde das auf die Verwendung dünnerer Stentstreben, die geringere Mikroverletzungen am Gefäß verursachen, besser biokompatiblen und teils biologisch abbaubaren Polymerbeschichtungen und niedrigeren Dosen an Sirolimus-ähnlichen Medikamenten (Byrne et al., 2015). Die Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied mehr im Auftreten von STs (Tada et al., 2013).

Die neueste Entwicklung auf dem Markt sind die bioresorbierbaren Stents, auch Scaffolds (bioresorbable vascular scaffolds, BVS) genannt. Die erhofften Vorteile der sich nach zwei bis drei Jahren selbstauflösenden Stents sind einleuchtend. Das thrombogene Material und der starre „Gefäßkäfig“ wird in einem Zeitraum von Monaten bis wenigen Jahren vollständig abgebaut und die ursprüngliche vasomotorische Funktion kann zurückgewonnen werden. Außerdem ermöglicht dies bei einer eventuell erforderlichen Bypass-Operation eine Anastomosierung im Bereich des Scaffolds. Allerdings bestätigten sich diese Annahmen in den ersten durchgeführten Studien nicht. Eine Metaanalyse der ersten sieben durchgeführten Studien (ABSORB II, ABSORB China, ABSORB Japan, Everbio II und TROFI II, ABSORB III, AIDA) mit insgesamt 5.468 Patienten zeigte eine Verdreifachung der Rate an STs (definitive/wahrscheinliche) des BVS nach zwei Jahren Follow-up (2,3% versus 0,7%, odds ratio: 3,35 (1,96-5,72); $p < 0,0001$). Bei fehlenden Langzeitdaten und Erfahrung mit den BVS bleibt abzuwarten ob eine Weiterentwicklung der Scaffolds und eine

verbesserte Implantationstechnik ihn zu einer sicheren Alternative zu den DES werden lässt.

1.2.3 Intraprozedurale Komplikationen

Die Rate an intraprozeduralen Komplikationen ist gering. Im Jahr 2015 trat bei 1,9% der Patienten mindestens ein intraprozedurales Ereignis auf (Deutscher Herzbericht, 2016). Typische Komplikationen sind Blutungen an der Punktionsstelle, Gefäßverletzungen, Arrhythmien, allergische Reaktionen oder Nierenschäden durch das Kontrastmittel, Thrombembolien und ein damit verbundener Myokardinfarkt, eine intraprozedurale ST, Vasospasmen, eine Perikardtampnade, Stentverlust und Tod. Die Sterblichkeit im Krankenhaus nach PCI lag 2015 bei 3,0%. Schwere klinische Ereignisse (MACCE-Rate) während des Krankenhausaufenthalts traten bei 3,8% der Patienten auf (Deutsche Herzstiftung e.V., 2016). Die MACCE-Rate (*major adverse cardiac and cerebrovascular events*) spiegelt die Häufigkeit von Myokardinfarkt, Apoplex, Tod und wiederholter Revaskularisation nach PCI wieder.

1.2.4 Postprozedurale Therapie und Komplikationen

Im Anschluss an eine solche Behandlung mit Stents sollte jeder Patient eine duale anti-thrombozytäre Therapie (DAPT) als Kombination aus Aspirin und einem ADP-Rezeptor-Antagonist wie zum Beispiel Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel für einen gewissen Zeitraum erhalten (siehe unten). Die Therapie mit Aspirin wird anschließend ein Leben lang fortgesetzt.

Aspirin ist ein häufig angewandtes Medikament mit bekanntem Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum. Es wurde bereits im Jahre 1899 das erste Mal unter diesem Namen auf dem Markt eingeführt. Lange Zeit wurde es ausschließlich als Schmerzmittel und entzündungshemmendes Medikament in einer Dosierung von 500mg eingesetzt. Für die Entdeckung des Wirkmechanismus von Aspirin wurde 1982 der Nobelpreis für Medizin verliehen. Die Erweiterung des Einsatzgebietes von Aspirin als Thrombozytenaggregationshemmer erfolgte erst 80 Jahre später, und die Findung der optimalen niedrigeren Dosierung dauerte weitere zwei Jahrzehnte (Patrono, 2006). Es gilt als das meistverwendete und damit erfolgreichste Medikament der Welt. Die Wirkweise von Aspirin erklärt sich durch die irreversible Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase-1. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine, Prostazykline und Thromboxan A₂. Über die Hemmung der

Prostaglandinsynthese wirkt Aspirin schmerzlindernd und entzündungshemmend. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation erklärt sich durch die verminderte Synthese von Thromboxan A₂ in den Blutplättchen. Da die Thrombozyten keinen Zellkern besitzen und somit keine Enzyme synthetisieren können, deckt sich die Wirkdauer von Aspirin mit der Lebensdauer der Thrombozyten (8-11 Tage).

Die ADP-Rezeptorantagonisten sind deutlich neuere Medikamente. Der Markteintritt des ersten ADP-Rezeptorantagonisten war 1993. Die Wirkweise besteht in der Hemmung des thrombozytären ADP-Rezeptors vom P₂Y₁₂-Subtyp, wodurch die Aktivierung der Thrombozyten verhindert wird. Eingesetzt werden sie meist in Kombination mit Aspirin zum Beispiel bei akutem Koronarsyndrom, nach Myokardinfarkt oder ischämischem Insult, bei PAVK oder nach Stentimplantation. Eine Monotherapie kommt nur bei Aspirin-Unverträglichkeit in Betracht.

Nach Durchführung einer PCI mit Stenting ist es das Ziel dieser DAPT, die Inzidenz von ischämischen Ereignissen, insbesondere von STs, zu senken. Während die Dauer der dualen Therapie früher abhängig von der Art des eingesetzten Stents war (BMS 1 Monat, DES 6-12 Monate), lösen sich die neuen Leitlinien der ESC von 2017 von diesem Schema. Diese Änderung fußt zum einen auf zwei großen Metaanalysen die zeigten, dass das Risiko ischämischer Reaktionen, insbesondere das Risiko von STs, bei modernen DES eher niedriger ist als bei BMS und das auch während des ersten Monats, wenn noch für beide Stenttypen eine DAPT erfolgt (Palmerini et al., 2012). Zum anderen zeigte sich, dass auch bei sehr kurzer antithrombozytärer Therapie die DES ein geringeres Risiko ischämischer Komplikationen aufweisen als die BMS (Urban et al., 2015; Valgimigli et al., 2015).

Bei stabiler AP und somit elektiver PCI empfiehlt die aktuelle Leitlinie, fußend auf mehreren Metaanalysen (Gargiulo et al., 2017; Palmerini et al., 2015) im Regelfall eine Dauer der DAPT von sechs Monaten. Eine Verkürzung der Therapiedauer ist bei erhöhtem Blutungsrisiko möglich, wobei eine Dauer von einem Monat nicht unterschritten werden sollte, da sich das Risiko einer ST um das 16-fache erhöht, wenn die DAPT während des ersten Monats unterbrochen wird. Hingegen war eine spätere Unterbrechung nur mit einem geringen und statistisch nicht signifikanten Anstieg des Stentthromboserisikos verbunden (Mehran et al., 2013).

Nach ACS empfiehlt die aktuelle Leitlinie eine duale Therapie für 12 Monate. Eine Verkürzung der Therapiedauer auf sechs Monate sollte bei erhöhtem Blutungsrisiko

erwogen werden. Zur Abschätzung des Risikos wurden verschiedene Scores entwickelt. In diesem Zusammenhang ist der PRECISE-DAPT-Score mit einem Wert ≥ 25 das am besten validierte Kriterium (Costa et al., 2017). Eine Verlängerung der Therapiedauer kann bei guter Verträglichkeit und niedrigem Blutungsrisiko erwogen werden. Bei der Wahl des ADP-Rezeptor-Antagonisten sollte bis zum Erscheinen der ISAR REACT-Studie im Oktober 2019 Ticagrelor bei allen Patienten mit moderatem bis hohem Risiko für ischämische Ereignisse bevorzugt werden, solange keine Kontraindikationen vorliegen. Clopidogrel soll nur noch bei Patienten mit ACS verwendet werden, bei denen eine Kontraindikation für Ticagrelor und Prasugrel vorliegt oder eine orale Antikoagulation benötigt wird, wie zum Beispiel bei Notwendigkeit der Schlaganfallprävention bei gleichzeitig vorliegendem Vorhofflimmern. Die Bevorzugung von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel fußt auf der PLATO-Studie. In der PLATO-Studie erhielten 18.624 Patienten mit ACS zusätzlich zu ASS entweder Ticagrelor oder Clopidogrel. Nach zwölf Monaten kam es in der Ticagrelor-Gruppe signifikant seltener zu einem kombinierten Endpunkt von kardiovaskulärem Tod, Infarkt oder Insult (9,8% vs. 11,7%). Unter Ticagrelor starben signifikant weniger Patienten (4,5% vs. 5,9%). Dabei waren Schlaganfälle sowie größere und intrakranielle Blutungen nicht signifikant häufiger (Wallentin et al., 2009). Bislang galt Prasugrel in den Leitlinien als mögliche Alternative zu Ticagrelor bei Patienten nach ACS sofern keine Kontraindikationen wie ein Schlaganfall oder eine TIA in der Anamnese, vorlagen. Im Oktober 2019 wurde jedoch die ISAR-REACT-5-Studie im New England Journal of Medicine veröffentlicht, welche Ticagrelor mit Prasugrel verglich. Es handelte sich um eine große, randomisierte Multicenter Studie in welche 4.018 Patienten mit ACS eingeschlossen wurden, für welche eine invasive Diagnostik und ggf. Therapie geplant war. Primärer Endpunkt der Studie war die Zusammensetzung von Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall nach einem Jahr. Sekundärer Endpunkt waren zudem Blutungsereignisse. Der primäre Endpunkt trat in 184 von 2.012 Patienten in der Ticagrelor-Gruppe (9,3%) und in 137 von 2.006 Patienten in der Prasugrel-Gruppe (6,9%) auf (Hazard Ratio, 1,36; CI 1,09-1,70; $P=0,006$). Dieses Ergebnis war hochsignifikant. Wenn man sich die Unterpunkte des primären Endpunkts genauer ansieht war vor allem die Rate an Myokardinfarkten in der Prasugrel-Gruppe signifikant niedriger. Im Hinblick auf Blutungsereignisse fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten (4,8% vs.

5,4%, $P=0,46$) (Schüpke et al., 2019). Die Bevorzugung von Prasugrel gegenüber Ticagrelor hat 2020 Einzug in die aktualisierte ESC-Leitlinie zum ACS erhalten.

Insgesamt geht die Tendenz bei der Dauer der DAPT mit der neuen Leitlinie in Richtung eines stärker individualisierten Konzepts.

Trotz DAPT kommt es bei einigen Patienten zu weiteren ischämischen Ereignissen. Klinische Studien an stabilen ACS-Patienten zeigten, dass es mit einer Inzidenz von 1,4% in den ersten 30 Tagen (Aoki et al., 2009) bzw. 4,4% in den ersten zwei Jahren (Dangas et al., 2011) zu STs kommt. Dabei ist die Genese einer ST vielfältig. Eine potentielle Ursache ist die mangelnde Compliance eines Patienten. Das heißt die Medikation wird nicht adäquat eingenommen. Weitere Ursachen können unabhängig von der Compliance des Patienten, zum Beispiel durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bedingt oder genetischer Natur sein. Bei Letzterem sind verschiedene Szenarien denkbar: Zum Beispiel könnte die Neigung der Thrombozyten unter bestimmten Bedingungen zu aggregieren von Grund auf interindividuell verschieden sein. Aber auch genetisch bedingte Unterschiede im Metabolismus der verabreichten Medikamente könnten zu interindividuell stark unterschiedlichem Ansprechen auf die anti-thrombozytäre Therapie führen. Letzteres konnte bislang vor allem für den ADP-Rezeptor-Antagonist Clopidogrel gezeigt werden: Clopidogrel ist ein Prodrug, das heißt es muss nach Aufnahme zunächst in der Leber bio-aktiviert werden. Das geschieht über das Cytochrom P450-System, genauer gesagt die Isoform P450 2C19. Es konnte gezeigt werden, dass Polymorphismen im CYP2C19 Gen zu einer langsameren Metabolisierung und damit zu einer reduzierten Aktivierung von Clopidogrel führen können (Hulot et al., 2006). Weitere genetische Faktoren, die zu einer schwächeren Wirkung von Clopidogrel führen, sind Polymorphismen im ABCB1-Gen, dessen Genprodukt für die enterale Resorption des Medikaments zuständig ist (Simon et al., 2009). Im Anschluss an eine PCI führten diese Polymorphismen zu einer reduzierten Hemmung der Thrombozytenaggregation und zu einer höheren Rate an kardiovaskulären Ereignissen (Mega et al., 2009), wie zum Beispiel auch STs (Hulot et al., 2010). In der Literatur wird für dieses Phänomen der Begriff high-on-clopidogrel-platelet-reactivity (HCPR) verwendet, bzw. unabhängig vom verwendeten Agens auch high-on-therapy-platelet-reactivity (HTPR).

In ähnlicher Weise konnten Unterschiede im Ansprechen von Patienten auf die Aspirin-Therapie gezeigt werden. Hier wurde der Begriff „high on-aspirin platelet reactivity

(HAPR)“ geprägt. Das bedeutet, dass die Thrombozyten von Patienten mit HAPR unter Aspirin-Therapie zu einer vergleichsweise schnelleren Aggregation neigen. Es konnte zudem gezeigt werden, dass HAPR, gemessen zum Zeitpunkt einer PCI, mit einer höheren Rate an ischämischen Ereignissen einschließlich ST assoziiert ist (Mayer et al, 2014). Allerdings waren bisher für das Ansprechen auf die Aspirin-Therapie keine genetischen Determinanten bekannt, die die interindividuellen Unterschiede erklären konnten, wie es bei der Clopidogrel-Therapie der Fall ist. Vielmehr wurden hier Non-Compliance bzw. unterschiedliche Dosierungen und Dosis-Intervalle als Ursache diskutiert.

1.3 Genetische Ursachen der KHK

Um genetisch bedingte Unterschiede im Ansprechen auf verschiedene Therapieformen aufzudecken und zu verstehen, lohnt es sich nochmal einen Schritt zurückzugehen und zunächst genetische Ursachen für die Krankheitsmanifestation der KHK zu beleuchten. Neben den klassischen Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen im Allgemeinen wie Nikotinabusus und den unter dem Begriff des metabolischen Syndroms zusammengefassten Krankheiten Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, ist auch die familiäre Disposition ein schon lange beobachteter Risikofaktor. Allerdings war es bisher nicht möglich die tatsächlich zugrundeliegenden genetischen Variationen aufzudecken, die zu der beobachteten Risikoerhöhung für Krankheiten wie der KHK führen. Dies änderte sich mit der Möglichkeit der kompletten Sequenzierung menschlicher DNA, die der Wissenschaft seit einigen Jahren zur Verfügung steht und zunehmend preiswerter wird. Mithilfe dieser Techniken wurden genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt in denen, durch Vergleich von KHK-Patienten und gesunden Kontrollen, Genvariationen identifiziert werden konnten, die mit der KHK assoziiert sind. Am häufigsten handelte es sich dabei um sogenannte single-nucleotide Polymorphisms (SNPs). SNPs sind Variationen einzelner Basenpaare innerhalb eines DNA-Strangs. Es wurden nicht nur Varianten in codierenden Bereichen gefunden, sondern in der Mehrzahl der Fälle in nicht-codierenden Bereichen. Das heißt, diese Varianten wirken sich vermutlich auf funktioneller, genregulativer Ebene aus und nur selten direkt auf Proteinstrukturen. Das macht es oft schwierig den zugrundeliegenden Pathomechanismus zu verstehen, der den Zusammenhang mit der KHK erklärt. Insgesamt wurden über 160 Genloci

gefunden, die statistisch hoch signifikant mit der KHK assoziiert sind (Verweij et al., 2018). Teilweise wurden diese Varianten in Bereichen der DNA gefunden, welche für bestimmte Proteine codieren, die zum Beispiel Bestandteil einer bestimmten Signalkaskade sind. Diese Signalkaskaden dienen teilweise als Erklärungsansatz für den Zusammenhang dieser Genvarianten mit der KHK. Insgesamt wird der Zusammenhang zwischen einzelner Punktmutation und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko in vielen Fällen noch nicht ausreichend verstanden.

1.3.1 Das *GUCY1A3*-Gen

Zu den Genen, deren Produkt Bestandteil einer Signalkaskade sind, gehört auch das *GUCY1A3*-Gen auf Chromosom 4q32,1 (CARDIoGRAMplusC4D Consortium, 2013). Dieses Gen codiert für die α_1 -Untereinheit der löslichen Guanylatcyclase (sGC). Dieses Enzym ist Teil einer Signalkaskade, die ihre Wirkungen hauptsächlich über den Second Messenger cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) entfaltet. cGMP reguliert verschiedenste Prozesse im menschlichen Körper, darunter Zellwachstum, Inflammation, sensorische Signaltransduktion, neuronale Plastizität und auch kardiovaskuläre Homöostase (Feil, 2006). Die Effekte auf das kardiovaskuläre System sind in erster Linie über Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt. So entfalten zum Beispiel auch Medikamente wie Nitrate, zur Therapie der Angina pectoris, oder Phosphodiesterase-5-Hemmer, zur Therapie der erektilen Dysfunktion, ihre Wirkung über die Freisetzung von NO. NO stimuliert die sGC zur Bildung von cGMP und dieses führt letztendlich zu einer Vasodilatation. In Thrombozyten kommt es über selbigen Mechanismus zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation (Feil, 2006). Einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung des *GUCY1A3*-Gens an der Thrombozytenaggregation ergab die Beobachtung, dass Mäuse, bei denen das *GUCY1A3*-Gen ausgeschaltet wurde, stärker zur Bildung von okkludierenden Thromben nach lokalem Trauma neigten (Erdmann et al., 2013). Derselbe Mechanismus wird auch für das Auftreten von KHK und Myokardinfarkt bereits in jungem Alter bei Patienten mit loss-of-function Mutationen in *GUCY1A3* verantwortlich gemacht (Erdmann et al., 2013).

Um die Pathomechanismen näher zu verstehen, wie Varianten des *GUCY1A3*-Gens zu einer Risikoerhöhung für die KHK führen, wurde aktuell eine Studie durchgeführt, die unter anderem untersuchte, inwiefern sich diese Varianten auf die Genexpression

und die Proteinsynthese auswirken. Untersucht wurde dabei die mittels GWAS als wichtigste identifizierte risikoerhöhende Variante rs7692387. Diese liegt in einem nicht-codierenden Intron, das Einfluss auf die *GUCY1A3* Promotor Aktivität nimmt. Es konnte gezeigt werden, dass Individuen die homozygot für die rs7692387-Variante waren, signifikant niedrigere *GUCY1A3* mRNA und damit auch niedrigere α_1 -sGC Protein-Spiegel hatten. Das führte zu einer verminderten Hemmung der Thrombozytenaggregation nach Stimulation durch NO (Kessler et al., 2017).

All diese Untersuchungen zielten darauf ab, die Zusammenhänge zwischen häufig in der Bevölkerung vorkommenden genetischen Varianten und der Krankheitsentstehung der KHK und des Myokardinfarkts besser zu verstehen und damit den Risikofaktor „familiäre Vorbelastung“ für diese Krankheiten erklären zu können. Dieses Verständnis könnte in Zukunft Türen öffnen für neue Ansatzpunkte in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen.

Der Effekt der Risikovarianten des *GUCY1A3*-Gens auf kardiovaskuläre Ereignisse unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ist bislang unerforscht. Dies ist insofern interessant, als dass Patienten - sollten gehäuft kardiovaskuläre Ereignisse auch unter Therapie auftreten - eventuell von einer Anpassung des Therapieregimes bzw. der Medikamentendosierung profitieren könnten. Im Zeitalter erschwinglich werdender Sequenzierung ganzer Genome und der damit verbundenen Möglichkeit zur sogenannten personalisierten Medizin, wird ein solches Feintuning in der Therapie des individuellen Patienten in Zukunft höchstwahrscheinlich Einzug in den klinischen Alltag halten. Arbeiten wie diese, in jedem Fachbereich der Medizin, stellen die Grundlage dafür dar.

2. Fragestellung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob sich der *GUCY1A3*-Genotyp auf das Ischämierisiko nach einer PCI mit Stenting auswirkt. Untersucht wurden hierbei homozygote Träger der *GUCY1A3*-Variante rs7692387 im Vergleich zu (homozygoten und heterozygoten) Nicht-Risikoallelträgern. Es handelt sich hierbei um eine Metaanalyse der Daten aus der ISAR-ASPI-Studie (Mayer et al., 2014), der PLATO Studie (Wallentin et al., 2009) und der Utrecht Coronary Biobank (UCORBIO).

3. Methodik

Für diese Arbeit wurden Daten aus der ISAR-ASPI (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen—ASpirin and Platelet Inhibition), der PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Studie sowie der Utrecht Coronary Biobank (UCORBIO) herangezogen. Zunächst sollen nun diese drei Studien in ihren Grundzügen dargestellt werden.

3.1 ISAR-ASPI Studie

Das ISAR-ASPI Register untersuchte den Zusammenhang zwischen HAPR und dem Auftreten ischämischer Ereignisse nach PCI bei Patienten mit KHK. Ziel war es, den Wert von HAPR als möglichen prognostischen Parameter für Patienten, die sich einer PCI unterzogen, zu evaluieren. Hierfür wurden von Februar 2007 bis Mai 2013 insgesamt 7.090 Patienten eingeschlossen, bei denen unmittelbar vor der PCI eine Messung der Plättchenaggregation unter Aspirin-Therapie erfolgte (Details siehe unten). Der primäre Endpunkt war Tod oder ST nach einem Jahr. Es konnte gezeigt werden, dass die HAPR-Patienten (obere Quintile der Plättchenaggregationsmessungen) ein signifikant höheres Risiko für Tod oder ST nach einem Jahr hatten (6,2% vs. 3,7%, respektive; odds ratio [OR]: 1,78; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,39-2,27; $p < 0,0001$). HAPR war dabei auch ein unabhängiger Prädiktor des primären Endpunkts (adjusted hazard ratio [HR_{adj}]: 1,46; 95% CI: 1,12-1,89; $p = 0,005$). Auch das Risiko des sekundären Endpunkts definitive oder wahrscheinliche ST war in der HAPR-Gruppe signifikant erhöht (16 STs [1,1%] vs. 35 STs [0,6%]; OR: 1,88; 95% CI: 1,05-3,37; $p = 0,03$) (Mayer et al., 2014).

3.2 PLATO-Studie

Bis vor einigen Jahren beinhaltete die Standardtherapie für Patienten mit Myokardinfarkt, sowohl für den STEMI als auch für den NSTEMI, eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und dem ADP-Rezeptor-P2Y₁₂-Antagonist Clopidogrel. Diese Studie untersuchte ob Ticagrelor, ein neuer P2Y₁₂-Rezeptorantagonist, Clopidogrel hinsichtlich der primären Endpunkte Tod durch kardiovaskuläres Ereignis, Schlaganfall oder Myokardinfarkt, überlegen war. Untersucht wurde außerdem das Blutungsrisiko unter der jeweiligen Therapie.

Hintergrund für die Durchführung der Studie war vor allem die Beobachtung der stark schwankenden Wirkung von Clopidogrel, aufgrund des interindividuell unterschiedlichen Metabolismus des Medikaments wie oben beschrieben. Von Oktober 2006 bis Juli 2008 wurden insgesamt 18.624 Patienten in 862 Zentren in 43 verschiedenen Ländern rekrutiert. Diese erhielten in einem randomisierten, doppelblinden Setting entweder Ticagrelor oder Clopidogrel. Es konnte gezeigt werden, dass Ticagrelor signifikant niedrigere Raten an Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall und Myokardinfarkt zeigte (in 9,8% der Patienten vs. 11,7% nach 12 Monaten; hazard ratio, 0,84; 95% CI, 0,77-0,92; $P < 0,001$), ohne ein höheres Risiko für größere Blutungen aufzuweisen. Lediglich die Rate an nicht-Prozedur-bezogenen Blutungen war unter Ticagrelor höher. Diese Studie rechtfertigte damit den bevorzugten Einsatz von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel bei Patienten mit ACS.

3.3 UCORBIO-Studie

UCORBIO ist eine prospektive Studie, in welcher Individuen eingeschlossen wurden, die sich einer Koronarangiographie für eine beliebige Indikation unterzogen. Die Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens von MACCE nachverfolgt.

3.4 Studienpopulation und Genotypisierung

ISAR-ASPI Genetics Substudie:

Aus der ISAR-ASPI Studie konnten insgesamt 1.678 Patienten aufgenommen werden, die homozygote Träger der rs7692387 Risikovariante des *GUCY1A3*-Gens waren. Die Genotypisierung wurde hier mit einem TaqMan Assay (C__29125113_10) auf einem ViiA 7 Real Time PCR Instrument (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) durchgeführt.

PLATO Genetics Substudie:

Aus der PLATO Studie wurden nur Patienten rekrutiert, die sich einer PCI unterzogen und anschließend einer Clopidogrel Therapie zugeordnet wurden. Insgesamt konnten 3.236 Patienten eingeschlossen werden die Träger der Risikovariante rs7692387 waren. In einer 2015 veröffentlichten weiteren Substudie des PLATO Trials, bei der der Effekt genetischer Variationen auf Ticagrelor Plasmaspiegel und klinisches Outcome

untersucht werden sollte, wurde bereits eine Genotypisierung wie folgt durchgeführt: Die DNA-Extraktion wurde mittels des Nucleon Genomic DNA Extraction kits (Tepnel Life Sciences, Manchester, UK) durchgeführt. Für die hier durchgeführten GWAS wurde ein zweistufiges Design gewählt. Eine Discovery und eine Replication Kohorte. In der Discovery Phase wurden 3.998 Patienten mit dem Illumina HumanOmni2,5-4v1 (Omni2,5) BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA) genotypisiert. In der Replication Phase waren es weitere 6.015 Individuen die mittels Illumina Infinium HumanOmniExpressExome-8v1 BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA) genotypisiert wurden. Die Genotypisierung wurde gemäß den Instruktionen des Herstellers, auf der SNP & SEQ Technology Platform, ein Teil der Genomics Platform of Science for Life Laboratory in Uppsala, Schweden, durchgeführt.

UCORBIO-Studie:

Auch aus der UCORBIO-Studie wurden für die Arbeit nur Patienten eingeschlossen die sich einer PCI unterzogen. Insgesamt konnten 1003 Individuen eingeschlossen werden die Träger der Risikovariante rs7692387 waren. Die Genotypisierung wurde hier mittels eines angepassten KASP-genotyping-assays (LGC Group, Teddington, UK) durchgeführt. Die Zahl der Patienten welche Clopidogrel oder einen anderen ADP-Rezeptorantagonist bei Entlassung einnahmen wurde nicht dokumentiert. Die Studie wurde zugelassen durch das Ethik-Komitee der Utrecht Medical Center Universität und wurde nach der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.5 Klinische Endpunkte

Klinische Endpunkte dieser Studie waren kardiovaskulärer Tod und ST innerhalb von 30 Tagen nach PCI. Die Endpunkte wurden in Anlehnung an die von dem Academic Research Consortium beschlossenen Konsensus Kriterien festgelegt. Dieses Konsortium definierte Kriterien für die Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, wiederholte Revaskularisierung und ST in Bezug auf klinische Studien mit Drug-Eluting-Stents, um eine bessere Vergleichbarkeit solcher Studien Dank einheitlicher Definition zu erreichen. Die für diese Studie relevanten Endpunkte wurden dabei wie folgt definiert: (Cutlip et al., 2007)

Kardialer Tod: Jeder Tod durch unmittelbar kardiale Ursache (z.B.: Myokardinfarkt, low-output Pumpversagen, fatale Arrhythmien), unbezeugter Tod oder Tod

unbekannter Ursache, und alle Prozedur-assoziierte Tode, inklusive Begleittherapie-assoziierte Tode.

Vaskulärer Tod: Tod durch nicht Koronararterien bedingte vaskuläre Ursachen, wie zum Beispiel zerebrovaskuläre Erkrankungen, Lungenembolie, rupturiertes Aortenaneurysma, Aortendissektion oder andere vaskuläre Ursachen.

Stentthrombose (ST): Hier wird unterschieden zwischen definitiver ST und wahrscheinlicher ST. Um eine definitive ST handelt es sich, wenn entweder ein Thrombus im Stent oder 5mm proximal bzw. distal davon angiographisch nachgewiesen wurde und mindestens eines der folgenden Kriterien binnen 48h nachweisbar ist: Akutes Auftreten ischämischer Symptome in Ruhe, neu aufgetretene Ischämie-typische EKG-Veränderungen, typischer Anstieg und Abfall von kardialen Biomarkern. Oder wenn ein Thrombus im Stent post-mortem in einer Autopsie nachgewiesen werden konnte.

Um eine wahrscheinliche ST handelt es sich, wenn nach intrakoronarem Stenting einer der folgenden Fälle eintritt: Jeglicher unerklärter Tod innerhalb der ersten 30 Tagen nach dem Stenting oder unabhängig von der Zeit nach PCI, jeder Myokardinfarkt der zu einer dokumentierten akuten Ischämie innerhalb des vom gestenteten Gefäß versorgten Gebietes führt ohne dass der Thrombus angiographisch nachgewiesen ist oder irgendeine andere offensichtliche Erklärung vorliegt.

3.6 Schätzung des Stichprobenumfangs

Diese Studie wurde designt um statistisch signifikante Effekte mit einer Power von 80% und einer Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Art von 5% zu detektieren. Unter Annahme einer Hazard ratio von 1,60 wurde die notwendige Stichprobengröße auf 4.925 Patienten geschätzt, um den primären Endpunkt zu analysieren.

Außerdem wurden in dieser Studie Non-Coronary-Artery-Bypass-Graft (CABG) major or minor bleeding innerhalb von 30 Tagen analysiert, um die Genotyp-abhängigen Effekte auf das Blutungsrisiko abschätzen zu können.

3.7 Statistische Analyse

Stetige Daten wurden mittels t-test/ANOVA oder Kruskal-Wallis Test analysiert. Für die kategorialen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Die Endpunkte wurden mit dem Cox proportionalem Hazard-Modell analysiert. Die Meta-Analysen wurden mit dem RevMan 5 (Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) durchgeführt. Dabei wurde ein random-effects Modell benutzt.

4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Eigenschaften der Studienpopulation und die Genotypisierung sowie anschließend die Ergebnisse im Hinblick auf die Assoziation der untersuchten Risikovariante auf die jeweiligen klinischen Endpunkte dargestellt.

4.1 Eigenschaften der Studienpopulation und Genotypisierung

Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation und die Anzahl an Ereignissen sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt. Die Genotyp-Häufigkeiten waren sowohl in der ISAR-ASPI ($p=0,95$) als auch in der PLATO-Substudie ($p=0,77$) im Hardy-Weinberg Equilibrium (Tabelle 4), das heißt sie können von der Studienpopulation auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden.

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen aus der ISAR-ASPI- (Mayer et al., 2014), der PLATO- (Wallentin et al., 2009) sowie der UCORBIO-Substudie.

Characteristics	ISAR-ASPI n=1.678	PLATO n=3.236	UCORBIO n=1.003
Age, years	69 [62-76]	61 [53-69]	65 [50-80]
Male gender	1.334 (79,5)	2.391 (73,9)	761 (75,9)
BMI, kg/m ²	27 [25-30]	28 [25-30]	27 [22-32]
Hypertension	522 (31,1)	1.978 (61,0)	582 (58,8)
Dyslipidemia	1.253 (74,7)	1.443 (45,0)	596 (59,7)
Diabetes mellitus	509 (30,3)	675 (21,0)	Nicht erfasst
History of myocardial infarction	590 (35,2)	503 (16,0)	266 (26,5)
History of CABG	282 (16,8)	159 (5,0)	119 (11,9)

Clinical Presentation			
STEMI	70 (4,2)	1.764 (55,0)	518 (51,6)
NSTEMI	120 (7,2)	1.088 (34,0)	
Unstable Angina	409 (24,4)	328 (10,0)	
Other	1.079 (64,3)	56 (2,0)	489 (48,4)

In der Tabelle sind die kontinuierlichen Daten dargestellt als Median [interquartile range (IQR)]. Die kategorialen Daten sind dargestellt als ganze Zahlen (%).

Tabelle 2 zeigt die Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen aus der ISAR-ASPI und PLATO-Substudie. Das mittlere Alter der rekrutierten Patienten war im ISAR-ASPI-Trial mit 69 Jahren höher als im PLATO-Trial (61 Jahre), in der UCORBIO-Studie lag es dazwischen (65 Jahre). Frauen waren in allen Gruppen mit ca. 25% vertreten.

Bezüglich der wichtigen Risikofaktoren für eine KHK bzw. einen Myokardinfarkt fanden sich in den beiden Studien teils deutliche Unterschiede. Während der BMI in allen Studienpopulationen im Bereich des Übergewichts lag (27kg/m² vs. 28kg/m²) fand sich eine arterielle Hypertonie bei 31,1% der Individuen im ISAR-ASPI- und bei ca. 60% der Individuen im PLATO- und UCORBIO Trial. Ein Diabetes mellitus fand sich dagegen häufiger in der Studienpopulation des ISAR-ASPI-Trials im Vergleich zum PLATO-Trial (74,7% vs. 45,0% bzw. 30,3% vs. 21,0%). In der UCORBIO-Studie wurden keine Daten zum Diabetes mellitus erfasst. Zudem finden sich in der Vorgeschichte der Patienten im ISAR-ASPI-Kollektiv häufiger ein Myokardinfarkt (35,2% vs. 16,0%) und eine stattgehabte Bypassoperation (16,8% vs. 5,0%). Das UCORBIO-Kollektiv lag jeweils dazwischen (26,5% bzw. 11,9%).

Auch die klinische Präsentation der Patienten unterschied sich in den drei Gruppen deutlich. Während sich im PLATO-Kollektiv 55,0% mit einem akuten STEMI präsentierten, war dies nur bei 4,2% der Individuen im ISAR-ASPI-Kollektiv der Fall. Auch der NSTEMI war im PLATO-Trial häufiger (34,0% vs. 7,2%) wohingegen eine instabile AP hier seltener vorlag (10,0% vs. 24,4%). In der UCORBIO-Studie wurde nicht zwischen STEMI, NSTEMI und instabiler AP differenziert. Insgesamt präsentierten sich im ISAR-ASPI-Kollektiv 64,3% und im UCORBIO-Kollektiv 48,4%

der Patienten mit einem Krankheitsbild, das nicht die Kriterien eines ACS erfüllte. Im PLATO-Trial waren dies hingegen nur 2,0%.

Tabelle3: Anzahl an Ereignissen pro Endpunkt innerhalb von 30 Tagen in den analysierten Substudien (Mayer et al., 2014; Wallentin et al., 2009; UCORBIO).

Endpoint	ISAR-ASPI n=1.678	PLATO n=3.236	UCORBIO n=1.003
CV death or ST (definite/probable), n (%)	12 (0,7)	84 (3,0)	8 (0,8)
Death (any cause) or ST (definite/probable), n (%)	13 (0,7)	86 (2,7)	9 (0,9)
Definite ST, n (%)	7 (0,4)	40 (1,2)	Nicht erfasst
Definite/probable ST, n (%)	10 (0,6)	54 (1,7)	6 (0,6)
All-cause death, n (%)	6 (0,4)	46 (1,4)	3 (0,3)
CV death, n (%)	5 (0,3)	45 (1,4)	2 (0,2)
Myocardial infarction, n (%)	46 (2,7)	98 (3,0)	23 (2,3)
Death (any cause) or myocardial infarction, n (%)	49 (2,9)	138 (4,3)	20 (2,0)

Tabelle 3 zeigt die Anzahl an Ereignissen pro Endpunkt innerhalb von 30 Tagen in den analysierten Substudien. Insgesamt fanden sich im PLATO-Kollektiv sowohl absolut als auch relativ mehr Ereignisse pro Endpunkt. Der Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder Stentthrombose trat hier in 3,0% der Fälle auf während dies nur zu 0,7% im ISAR-ASPI bzw. 0,9% im UCORBIO-Trial der Fall war. Dies war im PLATO-Kollektiv auch dann der Fall, wenn die ST isoliert betrachtet wurde (1,7% vs. 0,6%). Tod jeglicher Ursache trat ebenfalls im PLATO-Trial häufiger auf (1,4% vs. 0,4% bzw. 0,3%), wobei es sich hierbei in allen Gruppen fast ausschließlich um einen kardiovaskulären Tod handelt. Das Auftreten eines Myokardinfarkts findet sich in allen Studienpopulationen relativ gesehen ähnlich häufig (2,7% im ISAR-ASPI-Trial, 3,0% im PLATO-Trial und 2,3% im UCORBIO-Trial).

Tabelle 4: Häufigkeiten der *GUCY1A3*-Risikovariante rs7692387 in den Substudien (Thorsten Kessler, 2019).

Genotype	ISAR-ASPI n=1.678	PLATO n=3.236	UCORBIO n=1.003
GG, n (%)	1.145 (68,2)	2.121 (65,5)	714 (71,2)
AG, n (%)	481 (28,7)	997 (30,8)	257 (25,6)
AA, n (%)	52 (3,1)	118 (3,6)	32 (3,2)

Diese Tabelle zeigt die Häufigkeiten der *GUCY1A3*-Risikovariante rs7692387 in den Substudien. In allen Substudien sind in etwa 2/3 der Patienten homozygote Träger der Risikovariante (GG). Etwa 1/3 der Patienten sind somit nicht-homozygote Träger der Risikovariante, wobei ein Großteil hiervon zumindest heterozygoter Träger ist (AG).

4.2 *GUCY1A3*-Genotyp und ischämische Ereignisse nach PCI

Um zu untersuchen, ob der *GUCY1A3*-Genotyp mit dem Risiko an ischämischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach PCI assoziiert ist, wurde eine Metaanalyse von drei Studienkohorten durchgeführt. Zum einen Individuen aus der ISAR-ASPI Studie (n=1.678), zum anderen Probanden der PLATO-Studie, die mit Clopidogrel behandelt wurden (n=3.326) sowie Probanden aus der UCORBIO-Biobank (n=1.003). Insgesamt ergab sich somit ein Kollektiv von 5.917 Patienten. Hier zeigte sich, dass homozygote Träger der Risikovariante des *GUCY1A3*-Gens ein erhöhtes Risiko für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder ST hatten, verglichen mit nicht Risikoallelträgern (Hazard Ratio (HR) 1,70 [95% CI 1,08-2,68], p=0,02) (Abbildung 1). Nach Anpassung aufgrund von Kovariaten blieb das Risiko für homozygote Träger der Risikovariante weiterhin statistisch signifikant erhöht (HR 1,62 [95% CI 1,02-2,56], p=0,04). Auch für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache oder ST konnte ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Dieser sowie weitere Endpunkte, für die Trends in dieselbe Richtung beobachtet werden konnten, die allerdings nicht statistisch signifikant waren, sind in Abbildung 2 (siehe unten) dargestellt.

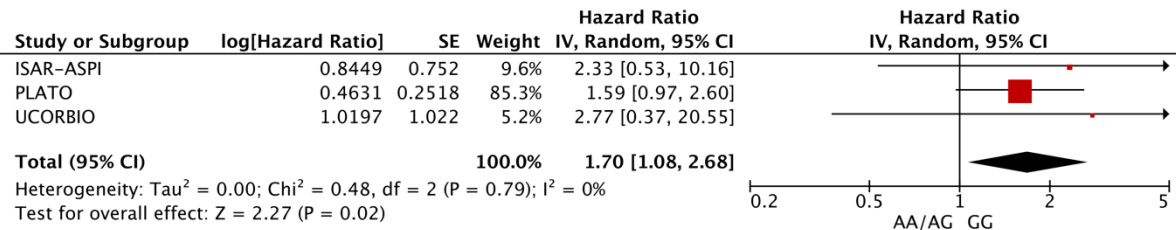


Abbildung 1: Assoziation der Hauptrisikovariante rs7692387 des *GUCY1A3*-Gens mit dem klinischen Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder ST. Modifiziert nach (Kessler, 2019).

Abbildung 1 zeigt die Assoziation der Hauptrisikovariante rs7692387 des *GUCY1A3*-Gens mit dem klinischen Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder ST für die einzelnen Subgruppen und in Zusammenschau aller Studienpopulationen. Für die ISAR-ASPI- und die UCORBIO-Subgruppe isoliert zeigt sich ein nicht signifikantes Ergebnis mit breitem CI. Bei der PLATO-Subgruppe ist dieses deutlich enger mit, isoliert betrachtet, grenzwertig nicht signifikantem Ergebnis. Insgesamt fällt die PLATO-Studienpopulation für das Gesamtergebnis deutlich mehr ins Gewicht. Zusammen betrachtet ergibt sich bei einer HR von 1,70 mit einem CI von 1,08 bis 2,56 entsprechend einem p-Wert von 0,02 eine statistisch signifikante Assoziation mit dem benannten Endpunkt.

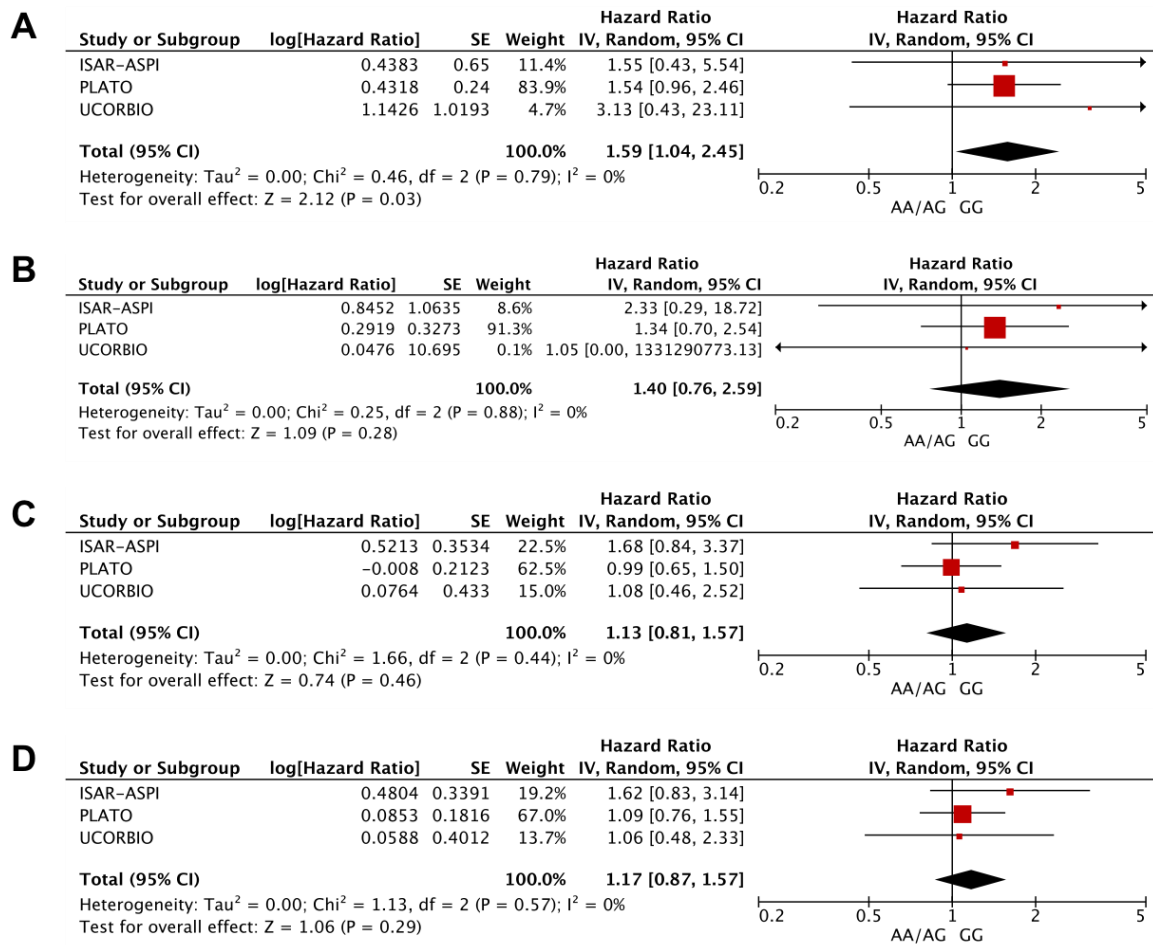


Abbildung 2: Assoziation der Hauptrisikovariante rs7692387 des *GUCY1A3*-Gens mit klinischen Endpunkten: A=Tod jeglicher Ursache oder ST; B=definitive oder wahrscheinliche ST; C=Tod jeglicher Ursache; D=Tod jeglicher Ursache oder Myokardinfarkt. Modifiziert nach (Kessler, 2019).

Abbildung 2 zeigt die Assoziation der Hauptrisikovariante rs7692387 des *GUCY1A3*-Gens mit den verschiedenen klinischen Endpunkten. Insgesamt ist erkennbar, dass die Studienpopulation des PLATO-Trials aufgrund der hier absolut und relativ häufigeren Ereignisse stärker ins Gewicht fällt als die Population aus dem ISAR-ASPI- bzw. UCORBIO-Trial. Die Gewichtung schwankt je nach Endpunkt zwischen 62,5% und 91,3% zugunsten der PLATO-Subgruppe. Für die ISAR-ASPI- und die UCORBIO-Subgruppe zeigen sich durchgehend breitere CIs.

In Teil A wird die Assoziation zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache oder Stentthrombose dargestellt. Über die Studien gemittelt zeigt sich hier eine Hazard ratio

von 1,59 mit einem CI von 1,04 bis 2,45, entsprechend einem p-Wert von 0,03. Somit zeigt sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied mit Häufung dieser Ereignisse in der Gruppe der homozygoten Risikoallel-Trägern.

Teil B zeigt den Zusammenhang mit dem Endpunkt definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose. Die Hazard ratio liegt in diesem Fall bei 1,40 mit einem CI von 0,76 bis 2,59 entsprechend einem p-Wert von 0,28. Der Unterschied ist nicht signifikant, zeigt jedoch eine Tendenz.

Teil C untersucht die Assoziation zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache. Auch hier zeigt sich eine Tendenz zu einem Zusammenhang mit der Risikovariante. Der Unterschied ist jedoch bei einer Hazard ratio von 1,13 mit einem CI von 0,81 bis 1,57 und einem p-Wert von 0,46 nicht signifikant.

Teil D stellt die Assoziation der Hauptrisikovariante zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache oder Myokardinfarkt dar. Auch hier lässt sich bei einer Hazard ratio von 1,17 mit einem CI von 0,87 bis 1,57 und einem p-Wert von 0,29 kein signifikanter Unterschied detektieren, bei erkennbarer Tendenz für einen Zusammenhang.

Tabelle 5: Adjustierte Hazard ratios: adjustiert für Alter und Geschlecht, sowie adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Raucher-Status, medizinische Vorgeschichte und finale Diagnose beim Index-Ereignis. Aus Kessler, Cardiovasc Res, 2019.

Study	HR _{adj}	95% CI	p-value
Cardiovascular death or stent thrombosis (definite/probable)			
ISAR-ASPI*	2.22	0.49-10.17	0.30
PLATO†	1.51	0.92-2.48	0.11
UCORBIO*	2.94	0.39-22.02	0.29
Meta-analysis	1.62	1.02-2.56	0.04
Death or stent thrombosis (definite/probable)			
ISAR-ASPI*	1.50	0.41-5.45	0.54
PLATO†	1.44	0.88-2.35	0.14
UCORBIO*	3.29	0.44-24.48	0.24
Meta-analysis	1.51	0.96-2.36	0.07

Tabelle 5 zeigt die adjustierten HRs für Alter und Geschlecht; sowie für Alter, Geschlecht, BMI, Raucher-Status, medizinische Vorgeschichte und finale Diagnose beim Index-Ereignis. Diese Übersicht zeigt erneut, dass die Studien für sich genommen sowohl bezüglich des Endpunktes kardiovaskulärer Tod oder ST, als auch bezüglich des Endpunkts Tod oder ST keine signifikanten Unterschiede aufzeigen konnten. In der Metaanalyse zeigt sich für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder ST mit einem p-Wert von 0,04 ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Studienpopulationen. Für den Endpunkt Tod oder ST ist der Unterschied nach Adjustierung mit einem p-Wert von 0,07 grenzwertig nicht mehr signifikant.

5. Diskussion

Diese Arbeit untersucht erstmals den Zusammenhang des KHK-Risikogens *GUCY1A3* und der HAPR im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse. Es konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen *GUCY1A3* und dem Auftreten des kombinierten Endpunkts kardiovaskulärer Tod oder ST besteht. Um die Hintergründe dieses Zusammenhangs zu verstehen muss man Ergebnisse aus vorangegangenen Studien heranziehen, welche den Zusammenhang zwischen dem besagten Risikogen und der Plättchenaggregation untersuchten. Diese Ergebnisse werden in der Dissertation von Bernhard Wolf (2019) dargelegt. Um herauszufinden, ob der *GUCY1A3*-Genotyp mit einer on-aspirin-platelet-reactivity assoziiert ist, wurden 1.678 Probanden aus dem ISAR-ASPI Register untersucht. Hier zeigte sich in der Tat ein Zusammenhang: Homozygote Träger der *GUCY1A3* Risikovariante zeigten signifikant höhere on-aspirin-platelet-reactivity (median 171,89 [IQR 91-209] AU·min, n=1,145) im Vergleich zu den Nicht-Risikoallelträgern (median 155,72 [IQR 85-194] AU·min, n=533; $p < 0,01$). Darüber hinaus wurde analysiert, wie hoch der Anteil an Individuen war, die Arachidonsäure-induzierte Plättchenaggregationswerte von >203 AU·min zeigten. Dieser Wert wurde in der vorangehenden ISAR-ASPI Studie als HAPR definiert. Es zeigte sich ein signifikant höherer Anteil von Probanden mit HAPR bei den homozygoten Risikoallelträgern als bei den Nicht-Risikoallelträgern: $n=338/1.145$ (29,5%) vs. $n=129/533$ (24,2%); $p < 0,05$. Folglich lässt sich sagen, dass homozygote Risikoallelträger ein erhöhtes Risiko für eine HAPR haben (Odds Ratio (OR) 1,31 [95% CI 1,04-1,66]). Die ADP-induzierte Plättchenaggregation zeigte keine Beeinflussung durch den *GUCY1A3*-Genotyp.

Diese Ergebnisse können den beobachteten Zusammenhang der *GUCY1A3*-Risikovariante mit dem Auftreten des kombinierten Endpunkts kardiovaskulärer Tod oder ST erklären. Zum weiteren Verständnis muss folgender intrazellulärer Signalweg näher betrachtet werden.

5.1 Der cGMP-Signalweg

Um die Hintergründe und Mechanismen zu verstehen, die die erlangten Ergebnisse erklärbar machen und stützen können, muss man in erster Linie den cGMP Signalweg näher beleuchten: Produziert wird cGMP in Thrombozyten durch die sGC während der Abbau über verschiedene Phosphodiesterasen (PDE2, PDE3, PDE5) erfolgt. Für die

Aktivierung der sGC spielt NO eine entscheidende Rolle. In vitro führte die NO abhängige Aktivierung der sGC zu einer Erhöhung der intrazellulären cGMP Konzentration (Mellion et al., 1981). Die Erhöhung der cGMP Konzentration bedingt wiederum die Aktivierung der cGMP-abhängigen Proteinkinase 1 (cGK), welche verschiedene intrazelluläre Zielproteine wie das Inositol-1,4,5-trisphosphat Rezeptor-assoziierte cGMP Kinase Substrat (IRAG) oder das Vasodilatator-stimulierte Phosphoprotein (VASP) phosphoryliert. Es konnte gezeigt werden, dass das phosphorylierte IRAG und VASP eine Rolle in der cGMP abhängigen Inhibition der Plättchenaggregation spielen (Aszódi et al., 1999; Antl et al., 2007). Die Risikovariante rs7692387, die in einem Intron des *GUCY1A3* Gens liegt, nimmt Einfluss auf die Promoteraktivität desselben. Da dieses Gen für die α 1-Untereinheit der sGC kodiert, führt dies bei homozygoten Trägern der Risikovariante zu erniedrigten sGC Spiegel. Betrachtet man den oben dargestellten Signalweg bedingt dies niedrigere cGMP Spiegel und damit eine verminderte Hemmung der Thrombozytenaggregation. Es scheint wahrscheinlich, dass darin der in dieser Arbeit beobachtete Zusammenhang zwischen dem *GUCY1A3* Risikogen und dem erhöhten Risiko für kardiovaskulären Tod oder ST liegt.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die cGMP-Signalkaskade ist die Arachidonsäure. In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Arachidonsäure zu einer signifikanten Reduktion der cGMP Level, und damit gesteigerter Aggregationsneigung der Thrombozyten, in dosisabhängiger Weise, führt. Dieser Effekt konnte durch Gabe von Indomethacin revidiert werden (Signorello, Leoncini, 2009). Der Signalweg wie Arachidonsäure die cGMP Homöostase und die Phosphorylierung von VASP beeinflusst ist in Abbildung 3 dargestellt. Die beobachtete Erniedrigung des cGMP Spiegels durch Arachidonsäure könnte bei *GUCY1A3* Risikoträgern durch die ohnehin schon erniedrigte sGC noch ausgeprägter sein. ADP alleine führte dagegen nicht zu einer Veränderung des cGMP Spiegels (Mellion et al., 1981). Diese Untersuchungen sind gut vereinbar mit den Ergebnissen der vorangegangenen Arbeit von Bernhard Wolf. Auch hier zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der *GUCY1A3* Risikovariante und der Arachidonsäure-induzierten Plättchenaktivität, nicht aber mit der ADP induzierten Plättchenaggregation.

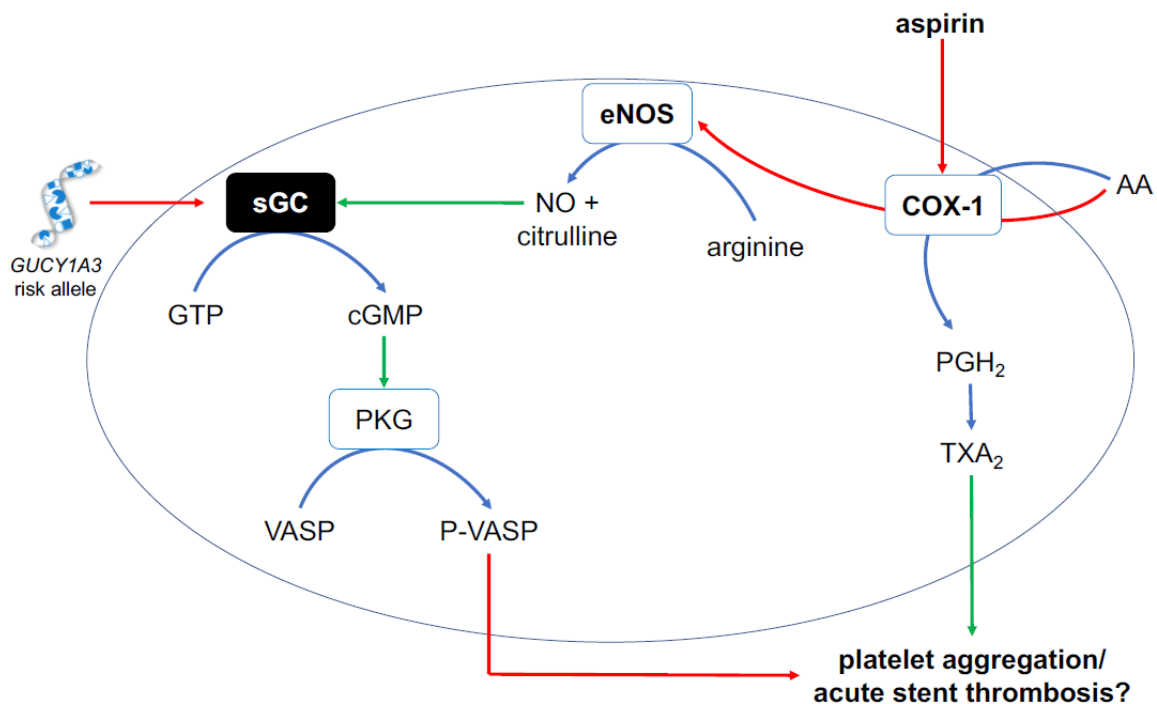


Abbildung 3: Der cGMP-Signalweg und seine Beeinflussung durch Arachidonsäure (Kessler, 2019).

Abbildung 3 zeigt den cGMP-Signalweg und wie Arachidonsäure Einfluss auf diesen nimmt. Die sGC wird durch NO zur Bildung von cGMP aus GTP aktiviert. CGMP wiederum führt über eine Proteinkinase zu einer Phosphorylierung von VASP, welches die Plättchenaggregation hemmt. Arachidonsäure führt über eine verringerte Bildung von NO zu einer reduzierten Aktivierung der sGC und somit letztlich zu einer verstärkten Plättchenaggregation. Das *GUCY1A3*-Risikoallel führt ebenfalls zu einer geringeren Aktivität der sGC und verstärkt somit diesen Effekt (Kessler, 2019).

Die in Bezug auf die Arachidonsäure-induzierte Plättchenaggregation untersuchten Patienten wurden alle mit Aspirin behandelt. Aspirin ist ein irreversibler Hemmer der Cyclooxygenase. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen, Prostazyklinen und Thromboxan A₂. Thromboxan A₂ führt, G-Protein gekoppelt, zu Vasokonstriktion, Förderung der Thrombozytenaggregation und Entleerung der Thrombozytengranula. Somit kann Aspirin durch die verminderte Bildung von Thromboxan A₂ eine verstärkte Aggregationsneigung der Thrombozyten teilweise kompensieren. Im Falle der homozygoten *GUCY1A3* Risikoallelträgern, die

erniedrigte sGC-Spiegel haben, scheint die Wirkung von Aspirin jedoch insuffizient zu sein. Dies zeigt sich in der gehäuft bei diesen Patienten auftretenden HAPR und damit letztlich im Zusammenhang mit dem primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder ST.

5.2 Non-Compliance oder erklärbarer biochemischer Prozess?

Dass die HAPR ein Biomarker für diese schwerwiegenden ischämischen Komplikationen nach PCI und Stenting ist konnte bereits gezeigt werden (Mayer et al., 2014). In der Vergangenheit wurde allerdings oft postuliert, dass dies nicht auf biochemische Prozesse und genetische Varianten zurückzuführen ist, wie es zum Beispiel bei dem ADP-Rezeptorantagonist Clopidogrel bekannt ist, sondern schlicht auf Non-Compliance seitens der Patienten (Lip, 2008). In dieser Arbeit gelang es, einen Zusammenhang zwischen dem KHK Risikogen *GUCY1A3* und der HAPR auf biochemischer Ebene zu zeigen. Die Genvariante hat zwar keinen direkten Einfluss auf den Arachidonsäurestoffwechsel, wirkt sich aber weiter unten in der Signalkaskade auf den cGMP-Spiegel aus. Eine Überaktivität der Plättchenaggregation unter Aspirin, die sogenannte "Aspirin Resistenz", findet somit einen biochemischen Erklärungsansatz. Nichtsdestotrotz sollte man Non-Compliance bei der Aspirin Therapie stets im Hinterkopf behalten. Es handelt sich um eine Therapie, bei der die Patienten täglich eine Tablette schlucken müssen. Dies wird schnell als lästig empfunden, die Patienten fühlen sich vermeintlich gesund und sehen keinen Sinn in der weiteren Einnahme oder haben Angst vor möglichen Blutungskomplikationen. Da sich zeigte, dass Patienten mit Non-Compliance bezüglich der Aspirintherapie ein dreifach erhöhtes Risiko haben schwerwiegende kardiale Ereignisse zu erleiden, insbesondere nach PCI und Stenting (Biondi-Zoccai et al., 2006), sollten Patienten eindringlich über die Notwendigkeit der konsequenten Einnahme von Aspirin aufgeklärt werden. Ob die HAPR einen vergleichbaren Stellenwert als Risikofaktor für kardiale Ereignisse hat wie die Non-Compliance ist schwer eruierbar, da Non-Compliance nur durch überwachte Aspirin Einnahme vollständig auszuschließen ist, was schwer durchführbar ist. Es ist aber durchaus denkbar, ein Screening auf HAPR, eventuell auch auf Basis genetischer Untersuchungen, bei KHK-Risikopatienten als weiteres Tool einzusetzen, um das Risiko kardialer Ereignisse abzuschätzen. Darüberhinaus sind auch optimale Dosierungen und Dosisintervalle in der Aspirintherapie Gegenstand aktueller Diskussionen (Patrono, 2015).

5.3. Methodische Limitationen

Diese Studie hat einige Limitationen. Wie oben erklärt gründet der vermutete Zusammenhang des *GUCY1A3* Risikogens und der HAPR auf dem Nachweis der niedrigeren sGC und cGMP-Spiegeln bei homozygoten Trägern des Risikoallels, welcher in einer früheren Studie erbracht werden konnte (Kessler, 2017). Jedoch lagen diese Werte für die Studienpopulation dieser Arbeit nicht vor, sodass es unmöglich ist, einen kausalen Zusammenhang zwischen dem *GUCY1A3* Genotyp und der HAPR herzustellen. Nichtsdestotrotz machen die früheren Untersuchungen diesen Zusammenhang wahrscheinlich.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist die Tatsache, dass es sich lediglich um einen kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder ST) handelt, der statistisch signifikant mit der Hauptrisikovariante rs7692387 des *GUCY1A3* assoziiert ist. Leider war die Datenlage bezüglich ischämischen Events innerhalb 30 Tagen nach PCI in der untersuchten Studienpopulation spärlich. Es war nicht möglich, weitere Kohorten aus anderen Studienregistern zu akquirieren, um die Studienpopulation und die Power zu vergrößern und somit die Möglichkeit zu erhalten, den Zusammenhang der *GUCY1A3*-Risikovariante und isolierten Endpunkten, wie zum Beispiel der definitiven ST, zu untersuchen.

5.4 Vergleichbarkeit und Einfluss der Studiengruppen

Für diese Arbeit wurden, wie oben beschrieben, Patienten aus drei verschiedenen Studien, dem ISAR-ASPI-Trial, dem PLATO-Trial und der UCORBIO-Biobank eingeschlossen. In allen Studienpopulationen zeigen sich nach Genotypisierung in etwa zu 2/3 homozygote Träger der Hauptrisikovariante rs7692387 des *GUCY1A3*-Gens. Etwa 30% sind jeweils heterozygote Träger. Dies macht die Gruppen zunächst gut vergleichbar. Die Einschlusskriterien und damit letztlich die klinische Präsentation der Patienten aus den Studien unterscheiden sich jedoch wesentlich. Während in der PLATO-Studie fast ausschließlich Patienten mit dem klinischen Bild eines ACS eingeschlossen wurden, war dies im ISAR-ASPI-Kollektiv zu fast 2/3 nicht der Fall und im UCORBIO-Kollektiv nur in etwa der Hälfte der Fälle. Vor diesem Hintergrund muss man die unterschiedliche Ereignisrate in den drei Gruppen sehen. Kardiovaskuläre Ereignisse und Tod treten im PLATO-Trial relativ und absolut gesehen häufiger auf. Angesichts der Tatsache, dass diese Patienten sich zum Großteil mit einem hoch-

akuten, lebensbedrohlichem Krankheitsbild, dem ACS, vorstellen scheint dies nicht verwunderlich. Auch die PCI wird in diesen Fällen zumeist unter Notfallbedingungen durchgeführt, was wie überall in der Medizin, komplikationsträchtiger ist als ein elektives Vorgehen wie es in der ISAR-ASPI- bzw. der UCORBIO-Gruppe häufiger der Fall war. Durch die höhere Anzahl an Patienten generell und die höhere Ereignisrate in der PLATO-Gruppe gewinnt diese deutlich an Gewicht für die Gesamtauswertung. Je nach Endpunkt beziffert sich dies auf 60-90%. Diese Tatsache schränkt die Aussagefähigkeit dieser Arbeit für Patienten ein welche sich nicht im Rahmen eines ACS, sondern beispielsweise bei stabiler AP, einer PCI unterzogen. Hierfür wäre ein größeres Studienkollektiv vonnöten.

5.5 Der Clopidogrel-Stoffwechsel und das CYP2C19-Gen

Patienten werden nach Durchführung einer PCI mit Stenting nicht alleine mit Aspirin behandelt, sondern erhalten zusätzlich einen ADP-Rezeptorantagonisten. Im Hinblick auf den primären Endpunkt, kardiovaskulärer Tod oder ST, ist es schwierig klar zu trennen, ob die eingetretenen Ereignisse wirklich auf die HAPR, bedingt durch den *GUCY1A3* Genotyp, zurückzuführen sind, oder aber durch etwaige interindividuelle Unterschiede in der Wirkung von zum Beispiel Clopidogrel mitbegründet sind. Diese interindividuellen Unterschiede sind im Falle von Clopidogrel durch Polymorphismen des CYP2C19 Gens erklärbar. Dieses Gen kodiert für ein Cytochrom-P450-Enzym, welches Clopidogrel als Prodrug in der Leber bioaktiviert. Varianten in diesem Gen führen zu einer langsameren Metabolisierung und damit zu einer reduzierten Aktivierung von Clopidogrel (Hulot et al., 2006). Einige Studien zeigten, dass diese Genvarianten zu einer schlechteren Hemmung der Blutplättchen führten (high-on-Clopidogrel-platelet-reactivity; HCPR) (Shuldiner et al, 2009) und damit letztlich auch zu einem schlechteren klinischen Outcome hinsichtlich kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und ST bei Patienten nach PCI (Aradi et al., 2010; Mega et al., 2010). Diese Genvarianten, die zu einem Defizit in der Funktion des CYP2C19-Enzyms führen sind keinesfalls selten. Annähernd 30% der schwarzen und weißen Bevölkerung und 50% der Asiaten sind betroffen (Scott et al., 2013). Aus diesem Grund ist für eine genauere Einschätzung der Zusammenhänge zwischen HAPR und dem primären Endpunkt in dieser Arbeit die Mitbetrachtung der HCPR sinnvoll. In dieser Studie war die Verteilung von CYP2C19-Mutationsträgern in den untersuchten

GUCY1A3-Genotypen ähnlich, dennoch kann eine Beeinflussung nicht ausgeschlossen werden.

5.6 Der individualisierte Ansatz in der Clopidogreltherapie

In einer Subanalyse der PLATO und der TRITON-TIMI 38 Studie, die zur Bevorzugung von Ticagrelor und Prasugrel bei Patienten nach ACS aufgrund ihrer potenteren Plättchenhemmung geführt haben, wurde das klinische Outcome in Abhängigkeit vom CYP2C19-Genotyp untersucht. Für Prasugrel zeigte sich ein relatives Risiko (RR) von 0,57 (95% CI, 0,39–0,83) für MACCE bei Patienten mit einem nonfunktionalen Allel. Schaut man sich jedoch Patienten ohne nonfunktionales Allel an zeigte sich kein Unterschied im Vergleich mit Clopidogrel (RR 0,98 (95% CI, 0,80–1,20)). Für Ticagrelor konnten ähnliche Daten erhoben werden (Wallentin et al., 2010). Hierdurch konnte gezeigt werden, dass Clopidogrel je nach CYP2C19-Genotyp genauso potent wie die beiden neueren ADP-Rezeptorantagonisten sein kann bei jedoch geringerem Blutungsrisiko und deutlich preiswerterer Anschaffung. Das ursprüngliche Ergebnis der PLATO und TRITON-TIMI 38 Studie, das zur Bevorzugung von Ticagrelor und Prasugrel geführt hat, ist dabei vor dem Hintergrund, dass unter den mit Clopidogrel behandelten Patienten annähernd 30% ein non-funktionales CYP2C19-Allel hatten, nicht verwunderlich.

Dieser Umstand lässt einen individualisierten Ansatz bei der Wahl des ADP-Rezeptorantagonisten sinnvoll erscheinen. Hierfür wird allerdings eine Genotypisierung benötigt, die aktuell eine Kostenersparnis durch Verwendung des preiswerteren Clopidogrels nicht aufwiegen kann. Generell ist dies eine der am weitesten verbreiteten pharmakogenetischen Implementationen in die klinische Praxis (Cavallari, 2017). Es existiert bereits eine Studie, die die klassische Clopidogrel Therapie mit einem individualisierten Ansatz basierend auf der Genotypisierung vergleicht. In der personalisierten Gruppe wurde bei Vorhandensein von nonfunktionalen CYP2C19 Allelen auf eine Therapie mit Prasugrel gewechselt. In der unpersonalisierten Gruppe wurde keine Genotypisierung durchgeführt und alle Patienten erhielten Clopidogrel. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate an HTPR in der individualisierten Gruppe (Roberts et al., 2012).

Ob sich diese Beobachtung auch auf das klinische Outcome der Patienten ausweiten lässt, wird derzeit in der TAILOR-PCI Studie (The Tailored Antiplatelet Initiation to

Lessen Outcomes Due to Decreased Clopidogrel Response After Percutaneous Coronary Intervention) geprüft. Hierbei werden Patienten in zwei Gruppen randomisiert. Entweder erhalten sie die normale Clopidogreldosis ohne Genotypisierung oder sie werden genotypisiert und erhalten je nach Genotyp entweder auch Clopidogrel oder Ticagrelor. Nach zwölf Monaten wurde auch die Gruppe ohne individualisierten Therapieansatz genotypisiert. Erste Ergebnisse wurden 2020 publiziert. Hierbei wurden in der ersten Auswertung nur Patienten aus beiden Gruppen berücksichtigt, die eine Clopidogrelresistenz aufwiesen. Das waren 946 Patienten in der konventionellen Gruppe, die trotz zunächst nicht bekannter Resistenz zwölf Monate Clopidogrel bekommen haben, und 903 Patienten in der genbasierten Gruppe, die wegen einer initial festgestellten Clopidogrel-Resistenz Ticagrelor erhalten haben. Numerisch traten in der individualisierten Gruppe nach zwölf Monaten weniger Ereignisse bezüglich des kombinierten primären Endpunkts kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneute Ischämie und Stentthrombose auf. Die Ereignisrate lag bei 4,0% vs. 5,9%. Das RR war um 34% geringer. Die Hazard ratio lag bei 0,66 mit einem p-Wert von 0,056. Damit war der Unterschied nicht signifikant, zeigt jedoch eine klare Tendenz. Die Blutungsrate war in dieser Studie in beiden Gruppen vergleichbar. Eine Subanalyse, in welcher nur die ersten drei Monate nach Prozedur beleuchtet wurden, konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer relativen Risikoreduktion von fast 80% zeigen. In der frühen Phase nach PCI scheint somit auch hier eine relevante Risikoreduktion durch das genbasierte Vorgehen zu gelingen (Bavry, 2020).

Einen Einzug in die Leitlinien erhielt die Genotypisierung von CYP2C19 bislang nur eingeschränkt. Die amerikanischen Leitlinien empfehlen eine Genotypisierung ausschließlich bei Hochrisiko-Patienten, mit zum Beispiel Diabetes als Begleiterkrankung oder komplizierten Koronararterienläsionen (Empfehlungsgrad 2B). Eine Ausweitung dieser Empfehlungen bleibt bei stärkerer Datenlage abzuwarten. Insgesamt ist der individualisierte Ansatz im Hinblick auf die Clopidogreltherapie aber ein gutes Beispiel, wie die Genotypisierung mithilfe von Ergebnissen, zu welchen auch diese Arbeit beiträgt, in Zukunft einen Ansatzpunkt für die personalisierte Medizin bei KHK-Patienten darstellen könnte.

5.7 Klinische Einflussfaktoren

Wechselwirkungen

Darüber hinaus existieren nicht nur genetische Ursachen für das unterschiedliche Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie, sondern auch klinische Faktoren. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Begleitmedikation. Im Falle von Clopidogrel insbesondere jene, die auch über das Cytochrom P450-System metabolisiert wird. Als eine der ersten Medikamentenklassen wurde dies für Protonenpumpen-Inhibitoren, insbesondere Omeprazol, beschrieben: Die ersten erhobenen Daten zeigten eine hohe Inzidenz von high-on-therapy-platelet-reactivity (HTPR) bei Patienten mit KHK nach PCI, die gleichzeitig Omeprazol einnahmen (Cuisset et al., 2009). Jedoch zeigten anschließend durchgeführte große randomisierte-kontrollierte Studien, die Clopidogrel mit und ohne begleitende Omeprazol-Therapie nach PCI untersuchten, keinen signifikanten Unterschied im Sinne von MACCE zwischen den beiden Gruppen (Bhatt et al., 2010). Das heißt, die klinischen Auswirkungen bleiben umstritten. Desweiteren wurden Interaktionen zwischen antithrombozytären Medikamenten und Calcium-Kanal-Blockern sowie Statinen beschrieben (Siller et al, 2008; Lau et al., 2003). Auch diese ließen sich allerdings in weiteren Studien nicht eindeutig belegen (Olesen et al., 2011; Geisler et al., 2008). Insgesamt wurden in den Leitlinien bezüglich der hier genannten Medikamente bislang keine Kontraindikationen für die Kombination mit Clopidogrel ausgesprochen.

Begleiterkrankungen

Ein weiterer klinischer Faktor, der Einfluss auf die Effektivität der Therapie und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse nimmt, sind Begleiterkrankungen. So scheinen gemäß aktuellen Studien zum Beispiel die chronische Niereninsuffizienz (CKD) und der Diabetes mellitus mit der HTPR assoziiert zu sein (Best et al., 2008; Geisler et al., 2007). Die CKD, die ein bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor ist, wurde als unabhängiger Risikofaktor für die HTPR bei Patienten mit KHK entdeckt (Angiolillo et al., 2010). Andere Studien zeigten außerdem ein schwaches Ansprechen auf Clopidogrel und eine hohe Inzidenz an STs bei Diabetikern nach PCI, insbesondere bei denen, die insulinpflichtig waren (Angiolillo et al., 2005). Mögliche Ursachen für die beobachteten Zusammenhänge könnten unterschiedliche pharmakodynamische Prozesse wie erhöhter Umsatz von Blutplättchen oder eine Hochregulation der P2Y12-Funktion bei diesen Patienten sein (Schiffrin, Mann, 2007; Ferreira et al., 2006).

Darüber hinaus scheint auch der Body-Maß-Index (BMI) ein Faktor zu sein, der die Plättchenhemmung beeinträchtigt. Kleinere Studien zeigten, dass übergewichtige Patienten ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) eine schwächere Hemmung der Plättchenaktivität unter Clopidogrel aufwiesen (Angiolillo et al., 2004). Die Datenlage hierzu ist allerdings spärlich.

5.8 Ausweitung der Erkenntnisse auf die neuen ADP-Rezeptorantagonisten?

Darüberhinaus ist es schwierig, die erlangten Erkenntnisse auf andere ADP-Rezeptorantagonisten auszuweiten, da nur der Clopidogrel Arm der PLATO-Studie untersucht wurde und auch 95% der Probanden aus dem ISAR-ASPI Register Clopidogrel zusätzlich zu Aspirin einnahmen (Mayer et al., 2014). Für Probanden aus der UCORBIO-Biobank war nicht bekannt welcher ADP-Rezeptorantagonist eingenommen wurde. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass in den neuen Leitlinien zur DAPT nach ACS, auf der PLATO-Studie fußend, zunächst Ticagrelor gegenüber Clopidogrel bevorzugt wurde bzw. die aktualisierten Leitlinien nun gemäß der ISAR-REACT5-Studie Prasugrel bevorzugen, stellt dies eine deutliche Einschränkung dar. Es ist durchaus denkbar, dass Ticagrelor und Prasugrel, aufgrund ihrer potenteren Wirkstärke die negativen Effekte der HAPR teilweise ausgleichen könnten. Sowohl für Ticagrelor als auch für Prasugrel konnte gezeigt werden, dass sie zu einer stärkeren Hemmung der Thrombozyten und zu einer signifikant niedrigeren Rate an HTPR im Vergleich zu Clopidogrel führen (Jernberg et al., 2009; Wallentin et al., 2009). Auch der Versuch einer doppelten Dosierung von Clopidogrel scheiterte. Zwar konnte die Rate an HTPR im Vergleich zur Standarddosierung gesenkt werden, mit Prasugrel gelang dies aber noch effektiver (Alexopoulos et al., 2011). Die effektivere Hemmung der Blutplättchen wirkte sich auch auf das klinische Outcome der Patienten aus. Die MACCE-Rate im Kontext eines ACS war bei beiden Medikamenten signifikant niedriger im Vergleich zu Clopidogrel (Wiviott et al., 2007; Wallentin et al., 2009). Diese Beobachtung führte zur Bevorzugung dieser beiden Substanzen in den neuen Leitlinien für die DAPT nach ACS. Vor Veröffentlichung der ISAR-REACT5-Studie bestanden Einschränkungen für Prasugrel aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos. Die aktuelle Studie konnte jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Blutungsrisikos zwischen Ticagrelor und Prasugrel detektieren. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass der primäre Endpunkt, eine Zusammensetzung aus Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall nach zwölf Monaten, unter Ticagrelor signifikant

häufiger auftrat als unter Prasugrel (9,3% vs. 6,9%) (Schüpke et al., 2019). Somit scheint Prasugrel der aktuell potenteste Hemmer der Thrombozytenaggregation zu sein ohne dabei das Blutungsrisiko entscheidend zu erhöhen. Trotz der potenteren Hemmung konnte auch für die neuen ADP-Rezeptorantagonisten ein Zusammenhang zwischen der HTPR und schlechterem Outcome gezeigt werden (Bonello et al, 2012). Die Erkenntnisse aus den oben genannten Studien, in denen vornehmlich Clopidogrel zusätzlich zu Aspirin verabreicht wurde, lassen sich dennoch nicht ohne weiteres auf die neuen ADP-Rezeptorantagonisten übertragen. Das schränkt somit vor allem die Aussagekraft bei Patienten mit ACS ein, bei denen diese Medikamente nun bevorzugt zum Einsatz kommen.

Trotz der in den neuen Leitlinien aufkommenden Bevorzugung von Ticagrelor und aktuell Prasugrel bei Patienten mit ACS bleiben trotzdem Indikationen für die Verschreibung von Clopidogrel. Zum einen im Bereich der elektiven Therapie der stabilen Angina pectoris, zum anderen aber auch wenn die neuen ADP-Rezeptorantagonisten nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind. Hier könnte die Genotypisierung des CYP2C19 Gens zusätzlich dazu beitragen, dass in diesen Fällen wieder öfter zu Clopidogrel als Mittel der Wahl gegriffen wird. Denn, wie oben erwähnt, zeigte sich, dass Patienten ohne non-funktionalem CYP2C19-Allel unter Clopidogreltherapie kein signifikant schlechteres klinisches Outcome hatten als Patienten, die mit den neuen ADP-Rezeptorantagonisten behandelt wurden. So wäre es durchaus denkbar, dass zum Beispiel bei aufgetretenen Nebenwirkungen oder bei erhöhtem Blutungsrisiko mittels Genotypisierung geprüft wird, ob Clopidogrel für diesen individuellen Patienten genauso effektiv wirkt und dann je nach Genotyp ein Wechsel des Medikaments vorgenommen wird oder nicht. Dies würde nicht nur das Blutungsrisiko und die Rate an Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Dyspnoe unter Ticagrelor, senken, sondern auch Kosten sparen, da Clopidogrel wesentlich billiger ist. Ob der Wechsel auf Clopidogrel die Kosten durch die Genotypisierung gänzlich aufwiegen kann müssen Berechnungen zeigen. Durch die erschwinglicher werdende Genom-Sequenzierung erscheint dies in Zukunft jedoch durchaus realistisch (Cavallari, 2017).

Eine Schwierigkeit im Kontext des ACS besteht darin, dass es meist nicht möglich ist präemptiv eine Genotypisierung durchzuführen und diese aktuell mindestens zwei bis drei Tage in Anspruch nimmt. Da die meisten Komplikationen in den ersten Tagen

nach der PCI auftreten ist es allerdings von großer Bedeutung in diesem Zeitraum einen potenten ADP-Rezeptorantagonisten zu verabreichen. Daher hat die Bevorzugung von Ticagrelor und Prasugrel im akuten Setting durchaus seine Berechtigung. Es wäre jedoch denkbar, dass es in Zukunft möglich ist, die Ergebnisse einer Genotypisierung noch schneller zu erhalten bzw. standardmäßig von jedem Risikopatienten eine solche präemptiv vorliegen zu haben. Das alles sind Gründe warum Clopidogrel auch in Zukunft Anwendung finden wird und unterstreicht die Relevanz der hier erhobenen Daten, obwohl nur Patienten unter Clopidogreltherapie untersucht wurden.

5.9 Individualisierte Konzepte – ein Ausblick

In den neuen Leitlinien zur DAPT zeigt sich zunehmend eine Tendenz zu individualisierten Konzepten bezüglich der Therapiedauer. Es werden Scoring Systeme entwickelt, um Aufschluss über das individuelle Blutungs- und Ischämierisiko zu erhalten. Dies hilft den optimalen Zeitraum der DAPT für jeden Patienten festzulegen. Dabei wäre es durchaus denkbar, dass auch genetische Risikovarianten, wie das *GUCY1A3*-Gen und die damit assoziierte HAPR, Einzug in solche Scoring Systeme erhalten. Gerade in Zeiten des Preisverfalls der genetischen Sequenzierung werden derartige Ansätze zunehmend sinnhaft. Es bedarf hierzu jedoch sicherlich weiterem Verständnis möglicher Einflussfaktoren auf die Gerinnungsaktivität der Thrombozyten an sich, sowie des Einflusses aller auf die Gerinnung wirkender Medikamente. Vorstellbar wäre, ein ganzes Gen-Panel zu entwickeln, das die verschiedensten genetischen Einflussfaktoren, wie zum Beispiel das *GUCY1A3*-Gen und Polymorphismen im Clopidogrelstoffwechsel, zusammenträgt und so gesammelt Einzug in ein Ischämierisiko-Scoring System erhält. Wichtig ist dabei selbstverständlich auch, das Blutungsrisiko nicht außer Acht zu lassen. Es konnte zum Beispiel für Prasugrel gezeigt werden, dass Patienten, die eine sehr niedrige on-therapy-platelet-reactivity aufwiesen ein höheres Risiko für Blutungskomplikationen hatten (Bonello et al., 2012). Die Waage zu finden zwischen optimaler Reduktion ischämischer Events ohne dabei das Blutungsrisiko wesentlich zu erhöhen, bleibt eine der wichtigsten Aufgaben in der Sekundärprävention nach PCI und Stenting.

Bisher sind diese Scoring Systeme hauptsächlich für die Entscheidung über die Dauer der DAPT relevant. Um darüber hinaus auch als Entscheidungshilfe für die Wahl des

passenden ADP-Rezeptorantagonisten zu fungieren, bedarf es aus oben genannten Gründen, gerade im akuten Setting eines ACS, einer schnelleren Verfügbarkeit der Ergebnisse der Genotypisierung. Im Optimalfall sollten diese Ergebnisse bereits zum Zeitpunkt des Eingriffs bzw. des Beginns der jeweiligen Therapie vorliegen. Der Verwirklichung dieses Plans, eine genotype-guided-therapy (GGTx) flächendeckend in die klinische Praxis zu integrieren, bestehen jedoch, Stand heute, noch einige Hürden. Zum einen bedarf es einer stärkeren Datenlage bezüglich des klinischen Outcomes von Patienten, die sich einer GGTx unterzogen. Diese Daten sind, zum Beispiel für Clopidogrel, bereits im Rahmen der TAILOR-PCI Studie in Arbeit. Erste Ergebnisse geben aktuell Hinweise für eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch die GGTx (Bavry, 2020). Erhobene Daten wie diese sind die Voraussetzung dafür, dass das Problem der Kosteneffektivität angegangen werden kann. Aktuell kostet die Genotypisierung von kleineren Genabschnitten wie dem CYP2C19-Gen zwischen 100 und 250\$ (Harada et al., 2017). Sollten Berechnungen zeigen, dass diese Kosten unter denen liegen, die durch häufigere Krankenhausaufenthalte durch vermehrtes Auftreten von Komplikationen im Rahmen der klassischen Therapie zustande kommen, ebnet dies den Weg für eine Kostenrückerstattung durch die Krankenkassen. Für eine breite Implementation der GGTx in die klinische Praxis müssen darüberhinaus Ärzte über die Möglichkeiten, Anwendungsgebiete und Nutzung von Genotypisierungsdaten geschult werden.

Bis vor wenigen Jahren beschäftigten sich nur kleinere Fachgruppen mit den Möglichkeiten der GGTx. Mittlerweile existieren jedoch Konsortien wie das CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) oder das IGNITE-Network (Implementing genomics in practise), die sich die Implementation der GGTx in die klinische Praxis zur Aufgabe gemacht haben. Es wird versucht, genetische Labortestungen über klinische Studien, die die nötige Evidenz erbringen, in tatsächliche Empfehlungen zur Verschreibung von Medikamenten zu überführen. Hierzu bringt das CPIC eigene, evidenzbasierte Leitlinien heraus. Sicher benötigen klinische Studien, die die nötige Evidenz liefern, einige Zeit. Aber dennoch werden Organisationen wie diese die Entwicklung der GGTx vorantreiben, und die Implementation in die klinische Praxis könnte unter anderem durch angestellte Kosten-Nutzen-Berechnungen, mit dem Ziel der Kostenübernahme durch die Krankenkassen, erleichtert werden (Harada et al., 2017).

Diese Arbeit ist ein Beispiel für eine klinische Studie, die den Zusammenhang einer genetischen Variante mit dem klinischen Outcome von Patienten untersucht hat. Die genetische Variante steht dabei auch im Zusammenhang mit der Wirkung des Medikaments, in diesem Fall Aspirin. Derartige Arbeiten sind die Grundlage für die Entwicklung der GGTx. Weitere Studien müssen nun zeigen, ob eine GGTx im Sinne einer Anpassung der Dosierung, der Wahl des Begleitmedikaments oder der Dauer der Therapie in Abhängigkeit des Genotyps einen Vorteil hinsichtlich des klinischen Outcomes bringt.

Da im Falle der DAPT sehr viele genetische Faktoren Einfluss nehmen auf die Wirkung der Medikamente und das Auftreten von ischämischen Ereignissen und Blutungskomplikationen, wird selten die Betrachtung einer einzigen genetischen Variante ausreichen, um Empfehlungen für die Änderung eines Therapieregimes auszusprechen. Für wahrscheinlicher halte ich, wie oben erwähnt, die Entwicklung von Gen-Panels, die gesammelt Einzug in ein Risikoscoring-System erhalten, welches dann die Grundlage für Handlungsempfehlungen darstellt. Ob die Entwicklung von Gen-Panels, auf der Basis von Arbeiten wie dieser, bei der Bewältigung der Aufgabe helfen können, die optimale Art und Dauer der Therapie für Patienten nach PCI und Stenting zu finden, bei der sich Ischämie- und Blutungsrisiko die Waage halten, wird die Zukunft zeigen.

6. Zusammenfassung

Die KHK ist eine der relevantesten und tödlichsten Volkskrankheiten in Deutschland. Mehrere Millionen Patienten erkranken im Laufe ihres Lebens und annähernd jeder 20. Bürger erleidet einen Herzinfarkt (Gößwald et al., 2013). Die KHK, als Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien, ist in ihrer Pathogenese bislang nur unvollständig verstanden. Wichtige beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind seit Jahren bekannt. Die Genetik als unbeeinflussbarer Risikofaktor wurde lange Zeit nur unter dem Aspekt der positiven Familienanamnese beobachtet, ohne die zugrundeliegenden Ursachen zu verstehen. GWAS haben hierbei in den letzten Jahren zur Identifikation von genetischen Risikovarianten für die Entstehung der KHK beigetragen. Sind konservative Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft oder kommt es zu einem ACS ist die PCI mit Stenting der Koronarstenosen die wichtigste therapeutische Option für diese Patienten. Anschließend ist es von größter Relevanz mittels DAPT das Auftreten von erneuten ischämischen Komplikationen zu vermeiden ohne dabei das Blutungsrisiko außer Acht zu lassen. Mehrere hunderttausend dieser PCIs werden jedes Jahr in Deutschland durchgeführt, sodass die optimale postprozedurale Therapie für viele Patienten von enormer Bedeutung ist. Diese Arbeit beschäftigte sich mit dem Zusammenhang eines KHK-Risikogens, das ein schlechteres Ansprechen auf die Plättchenhemmung im Sinne einer HAPR bedingt, und dem klinischen Outcome der Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass die *GUCY1A3*-Risikovariante signifikant mit dem primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder ST assoziiert ist. Erklärbar scheint dieser Zusammenhang über die Auswirkung der Risikovariante auf den cGMP-Stoffwechsel. Damit wurde ein biochemischer Erklärungsansatz für die HAPR gefunden, der der verbreiteten Meinung widerspricht, die HAPR beruhe vor allem auf Non-Compliance seitens der Patienten.

Das Risiko von homozygoten Trägern der *GUCY1A3* Risikovariante, ein ischämisches Ereignis unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zu erleiden, ist also erhöht. Dies wirft die Frage auf, ob diesem Umstand durch Anpassung des Therapieregimes, sei es durch Änderung der Dosierung, von Dosisintervallen oder des Begleitmedikaments, begegnet werden kann. Insgesamt muss die Relevanz dieser Arbeit dabei vor dem Hintergrund der sich zunehmend in allen Bereichen der Medizin entwickelnden, personalisierten Therapie betrachtet werden. Die personalisierte Therapie versucht eine maßgeschneiderte Behandlung auf der Basis der individuellen

Charakteristiken eines jeden Patienten zu schaffen. Da die medikamentöse Therapie die Grundlage der Behandlung für die meisten chronischen Erkrankungen ist, ist die Pharmakogenetik, also die Wissenschaft der genetischen Einflüsse auf die Medikamentenwirksamkeit beim individuellen Patienten, eine der wichtigsten Komponenten der personalisierten Medizin (Harada et al., 2017). Innerhalb der letzten Dekade wurden verschiedenste Gene und SNPs entdeckt, die sich auf die Wirksamkeit von Medikamenten auswirken. Diese Arbeit stellt eine solche pharmakogenetische Studie dar, die sich mit einem der in Deutschland am häufigsten verschriebenen Medikamente - dem Aspirin - beschäftigt. Ob die Ergebnisse dieser Studie dabei helfen, für Patienten mit erhöhtem Risiko für ischämische Ereignisse nach PCI ein individuell angepasstes Therapieregime zu schaffen, das diese Komplikationen besser verhindert, bleibt abzuwarten. Hierfür bedarf es weiterer Studien, die zunächst die Auswirkung der Genvariante auf das klinische Outcome an großen Patientenkollektiven bestätigen. Anschließend muss eruiert werden, ob das klinische Outcome durch ein, auf Basis von Genotypisierung, individualisiertes Therapiekonzept verbessert werden kann. Erste Hinweise darauf liefert beispielsweise die oben genannte TAILOR-PCI-Studie. Dies schafft die nötige Evidenz als Grundlage für die Implementierung der GGTx in die klinische Praxis. Nicht zuletzt bedarf es dafür auch Berechnungen, die die Kosten-Nutzen-Effektivität dieses Ansatzes zeigen und so den Weg ebnen für die Kostenrückerstattung durch die Krankenkassen.

Bis erste Empfehlungen für eine Genotyp-gesteuerte DAPT in Leitlinien integriert werden könnten, werden wahrscheinlich noch einige Jahre vergehen. Außer der HAPR müssen weitere genetische Einflussfaktoren auf die Thrombozytenaggregation an sich und die Wirksamkeit aller beteiligten Medikamente, insbesondere der ADP-Rezeptorantagonisten, besser verstanden und in großen Studien untersucht werden. Auf Basis dieser Untersuchungen wäre für die Zukunft zum Beispiel die Entwicklung von Gen-Panels, bestehend aus verschiedensten Risikovarianten mit Einfluss auf die Effektivität der Thrombozytenhemmung, vorstellbar. Diese könnten dann als genetischer Faktor Einzug halten in ein Ischämierisiko-Scoring-System für Patienten nach PCI, auf dessen Basis dann ein maßgeschneidertes, individualisiertes Behandlungskonzept für Patienten entwickelt werden kann.

In Zeiten der immer preiswerter und schneller werdenden Entwicklung zur Sequenzierung von Genen halte ich es für sehr wahrscheinlich, dass die GGTx in den

kommenden Jahren verbreitet Einzug in die klinische Praxis erhält. Ob diese Arbeit dazu beitragen kann die GGTx im Bereich der dualen Plättchenhemmung nach PCI zu etablieren und damit KHK-Patienten zu helfen, eine optimale Therapie zu finden und schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden, bleibt abzuwarten.

7. Literaturverzeichnis

- Alexopoulos D., Davlouros P, Xanthopoulou I, Kassimis G, Stavrou E, Hahalis G, Athanassiadou A. 2011. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post-stenting more effectively than high-dose (150-mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19*2 genotyping. *JACC Cardiovasc Interv. Vol. 4: 403-410.*
- Angiolillo D, Capodanno D, Vivas D, Sabaté M, Ferreiro J, Ueno M, Jimenez-Quevedo P, Alfonso F, Bass T, Macaya C, Fernandez-Ortiz A. 2010. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol. Vol 55: 1139-1147.*
- Angiolillo D, Bernardo E, Barrera Ramírez C, Sabaté M, Fernandez C, Hernández-Antolín R, Escaned J, Alfonso F, Macaya C. 2004. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? *J Invasive Cardiol. Vol. 16: 169-174.*
- Angiolillo D, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Hernández R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Bañuelos C, Costa M, Bass T, Macaya C. 2005. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes, Vol. 54: 2430-2435.*
- Anthony A. Bavry, 2020. Tailored Antiplatelet Initiation to Lessen Outcomes due to Decreased Clopidogrel Response After Percutaneous Coronary Intervention - TAILOR PCI. *J Am Coll Cardiol.*
- Antl M, Eiglsperger C, Werner M, Konrad I, Kocher T, Wilm M, & Hofmann F, Schlossmann J. 2007. IRAG mediates NO/cGMP-dependent inhibition of platelet aggregation and thrombus formation. *Blood. Vol 109: 552-559.*
- Aoki J, Mehran R, Moses J, Bertrand M, Mclaurin B, Cox D, Lincoff A, Ohman E, White H, Parise H, Leon M, Stone G. 2009. Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting and bare metal stents: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation. Vol 119: 687-698*
- Aradi D, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokés-Füzesi M, Magyarlaci T, Horváth I, Serebruany V. 2010. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J. Vol 160: 543-51.*
- Aszódi A, Ahmad M, Glauner M, Zhou Xh, Ny L, Andersson K, Kehrel B, Offermanns S, 1999. The vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) is involved in cGMP- and cAMP-mediated inhibition of agonist-induced platelet aggregation, but is dispensable for smooth muscle function. *EMBO Mol Med. Vol 18: 37-48.*
- Best P, Berger P, Dasgupta A, Brennan D, Szczech L, Califf R, Topol E; Credo Investigators. 2008. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J. Vol. 155:687-693.*
- Bhatt D, Contant C, Cohen M, Lanos A, Schnitzer T, Shook T, Lapuerta P, Goldsmith M, Laine L, Scirica B, Murphy S, Cannon C; Cogent Investigators. 2010. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med. Vol. 363: 1909-1917*
- Biondi-Zoccai G, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. 2006. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J. Vol. 27(22): 2667-2674*
- Bonello L, Pansieri M, Maillard L, Rossi P, Collet F, Jouve B, Wittenberg O, Laine M, Michelet P, Bessereau J, Lemesle G, Dignat-George F, Paganelli F, Camoin-Jau L. 2012. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost. Vol 10: 1999-2005.*

- Bundesgesundheitsurvey, 2015. Häufigkeit von Perkutanen Koronarinterventionen (PCI). RKI und Destatis.
- Patrono C. 2015. The Multifaceted Clinical Readouts of Platelet Inhibition by Low-Dose Aspirin. *J Am Coll Cardiol*. Vol. 66: 74-85.
- Cardiogramplusc4d Consortium: Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TI, Thompson Jr, Ingelsson E, Saleheen D, Erdmann J, Goldstein Ba, Stirrups K, König I, Cazier Jb, Johansson A, Hall As, Lee J, 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 L, Rafelt S, Shungin D, Strawbridge R, Thorleifsson G, Tikkanen E, Van Zuydam N, Voight Bf, Waite LI, Zhang W, Ziegler A, Absher D, Altshuler D, Balmforth Aj, Barroso I, Braund Ps, Burgdorf C, Claudi-Boehm S, Cox D, Dimitriou M; Diagram Consortium; Cardiogenics Consortium, Doney A, 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 MI, Lundmark A, Mccarthy M, Meisinger C, Melander O, Mihailov E, Maouche S, Morris A, Müller-Nurasyid M; Muther Consortium, Nikus K, Peden J, Rayner Nw, Rasheed A, Rosinger S, Rubin D, Rumpf Mp, Schäfer A, Sivananthan M, Song C, Stewart Af, Tan S, Thorgeirsson G, Van Der Schoot Ce, Wagner Pj, Wells G, Wild P, 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 S, Evans A, Ferrario Mm, Ferrières J, Gauguier D, Go As, Goodall Ah, Gudnason V, Hazen S, Holm H, Iribarren C, Jang Y, Kähönen M, Kee F, Kim Hs, Klopp N, Koenig W, Kratzer W, Kuulasmaa K, Laakso M, Laaksonen R, Lee J, Lind L, Ouwehand W, Parish S, Park J, Pedersen N, Peters A, Quertermous T, Rader Dj, Salomaa V, Schadt E, Shah S, Sinisalo J, Stark K, Stefansson K, Trégouët D, Virtamo J, Wallentin L, Wareham N, Zimmermann M, Nieminen M, Hengstenberg C, Sandhu Ms, Pastinen T, Syvänen A, Hovingh G, Dedoussis G, Franks P, Lehtimäki T, Metspalu A, Zalloua Pa, Siegbahn A, Schreiber S, Ripatti S, Blankenberg Ss, Perola M, Clarke R, Boehm Bo, O'donnell C, Reilly M, März W, Collins R, Kathiresan S, Hamsten A, Kooner J, Thorsteinsdottir U, Danesh J, Palmer Cn, Roberts R, Watkins H, Schunkert H, Samani N. 2013. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature Genetics*. Vol 45: 25-33.
- Cavallari L. 2017. Personalizing antiplatelet prescribing using genetics for patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, Vol.15: 581-589.
- Costa F, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong M, Kim Hs, Colombo A, Steg P, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt D, Stone G, Windecker S, Steyerberg Ew, Valgimigli M; Precise-Dapt Study Investigators. 2017. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*, Vol. 389: 1025-1034.
- Cuisset T, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, Brissy O, Morange Pe, Alessi Mc, Bonnet J. 2009. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. Vol. 54: 1149-1153.
- Cutlip D, Mehran R, Boam A, Cohen Dj, Van Es G-A, Steg Pg, Morel M-A, Mauri L, Vranckx P, Mcfadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff M, Serruys P, Academic Research Consortium. 2007. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. Vol. 115: 2344–2351.
- Dangas G, Mehran R, Parise H, Lansky A, Cristea E, Brodie B, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga J, Dudek D, Möeckel M, Stone G; Harmonizing Outcomes With Revascularization And Stents In Acute Myocardial Infarction (Horizons-Ami) Trial Investigators. 2011. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation*. Vol. 123: 1745-1756.

- Deutsche Herzstiftung e.v., 2016. Deutscher Herzbericht 2016.
- Camenzind E, Wijns W 2007. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. Vol. 115: 1440-1455.
- Erdmann J, Esslinger U, Rumpf P, 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, Nöthen M, Hofmann P, Braund P, Mergia E, Reinhard W, Burgdorf C, Schreiber S, Balmforth A, Hall A, Bertram L, Steinhagen-Thiessen E, Li S-C, März W, Reilly M, Kathiresan S, Mcpherson R, Walter U, Cardiogram, Ott J, Samani Nj, Strom T, Meitinger T, Hengstenberg C, Schunkert H 2013. Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction. *Nature* Vol. 504: 432-436.
- Feil R, 2006. cGMP signalling: from bench to bedside. *EMBO reports*. Vol 7:149-153.
- Ferreira I, Feijge M, Gorter G, Van Haefen T, Heemskerk J, Akkerman J. 2006. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Vol 26: 417-422.
- Geisler T, Paterok M, Langer H, Stellos K, Lindemann S, Herdeg C, May A, Gawaz M. 2007. Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes care*. Vol 30(2): 372-374.
- Geisler T, Paterok M, Göhring-Frischholz K, Bigalke B, Stellos K, Seizer P, Kraemer B, Dippon J, May Ae, Herdeg C, Gawaz M. 2008. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J*. Vol. 29: 1635-1643.
- Gargiulo G, Valgimigli M; Capodanno D; Bittl A, 2017. State of the art: duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and coronary stent implantation – past, present and future perspectives. *EuroIntervention*. Vol 13: 717-733.
- Gößwald A, Nowossadeck E, Busch M. 2013. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*.
- Harada S., Zhou Y., Duncan S., Armstead A., Coshatt G. M., Dillon C., Brott B. C., Willig, J., Alsip J. A., Hillegass W. 2017. Precision Medicine at the University of Alabama at Birmingham: Laying the Foundational Processes Through Implementation of Genotype-Guided Antiplatelet Therapy. *Clin Pharmacol Ther*, Vol. 102: 493-501.
- Hulot J, 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. *American College of Cardiology Foundation*. Vol 56: 134-143.
- Nagelschmitz J, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, and T Hohlfeld 2014. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. *Clinical Pharmacology*. Vol 6: 51-59.
- Hulot J, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvallé G, Aiach M, Lechat P and Gaussem P 2006. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. ; Vol. 108: 2244-2247.
- Jernberg T, Winters K, Darstein C, Brandt J, Jakubowski J, Naganuma H, Siegbahn A, Wallentin L. 2009. 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. *Eur Heart J*. Vol. 27(10): 1166-1173.
- Kessler T, Wolf B, Eckhold J, Vilne B, Hollstein R, Ameln Von S, Dang T, Sager H, Rumpf Pm, Aherrahrou R, Kastrati A, Bjoerkegren J, Erdmann J, Lusi A, Civelek M, Kaiser F, Schunkert H 2017. Functional Characterization of the *GUCY1A3* Coronary Artery Disease Risk Locus. *Circulation*. Vol. 136(5): 476-489.
- Wallentin L, Richard C. Becker, Andrzej Budaj, Cannon C, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Stefan J, Katus H, Kenneth W, Scirica B, Allan Skene, Steg P, Storey R and

- Harrington R for The Plato Investigators 2009. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Medicine*. Vol. 361: 1045-1057.
- Lau W, Watkins P, Neer C, Horowitz K, Hopp A, Tait A, Carville D, Guyer K, Bates E. 2003. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. Vol. 107(1): 32-37.
- Lip G. 2008. 'Aspirin resistance' or treatment non-compliance: Which is to blame for cardiovascular complications? *J Transl Med*. Vol. 6, Article 47.
- Valgimigli M, Thury A, Mcfadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, De Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Mesquita Gabriel H, Airoldi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C and for the Zeus Investigators 2015. Zotarolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents in Uncertain Drug-Eluting Stent Candidates. *J Am Coll Cardiol*. Vol. 65(8): 805-815.
- Mayer K, Braun S, Schulz S, Orban M, Morath T, Cala L, Hoppmann P, Schunkert H, Laugwitz K-L, Kastrati A, Sibbing D 2014. Aspirin treatment and outcomes after percutaneous coronary intervention: results of the ISAR-ASPI registry. *American College of Cardiology Foundation*. Vol. 64: 863-871.
- Mega J, Collet J, Anderson J, Antman E, Blichen K, Cannon C, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne B, Hulot J, Kastrati A, Montalescot G, Neumann F, Shen L, Sibbing D, Steg P, Trenk D, Wiviott S, Sabatine M. 2010. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. Vol. 304: 1821-1830.
- Mega J, Wiviott S, Shen L, Hockett R, Brandt J, Walker J, Antman E, Macias W, Braunwald E, Sabatine M. 2009. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Medicine*. Vol. 360: 354-362.
- Mehran R, Steg P, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, Henry T, Kini A, Stuckey T, Cohen D, Berger P, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff M, Hermiller J, Shawl F, Gibson Cm, Chieffo A, Alu M, Moliterno D, Colombo A, Pocock S. 2013. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 382: 1714-1722.
- Mellion B, Ohlstein E, Pontecorvo E, Hyman A, Kadowitz P. 1981. Evidence for the inhibitory role of guanosine 3', 5'-monophosphate in ADP-induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood* Vol. 57: 946-955.
- Kim M, 2010. In-Stent Restenosis. *Cardiovascular Therapeutics*. Vol.29:190-8.
- Olesen J, Charlot M, Fosbøl E, Andersson C, Weeke P, Ahlehoff O, Selmer C, Torp-Pedersen C, Hansen P, 2011. Calcium-channel blockers do not alter the clinical efficacy of clopidogrel after myocardial infarction: a nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. Vol. 57(4):409-17.
- Patrono G, 2006. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol*. Vol 147: 241-251.
- Urban P, Ian T. Meredith, Abizaid A, Stuart J. Pocock, Carrié D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iñiguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrí M, Garot P, Suneel Talwar, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll H, Morice M for the Leaders Free Investigators, 2015. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. Vol. 373: 2038-2047.
- Singh R, Mengi S, Yan-Jun Xu, Arneja A and Dhalla N, 2002. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol*. Vol. 7(1): 40-53.
- Byrne R and Kastrati A, 2015. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. Vol. 36: 3320-3331.
- Roberts J, Wells G, Le May, Labinaz M., Glover C., Froeschl M., Dick A., Marquis J, O'brien E., Goncalves S., Druce I., Stewart A., Gollob M. 2012. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*, Vol. 379: 1705-1711.

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. Vol. 344: 1383-1389.
- Schiffrin E, Mann J. 2007. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. Vol. 116(1): 85-97.
- Scott S, Stein C, Hulot J, Mega J, Roden D, Klein T, Sabatine M, Johnson J, Shuldiner A; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. 2013. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. Vol. 94: 317-323.
- Shuldiner A, Bliden K, Gandhi A, Ryan K, Horenstein R, Damcott C, Pakyz R, Tantry U, Gibson Q, Pollin T, Post W, Parsa A, Mitchell B, Faraday N, Herzog W, Gurbel P. 2009. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. Vol. 302(8): 849-857.
- Signorello M, Leoncini G. 2009. The arachidonic acid effect on platelet nitric oxide level. *Biochim Biophys Acta*. Vol. 1791(11): 1084-1092.
- Siller-Matula J, Christ G, Jilma B. 2008. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. Vol. 52: 1557-1563.
- Simon T, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg P, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry Of Acute St-Elevation and Non-St-Elevation Myocardial Infarction (Fast-Mi) Investigators. 2009. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. Vol. 360: 363-375.
- Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017. Todesursachen nach Krankheitsarten 2015
- Schüpke S, Neumann F, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flügel L et al., for the Isar-React 5 Trial Investigators* 2019. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. Vol. 381: 1524-1534.
- Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson M and Antman E, for the TRITON-TIMI 38 Investigators* 2007. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Medicine*. Vol. 357: 2001-2015.
- Tada T, Simunovic I, King L, Cassese S, Joner M, Fusaro M, Schneider S, Schulz S, Ibrahim T, Ott I, Massberg S, Laugwitz KI, 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 Cardiovasc Interv*. Vol. 6: 1267-1274.
- Kessler T, Eriksson N, Kofink D, Mahmoodi B, Rai H, Tragante V, Åkerblom A, Becker R, Bernlochner I, Bopp R, James S, Katus H, Mayer K, Munz M, Nordio F, O'donoghue M, Sager H, Sibbing D, Solakov L, Storey R, Wobst J, Asselbergs F, Byrne R, Erdmann J, Koenig W, Laugwitz K, Berg J, Wallentin L, Kastrati A, Schunkert H, 2019. Association of the coronary artery disease risk gene *GUCY1A3* with ischaemic events after coronary intervention *Cardiovascular Research*, Vol. 115: 1512-1518.
- Thygesen K, 2012. Third universal definition of myocardial infarction *Eur Heart J*. Vol. 33: 2551-2567.
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'ascenzo F, 2012. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *The Lancet*, Vol. 379: 1393-1402.
- Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, 2015. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, Vol. 385: 2371-2382.
- Tunstall-Pedoe H. 1988. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol*, Vol. 41: 105-114.

- Verweij P. 2018. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circ Res*. Vol. 122: 433–443.
- Wallentin L, James S, Storey R, Armstrong M., Barratt J, Horrow J., Husted S., Katus H., Steg P, Shah S, 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. *Lancet*, Vol. 376: 1320-1328.
- Weisz G, Holmes J, Kereiakes D, Popma J, Teirstein P, Cohen S, Wang H, Cutlip D, Moses J, 2009. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol*. Vol. 53(17):1488-1497.

8. 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 Ausarbeitung und das Überlassen dieser hoch interessanten Themenstellung danken. Seine lange Erfahrung in der Betreuung von Doktoranden und die damit verbundene sehr gut strukturierte Organisation aller für eine Dissertation notwendigen Komponenten gab mir stets das Vertrauen, diese Arbeit mit Erfolg zu beenden. Durch die klaren Vorgaben und Strukturen, sowie professionelle Handhabung auftretender Probleme, fühlte ich mich zu jeder Zeit sehr gut betreut.

Ein großes Dankeschön zudem an Herrn Dr. med. Dr. med. univ. Moritz von Scheidt für sein großes Engagement im Rahmen der Verfassung dieser Dissertation. Ohne seine aufwendigen Korrekturen, Anregungen und Verbesserungsvorschläge wäre eine Arbeit auf dem erreichten Niveau nicht möglich gewesen. Zu jeder Zeit konnte ich mich auf eine schnelle und professionelle Hilfe bei Fragen und Problemen aller Art verlassen, was ich nie als selbstverständlich gesehen habe. Herzlichen Dank dafür.

Nicht zuletzt geht mein besonderer Dank an meine Familie, ohne deren Rückhalt und Unterstützung die Absolvierung des Medizinstudiums an sich und auch der Abschluss dieser Dissertation undenkbar gewesen wären.