

Deutsches Herzzentrum München  
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert

## **Externe Validierung des DAPT-Scores mit Patienten der ISAR-SAFE Studie**

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

Roberto Luigi Gustavo Emmer

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Adnan Kastrati

2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 21.02.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 05.11.2019 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

1.	Hintergrund.....	4
1.1.	Koronare Herzerkrankung .....	4
1.1.1.	Epidemiologie.....	4
1.1.2.	Pathophysiologie .....	6
1.1.3.	Klinisches Bild einer akuten koronaren Herzerkrankung .....	7
1.1.4.	Risikofaktoren für die Entstehung der KHK .....	8
1.1.5.	Indikation zur interventionellen Therapie .....	9
1.2.	Perkutane koronare Intervention .....	10
1.2.1.	Duale antithrombozytäre Therapie .....	13
1.2.2.	DAPT-Dauer.....	14
1.2.2.1.	DAPT-Dauer unter 12 Monaten .....	15
1.2.2.2.	DAPT-Dauer über 12 Monate .....	16
1.2.3.	Score zur Evaluierung der DAPT-Dauer.....	17
2.	Zielsetzung .....	19
3.	Material und Methodik .....	20
3.1.	Studiendesign und Studienpopulation .....	20
3.2.	Patientennachsorge.....	21
3.3.	Endpunkte .....	22
3.4.	Definitionen.....	22
3.4.1.	Tod .....	22
3.4.2.	Myokardinfarkt .....	22
3.4.3.	Stentthrombose .....	24
3.4.4.	Schlaganfall .....	24
3.4.5.	Blutungen .....	24
3.5.	Statistische Analysen .....	25
4.	Ergebnisse.....	27

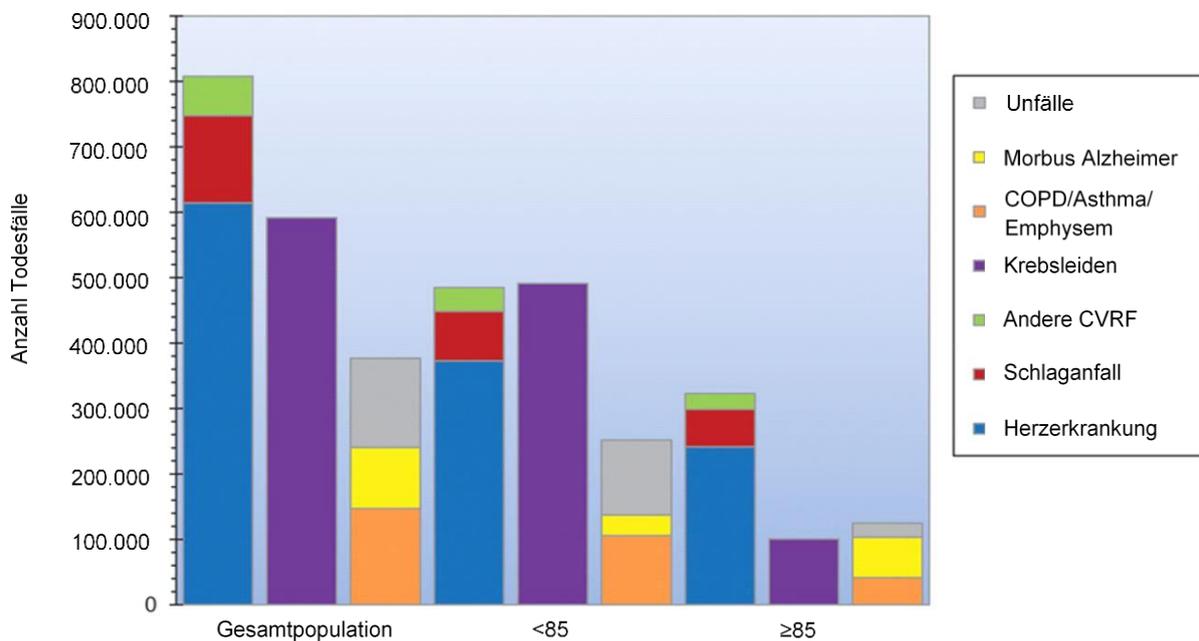
4.1.	Basischarakteristika der Studienpatienten.....	27
4.2.	Angiographische und prozedurale Charakteristika .....	29
4.3.	Klinische Ereignisse nach Randomisierung.....	30
4.4.	Aussagekraft der Risikoprognose unter Hinzunahme des DAPT-Scores ....	35
5.	Diskussion .....	36
6.	Zusammenfassung .....	40
7.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	41
8.	Literaturverzeichnis .....	43
9.	Abkürzungsverzeichnis.....	63
10.	Danksagung .....	65
11.	Lebenslauf .....	66

# 1. Hintergrund

## 1.1. Koronare Herzerkrankung

### 1.1.1. Epidemiologie

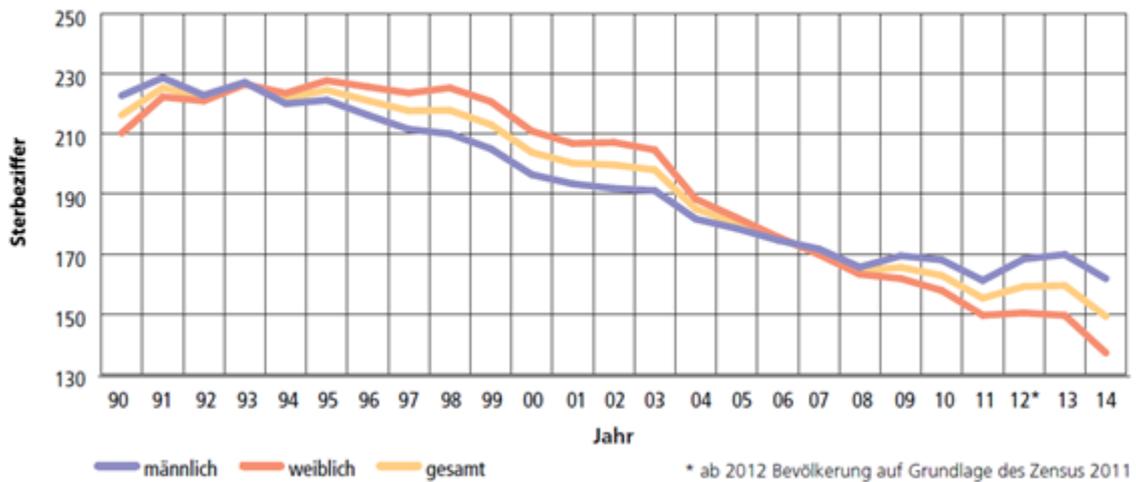
Arteriosklerotische Erkrankungen zählen zu den führenden Todesursachen weltweit (Wang et al. 2016). In den USA, wie auch in anderen westlichen Ländern, liegen kardiovaskuläre Todesursachen noch vor malignen Erkrankungen auf Platz eins der Todesursachenstatistik (siehe Abbildung 1). Alleine die Inzidenz neu auftretender Myokardinfarkte lag in den USA 2014 bei 580.000. Hinzu kommen dabei noch 210.000



**Abbildung 1** Kardiovaskuläre Erkrankungen und weitere Haupttodesursachen: gesamt, >85 Jahren, ≥85 Jahren; COPD, chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); CVRF, cardiovascular risk factors (kardiovaskuläre Risikofaktoren) (vgl. Benjamin et al. 2017)

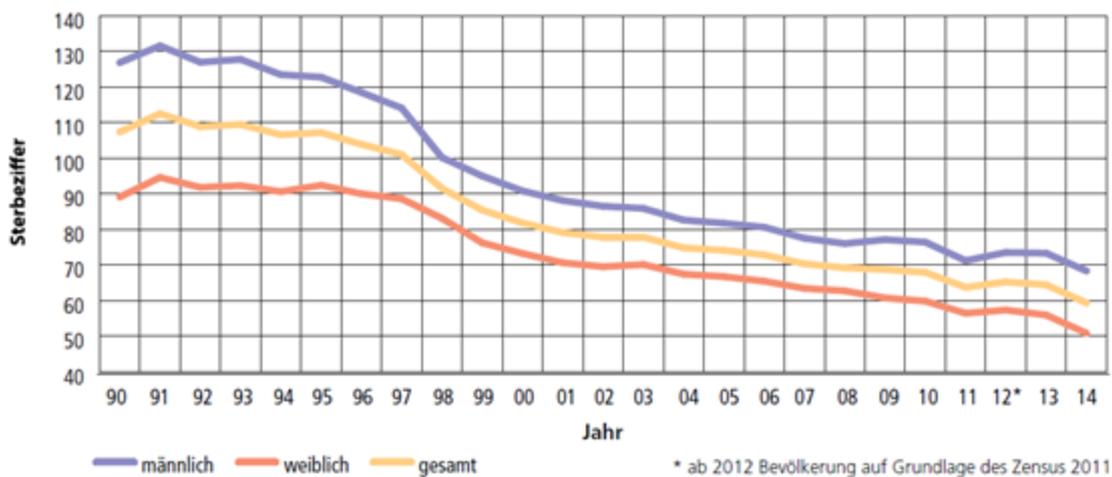
Myokardinfarkt-Rezidive (Benjamin et al. 2017). Auch in Deutschland zählen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, darunter auch die koronare Herzerkrankung, zu den häufigsten Todesursachen, die mit etwa 40% zu allen Todesfällen beitragen. Die Anzahl der Todesfälle auf Grund einer chronisch ischämischen Herzerkrankung in Deutschland ist jedoch in den letzten Jahren kontinuierlich rückläufig. Ebenso zeigte sich ein Rückgang der Todesfälle bei akutem Myokardinfarkt (Meinertz et al. 2017; Gaber 2011).

### Entwicklung der KHK-Sterbeziffer von 1990 bis 2014



**Abbildung 2** Entwicklung der Sterbeziffer der ischämischen Herzkrankheiten von 1990 bis 2014; KHK, koronare Herzerkrankung (vgl. Meinertz et al. 2017)

### Entwicklung der Herzinfarkt-Sterblichkeit 1990 – 2014



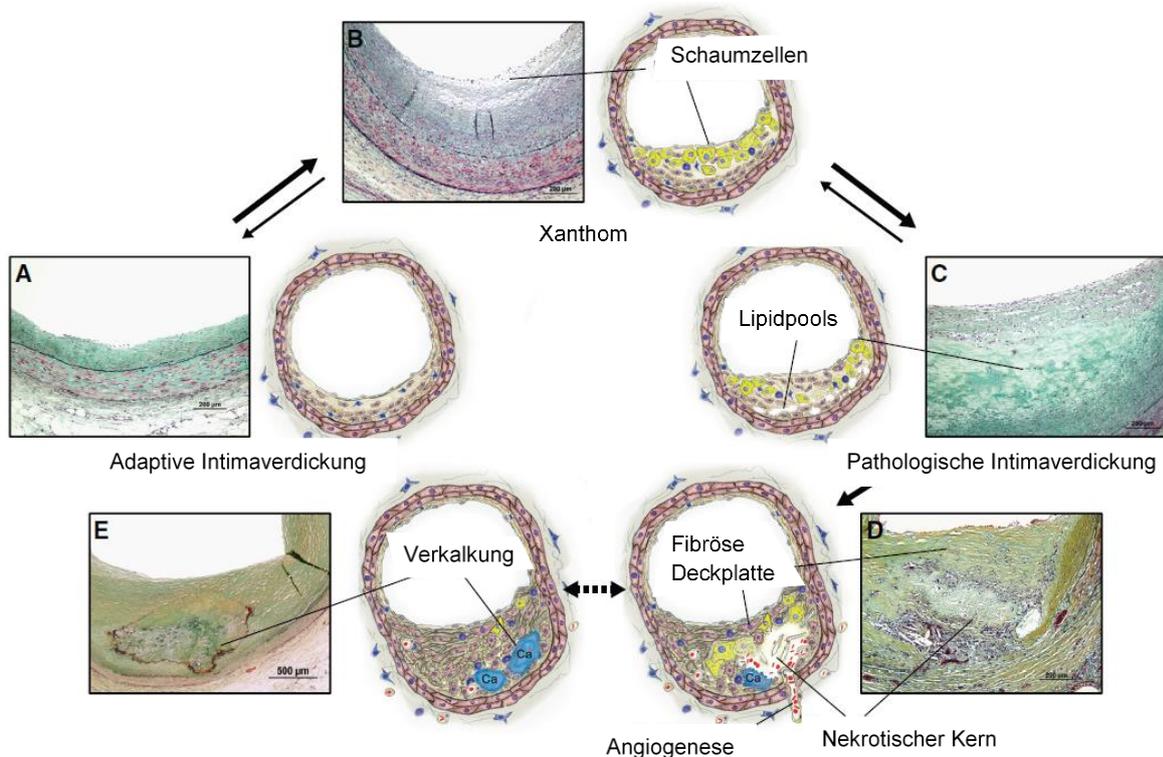
**Abbildung 3** Entwicklung der Sterbeziffer des akuten Myokardinfarktes in Deutschland von 1990 bis 2014 (vgl. Meinertz et al. 2017)

Dieser zu beobachtende Rückgang in der Mortalitätsstatistik von koronarer Herzerkrankung (KHK) und Myokardinfarkten (siehe *Abbildung 2* und *Abbildung 3*), insbesondere in den wohlhabenderen Staaten Europas, wird hauptsächlich den verbesserten Behandlungsmöglichkeiten sowie der verbesserten Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen zugeschrieben (Smolina et al. 2012; Nichols et al. 2013).

### **1.1.2. Pathophysiologie**

Der koronaren Herzerkrankung liegen arteriosklerotische Veränderungen der Koronarien zugrunde. Die Atherosklerose ist die wichtigste Form der Arteriosklerose und entwickelt sich über viele Jahre hinweg (Libby 2013). Der erste Schritt zur Entstehung von Atherosklerose in den Koronararterien – aber auch in anderen Arterien des Körpers – liegt in der Einlagerung von LDL-Cholesterin im Bereich der Intima durch beschädigtes Endothel hindurch (Mora et al. 1987; Bentzon et al. 2014). In der Intima wird LDL-Cholesterin von Proteoglykanen gebunden (Radhakrishnamurthy et al. 1990) und durch die dadurch verlängerte Verweildauer des LDL-Cholesterins in der Intima kann es durch Oxidation modifiziert werden (Hurt-Camejo et al. 1997). Das modifizierte LDL-Cholesterin aktiviert nun durch Ausschüttung von Phospholipiden die Endothelzellen und stimuliert diese zur Expression von Adhäsionsmolekülen, wie VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) und ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) (Davies et al. 1993; Leitinger 2003; Hansson 2005; Li et al. 1993). Mit deren Hilfe werden Monozyten und T-Zellen an das Endothel gebunden (Price et al. 1999) und danach unter Einfluss von Chemokinen in die Intima weitertransportiert (Gu et al. 1998). Die Monozyten wandeln sich in Makrophagen um, welche das modifizierte LDL-Cholesterin über Scavenger-Rezeptoren binden und phagozytieren (Suits et al. 1989; Falk 2006). Somit entstehen die für die Atherosklerose typischen Schaumzellen („foam cells“), die in größerer Anzahl die sogenannten „fatty streaks“ bilden (Libby 2002). Durch die dadurch induzierte chronische Entzündung wandern auch glatte Muskelzellen von der Media in die Intima, welche dort die extrazelluläre Matrix des entstehenden atherosklerotischen Plaques produzieren (MacLeod et al. 1994; Bentzon et al. 2014). Der atherosklerotische Plaque besteht nun aus einer fibrösen Kappe, die hauptsächlich aus kollagenen Fasern aufgebaut ist, dem lipidreichen Kern mit Entzündungszellen – den T-Zellen, den Makrophagen und den Monozyten – sowie den glatten Muskelzellen (Schaar et al. 2004; Bentzon et al. 2014). Es kann bei einer Weiterentwicklung der Atherosklerose zur Apoptose und Nekrose der Schaumzellen und glatten Muskelzellen kommen, wodurch der nekrotische Kern des atherosklerotischen Plaques entsteht, der hauptsächlich aus Lipiden besteht (Moore et al. 2011; Clarke et al. 2009). Zudem wachsen auch kleine Mikrogefäße, die von den Vasa vasorum ausgehen, in die atherosklerotischen Plaques ein. Dies führt zu einer zusätzlichen Einwanderung von Monozyten und Immunzellen. Da diese Mikrogefäße sehr instabil sind, können diese rupturieren, was zu einer Einblutung in den

arteriosklerotischen Plaque führt, woraufhin der nekrotische Kern wächst und die Entzündung getriggert wird (Sluimer et al. 2009; Mulligan-Kehoe et al. 2014). Im Laufe der Zeit wird Kalzium in die arteriosklerotischen Plaques eingelagert und sie verkalken (Stary et al. 1995) (siehe auch Abbildung 4).

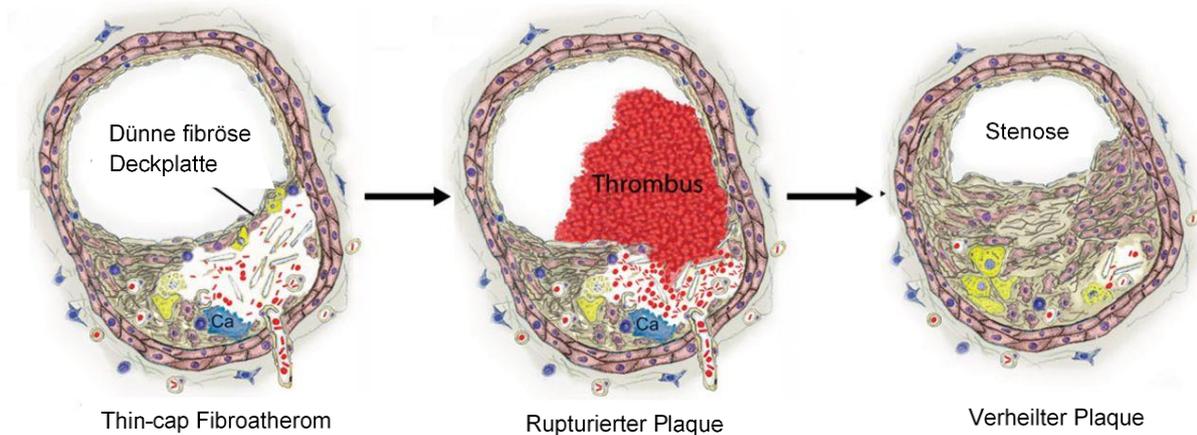


**Abbildung 4** Stadien der Atherosklerose; A, Verdickung der Intima durch Ansammlung von glatten Muskelzellen; B, Ausbildung eines Xanthoms durch Ansammlung von Schaumzellen in der Intima; C, Ausbildung sogenannter extrazellulärer „lipid pools“ ohne Anzeichen von Nekrosen; D, Hier erkennt man ein Fibroatherom, dass durch einen „necrotic core“ gekennzeichnet ist. Dieser kann wie in E kalzifizieren und wird dann als fibrokalzifizierter Plaque bezeichnet. Die verschiedenen Stadien können zeitgleich auftreten (vgl. Bentzon et al. 2014)

### 1.1.3. Klinisches Bild einer akuten koronaren Herzerkrankung

Der atherosklerotische Plaque wächst mit fortschreitender Lebensdauer und beginnt das Lumen der Koronargefäße zu verengen. In diesem Falle, bei nur geringgradig verlegtem Lumen und beschwerdefreiem Patienten, spricht man von einer asymptomatischen koronaren Herzerkrankung. Treten nur bei körperlicher Belastung reproduzierbare Angina pectoris Beschwerden auf, spricht man von einer stabilen Angina pectoris. Durch die Lumenverengung kommt es hier unter körperlicher Belastung schnell zu einem eingeschränkten Blutfluss (Gutstein 1999; Montalescot et al. 2013). Im Falle einer Ruptur oder einer Erosion der fibrösen Plaques kommt es zur Ausbildung von Thromben, die das Gefäß ganz oder teilweise verschließen können (Burke et al. 2001). Zu einer Ruptur der fibrösen Kappe kommt es zumeist erst ab einer Dicke von weniger als 65 µm (Burke et al. 1997) (siehe Abbildung 5).

Verschließt der Plaque bzw. Thrombus das Koronargefäß nur teilweise, kommt es klinisch zum Auftreten einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarktes (NSTEMI). Wenn der Thrombus das Gefäß komplett verschließt, entsteht ein ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) (Srikanth et al. 2012; Ibanez et al. 2017; DeWood et al. 1980).



**Abbildung 5** Plaque-Ruptur mit darauffolgender Verheilung des rupturierten Plaques (vgl. Bentzon et al. 2014)

#### 1.1.4. Risikofaktoren für die Entstehung der KHK

Als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung gelten die Hypercholesterinämie, die arterielle Hypertonie, das Rauchen sowie der Diabetes mellitus (Wilson et al. 1998). Ein erhöhter Cholesterinspiegel begünstigt die Einlagerung von LDL-Cholesterin in die Intima und stellt damit einen wesentlichen Schritt in der Entstehung der Arteriosklerose dar (Catapano et al. 2016; Mora et al. 1987; Bentzon et al. 2014).

Eine arterielle Hypertonie führt über verminderte Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid zu einer endothelialen Dysfunktion. Einerseits kommt es dadurch zu einer verringerten vasodilatorischen Wirksamkeit und zu einer somit steiferen Gefäßwand, andererseits fehlt dadurch auch die antiinflammatorische, antithrombotische und antikoagulatorische Wirksamkeit des Stickstoffmonoxids (Landmesser et al. 2004; Landmesser et al. 2007). Zudem fehlt die flussvermittelte Vasodilatation durch strömungsbedingte Scherkräfte bei Patienten, die an arterieller Hypertension leiden (Panza et al. 1993). Rauchen hat einerseits einen stark thrombotischen Effekt, beeinflusst andererseits aber auch die Entstehung der Atherosklerose über die Beeinflussung der Endothelfunktion, oxidativer Prozesse, der Thrombozytenfunktion, der Fibrinolyse, der Entzündungsreaktion, der Lipidoxidation sowie der Vasomotorik (Powell 1998; Piepoli et al. 2016).

Diabetes mellitus fördert unter anderem über einen erhöhten oxidativen Stress und endothelialer Dysfunktion die Inflammation und Thrombenneigung in den arteriellen Gefäßen, die das Wachstum der arteriosklerotischen Plaques fördern (Creager et al. 2003).

Die Behandlung dieser Risikofaktoren hat bei der primär- wie auch sekundärpräventiven Therapie der koronaren Herzerkrankung eine herausragende Bedeutung. Die Senkung insbesondere des LDL-Cholesterins unterhalb bestimmter Grenzwerte je nach kardiovaskulärem Risikoprofil, wie auch eine optimale Blutdruckeinstellung und die Empfehlung zur Nikotinkarenz sind Eckpfeiler dieser Therapie (Catapano et al. 2016). Bei Patienten mit Diabetes mellitus bzw. Patienten mit einem erhöhten Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln, müssen diese frühzeitig auf Manifestationen einer Arteriosklerose sowie makrovaskuläre und mikrovaskuläre Folgeerkrankungen hin untersucht werden und der Diabetes mellitus optimal eingestellt werden. Nicht nur, dass Patienten mit Diabetes mellitus über die Dauer und Schwere der diabetischen Stoffwechsellage kardiovaskuläre Erkrankungen entwickeln können, sondern auch, dass die atherosklerotischen Plaques dieser Patientengruppe einen erhöhten Anteil an Lipiden und Thromben sowie inflammatorischer Veränderungen aufweisen (Rydén et al. 2013).

### **1.1.5. Indikation zur interventionellen Therapie**

Bei Patienten die an stabiler Angina pectoris leiden, wird bei einer über 50%-igen Stenosierung des linken Hauptstammes oder der proximalen LAD (left anterior descending), bei einer Zwei- oder Dreigefäßerkrankung mit über 50%-iger Stenosierung mit einer zusätzlich eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion, einem großen Ischämieareal (>10 % des linken Ventrikels (LV)) sowie bei jeglicher Koronarstenose über 50 % mit limitierender Angina, die nicht auf eine optimale medikamentöse Therapie anspricht, eine Revaskularisation empfohlen. Eine aortokoronare Bypassoperation (ACB-OP) kann laut der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC, European Society of Cardiology) unter Beachtung der aktuellen Studienlage grundsätzlich immer, außer bei Ein- oder Zweigefäßerkrankungen ohne Ausdehnung auf die LAD, durchgeführt werden. Zudem kann als Hilfestellung ob eine PCI oder eine ACB-OP durchgeführt werden soll, auch der sogenannte SYNTAX-Score herangezogen werden. Dieser angiographische Score wird mit Hilfe einer Software unter Berücksichtigung verschiedener Läsionscharakteristika sowie auch

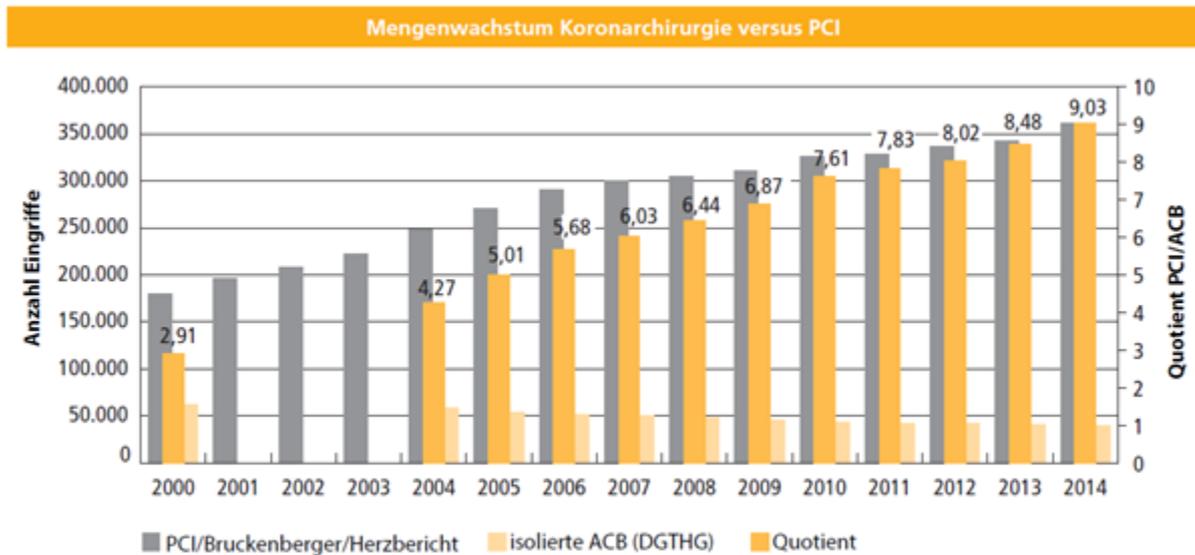
Patientencharakteristika berechnet. Bei einer Läsion des linken Hauptstammes sowie bei einer Dreifäßerkrankung mit einem SYNTAX-Score von über 23 ist eine ACB-OP gegenüber einer PCI zu bevorzugen (Windecker et al. 2014).

Bei der Indikation zur invasiven Revaskularisation bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) kann man zwischen primären und sekundären Risikokriterien unterscheiden, die für eine invasive Vorgehensweise sprechen. Zu den primären Kriterien zählen ein relevanter Anstieg oder Abfall des Troponins, eine dynamische ST- oder T-Wellenveränderung sowie ein GRACE-Score >140. Die sekundären Kriterien umfassen eine Diabetes mellitus Erkrankung, eine Niereninsuffizienz ab Stadium 2, eine eingeschränkte LV-Funktion, eine frühe Postinfarkt-Angina, eine kürzliche zurückliegende PCI, eine vorausgegangene aortokoronare Bypassoperation sowie einen mittleren bis hohen GRACE-Risikoscore. Bei Patienten mit einem primären Risikokriterium wird sowohl die frühe invasive Strategie (<24 Stunden) als auch die invasive Revaskularisation nach weniger als 72 Stunden empfohlen. Bei Niedrigrisiko-Patienten sollte zuerst ein nicht-invasiver Nachweis einer induzierbaren Ischämie vor der Entscheidung über eine invasive Evaluation durchgeführt werden. Grundsätzlich sollte man bei der Wahl der Revaskularisationsstrategie immer den klinischen Zustand des Patienten, die Begleiterkrankungen sowie den Schweregrad der Läsionen beachten (Windecker et al. 2014).

Ein Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) erfordert eine möglichst schnelle Reperfusionstherapie. Hierbei ist die zeitnahe Durchführung einer PCI immer der Durchführung einer Fibrinolysetherapie vorzuziehen. Allerdings sollte bei Patienten mit fortbestehender Ischämie oder nicht durchführbarer PCI der ursächlichen Koronarie eine aortokoronare Bypassoperation erwogen werden (Windecker et al. 2014).

## **1.2. Perkutane koronare Intervention**

Perkutane koronare Interventionen (percutaneous coronary intervention, PCI) gehören heutzutage zu den am häufigsten durchgeführten medizinischen Eingriffen. Alleine in Deutschland wurden 333.691 Patienten im Jahr 2015 mittels einer PCI behandelt (Meinertz et al. 2017) (*siehe Abbildung 6*).



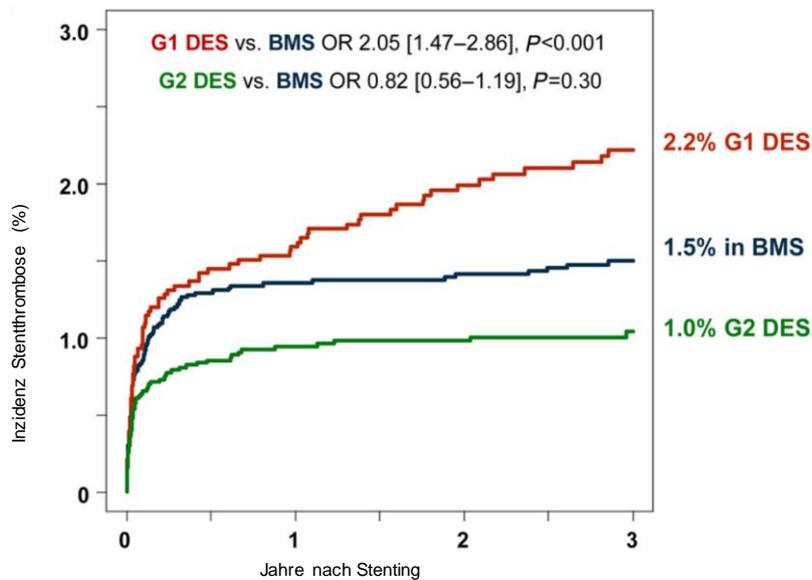
**Abbildung 6** Entwicklung der Koronarchirurgie im Vergleich zur Entwicklung der PCI mit seit Jahren steigenden PCI-Zahlen und abnehmenden ACB-OP-Zahlen; ACB-OP, aortokoronare Bypassoperation; PCI, perkutane koronare Intervention (vgl. Meinertz et al. 2017)

Der Begründer der perkutanen koronaren Intervention war Andreas Grüntzig. Dieser führte im Jahr 1977 erstmals eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) durch (Grüntzig 1978). Eine PTCA ist ein Verfahren bei dem stenosierte Koronargefäße mittels Ballon dilatiert werden. Allerdings kam es bei einem Drittel aller durchgeführten PTCA-Prozeduren zu Restenosierungen auf Grund von verschiedenen Faktoren wie Rückstellkräften in der Koronarie, Thrombusbildung, Proliferation von glatten Muskelzellen und Gefäß-Remodeling. Diese Problematik führte zunächst zur Entwicklung und Implantation von Stents aus Metall (bare metal stents, BMS), die das Auftreten dieser Komplikationen verhindern bzw. die komplikationsfreie Zeit verlängern sollten (Serruys et al. 1994; Sigwart et al. 1987; Fischman et al. 1994). Allerdings führte die Implantation von BMS zu einer neointimalen Hyperplasie der Gefäßwand. Durch die mechanische Verletzung der Arterie während der PCI kommt es dabei zunächst zu einer Proliferation von glatten Muskelzellen und später zu einer Akkumulation von extrazellulärer Matrix (Shah 2003), was dann in der Folge zu Restenosen in bis zu einem Drittel aller Patienten führte (Kastrati et al. 1993; Califf et al. 1991). Die Entwicklung medikamentös beschichteter Stents (drug-eluting stents, DES) konnte schließlich die Restenosierungsraten durch Unterdrückung der neointimalen Hyperplasie drastisch senken (Stettler et al. 2007; Stone et al. 2004).

Solche Medikamenten-beschichteten Stents bestehen aus drei Komponenten. Zum einen aus einer Plattform bestehend aus rostfreiem Stahl, Kobaltchrom oder

Platinchrom, die wiederum von einer Polymerschicht bedeckt ist über die ein antiproliferatives Medikament über einen längeren Zeitraum kontrolliert freigesetzt werden kann (Stefanini et al. 2013).

Um die Proliferation glatter Muskelzellen in der Intima zu vermindern, werden antiproliferative Medikamente benötigt. Die Polymerbeschichtung des Stents fungiert hierbei als Träger der antiproliferativen Medikamente und gibt diese über einen längeren Zeitraum kontinuierlich ab. Anschließend kann sich die Polymerbeschichtung entweder auflösen oder die Oberfläche des Stents weiterhin bedecken (Stefanini et al. 2011). Zu den antiproliferativen Medikamenten, die auf die Polymerbeschichtung aufgebracht werden, gehören Paclitaxel, das über Bindung an  $\beta$ -Tubulin und darauffolgender Polymerisation des Tubulins den Abbau der Mikrotubuli in den glatten Muskelzellen hemmt (Axel et al. 1997) sowie die m-Tor Hemmer Sirolimus, Everolimus, Zotarolimus und Biolimus, die ebenso die Mitose der glatten Muskelzellen unterdrücken (Daemen et al. 2007). Frühere Stentgenerationen enthielten neben rostfreiem Stahl als Plattform Sirolimus oder Paclitaxel als antiproliferative Medikamente. Allerdings sind diese DES der 1. Generation mittlerweile durch eine neue Stentgeneration, deren Plattform aus Kobaltchrom oder Platinchrom besteht und deren Polymerschicht als antiproliferatives Medikament Everolimus, Zotarolimus oder Biolimus freigeben, weitgehend abgelöst worden (Nikam et al. 2014; Mani et al. 2007). Nach Implantation eines Stents sollte nach einiger Zeit die gesamte Stentoberfläche mit Endothel bedeckt sein. Dieser Endothelüberzug war Studien zufolge bei den mit Paclitaxel und Sirolimus beschichteten DES zeitweise inkomplett und begünstigte so eine Auflagerung von Fibrin und Thrombozyten an der Plattform, die wiederum zu gefährlichen späten Stentthrombosen mit fatalen Myokardinfarkten führen können (Joner et al. 2006). Eine verbesserte Endothelbedeckung zeigen die Stents der 2. Generation mit Everolimus und Zotarolimus, die hinsichtlich des Risikos für Herztod, Herzinfarkt, erneute Revaskularisation und Stentthrombose vergleichbar sind (Kim et al. 2012; Serruys et al. 2010) (*siehe Abbildung 7*).



**Abbildung 7** Inzidenz von Stentthrombosen nach Implantation von BMS, DES 1. Generation und DES 2. Generation; BMS, bare metal Stent, DES, drug-eluting Stent (vgl. Byrne et al. 2015)

Der Umstieg von rostfreiem Stahl auf Kobalt Chrom oder Kobalt Platin, der dünnere Metallrahmen sowie die Verbesserung der Biokompatibilität und der Bioresorption der Polymerschicht konnte die Rate von frühen Ereignissen nach PCI weiter reduzieren. Dennoch gibt es weiterhin Probleme wie eine inkomplette Endothelbeschichtung der Stents, Hypersensitivität der Intima gegenüber der Polymerschicht, die Entwicklung einer Sklerose innerhalb des Stents sowie Frakturen des Stentmetallrahmens, die noch immer mit späten Ereignissen nach PCI wie Herzinfarkt, ischämisch bedingter Revaskularisation und Herztod verbunden sind (Otsuka et al. 2014; Palmerini et al. 2015b).

### 1.2.1. Duale antithrombozytäre Therapie

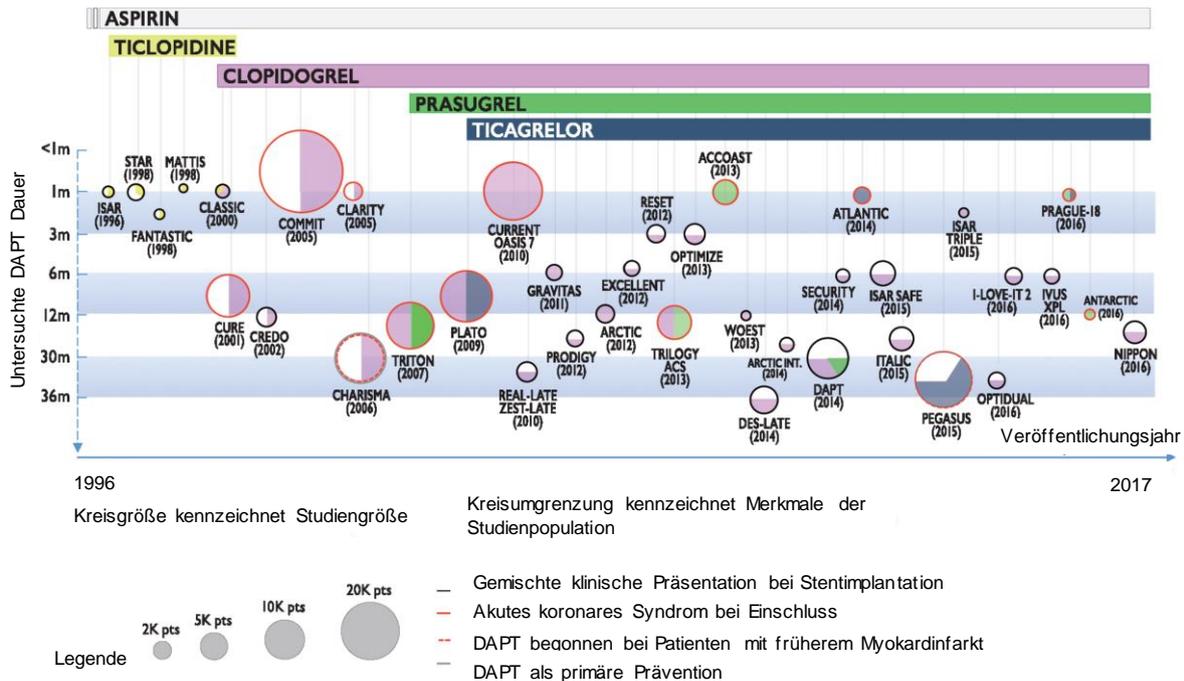
Neben der Entwicklung von Medikamenten-beschichteten Stents der 2. Generation, ist die optimierte antithrombozytäre Therapie in der Einheilungsphase nach Stentimplantation einer der Eckpfeiler moderner Koronarinterventionen. Schömig et al. konnten 1996 erstmals zeigen, dass eine orale antithrombozytäre Therapie bestehend aus dem P2Y12-Rezeptor-Inhibitor Ticlopidin und Aspirin einer bis dahin eingesetzten Standardtherapie mit oraler Antikoagulation überlegen war und nicht nur kardiale und vaskuläre Ereignisse sondern auch Blutungen reduzieren konnte (Schömig et al. 1996). Nachdem in den 1990-er Jahren dieser Zusammenhang auch noch in anderen randomisierten Studien bestätigt werden konnte, wurde mit der Einführung des P2Y12-

Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel um das Jahr 2000 herum die duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) endgültig zur breit eingesetzten Standardtherapie nach PCI und konnte die Stentthromboserate drastisch reduzieren (Bertrand et al. 1998; Leon et al. 1998; Yusuf et al. 2001). Insbesondere zeigte sich eine Überlegenheit von Clopidogrel plus Aspirin gegen Placebo plus Aspirin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Yusuf et al. 2001), so dass auch für diese Patientengruppe die Behandlung mit DAPT zur Standardtherapie wurde. Dies änderte sich erst mit den Ergebnissen der großen Meilenstein-Studien TRITON-TIMI 38 und PLATO, die die neueren und potenteren P2Y12-Rezeptor-Antagonisten Prasugrel bzw. Ticagrelor mit jeweils Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom verglichen haben. Die P2Y12-Rezeptor-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor konnten verglichen mit Clopidogrel, bei lediglich gering erhöhtem Blutungsrisiko, gleichermaßen die Rate von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall signifikant senken (Wiviott et al. 2007; Wallentin et al. 2009). Die Leitlinien wurden daraufhin geändert und die Kombinationstherapie mit Prasugrel und Aspirin bzw. Ticagrelor und Aspirin ist aktuell die primär empfohlene DAPT bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, sofern keine Kontraindikationen dagegenstehen oder der Patient zusätzlich eine Indikation für eine orale Antikoagulation hat (Ibanez et al. 2017; Valgimigli et al. 2018).

Für Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung und PCI ist jedoch weiterhin eine DAPT mit Clopidogrel die erste Wahl, da hier unter den potenteren P2Y12-Rezeptor-Inhibitoren Prasugrel oder Ticagrelor das Risiko für Blutungen erhöht ist, und gleichzeitig die Vorteile von reduzierten kardiovaskulären Ereignissen unter Prasugrel und Ticagrelor nur auf die Patientengruppe mit akutem Koronarsyndrom beschränkt sind (Levine et al. 2016; Valgimigli et al. 2018; Montalescot et al. 2013).

### **1.2.2. DAPT-Dauer**

Die Zahl der Patienten, die nach PCI oder nach Myokardinfarkt eine DAPT benötigen beläuft sich in Europa – nach Bevölkerungsschätzungen von 2015 – auf jährlich bis zu 2.200.000 Patienten (World Population Prospects. Population Division. United Nations 2017).



**Abbildung 8** Geschichte der dualen antithrombozytären Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Die Größe der Kreise beschreibt die Anzahl der Studienteilnehmer. Eigenschaften von Studienpatienten werden über die Farbe der kreisumschreibenden Linie aufgezeigt. Eingenommene antithrombozytäre Studienmedikation wird über die kreisausfüllende Farbe gezeigt. Studien, die ähnliche Einnahmedauern aber unterschiedliche antithrombozytäre Medikation haben, sind vertikal zueinander; Studien mit unterschiedlicher Therapiedauer sind horizontal zueinander dargestellt. Studien die andere Therapiestrategien und nicht Dauer untersuchen (Prätherapie in ACCOAST, individualisierte Therapie in GRAVITAS, doppelte Dosierung von Clopidogrel in CURRENT OASIS 7, usw.) werden mit nur einer Farbe, die den P2Y12-Inhibitor anzeigt, der zusammen mit Aspirin eingenommen wurde, dargestellt (vgl Valgimigli et al. 2018)

Obgleich das Thema der DAPT mittlerweile eines der am häufigsten publizierten Themen in der kardiovaskulären Forschung ist (Valgimigli et al. 2018), besteht weiterhin eine Unsicherheit bezüglich der optimalen Dauer der dualen antithrombozytären Therapie (siehe auch Abbildung 8).

Bei Patienten, die eine DAPT nach einem akuten Koronarsyndrom erhalten, empfehlen die Leitlinien eine Therapiedauer von 12 Monaten (Klasse I, A). Lediglich im Falle eines erhöhten Blutungsrisikos ist eine Verkürzung der DAPT auf 6 Monate (Klasse IIa, B) möglich. Bei Patienten nach PCI bei stabiler koronarer Herzerkrankung ergibt sich ein heterogenes Bild hinsichtlich der optimalen DAPT-Dauer. Zusätzlich spielen bei der Entscheidung zur Dauer der DAPT auch individuelle Faktoren wie z.B. Blutungsrisiko oder Komplexität der PCI eine Rolle (Valgimigli et al. 2018).

### 1.2.2.1. DAPT-Dauer unter 12 Monaten

Bei Patienten mit stabiler KHK und PCI ist derzeit eine DAPT von sechs Monaten (Klasse I, A) laut europäischen Leitlinien empfohlen (Valgimigli et al. 2018). Diese Ergebnisse stützen sich unter anderem auf die Ergebnisse der EXCELLENT,

SECURITY und der ISAR-SAFE Studie (Gwon et al. 2012; Colombo et al. 2014; Schulz-Schüpke et al. 2015). Die amerikanischen Leitlinien hingegen sehen eine DAPT-Dauer von mindestens 12 Monaten vor (Levine et al. 2016). In der ISAR-SAFE Studie wurde eine Clopidogrel-Therapie von sechs Monaten versus 12 Monaten doppelt verblindet (Clopidogrel vs Placebo) nach den ersten sechs Monaten Clopidogrel randomisiert verglichen. Hierbei war eine DAPT-Dauer von sechs Monaten einer Dauer von 12 Monaten bei 4.000 ausgewerteten Patienten hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse nicht unterlegen bei gleichzeitig geringerer Blutungsrate, jedoch vor dem Hintergrund einer sehr niedrigen Ereignisrate und vorzeitigem Rekrutierungsabbruch (Schulz-Schüpke et al. 2015). Die EXCELLENT-Studie verglich bei 1.443 Patienten randomisiert eine 6-monatige DAPT-Dauer mit einer 12-monatigen DAPT-Dauer mit jeweils Clopidogrel als P2Y12-Inhibitor. Hierbei zeigte sich keine Unterlegenheit der kürzeren DAPT-Dauer kardiovaskuläre Ereignisse betreffend, wobei man beachten muss, dass angesichts der geringen Mortalitätsrate und der geringen Rate an Myokardinfarkten, Studien mit einer wesentlich größeren Patientenzahl durchgeführt werden sollten, um eine höhere Aussagekraft zu erreichen (Gwon et al. 2012).

#### **1.2.2.2. DAPT-Dauer über 12 Monate**

Die großen Studien, die Vorteile für eine DAPT-Dauer über 12 Monate hinaus untersuchten, sind insbesondere PRODIGY und ITALIC. In die PRODIGY-Studie wurden 2.013 Patienten, die BMS oder verschiedene DES erhalten hatten, hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse randomisiert eingeschlossen, und erhielten dann entweder 6 Monate DAPT oder 24 Monate DAPT mit Clopidogrel. Die PRODIGY-Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse im Vergleich von 6 Monaten und 24 Monaten DAPT, aber ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko bei Erhalt einer 24-monatigen DAPT in der Subgruppe mit stabiler KHK (Valgimigli et al. 2012). Vorteile für eine DAPT-Dauer über 24 Monate hinaus ergaben Ergebnisse der DAPT und der ARCTIC-Interruption Studie. In der DAPT-Studie erhielten 9.961 randomisierte Patienten entweder eine 12-monatige DAPT mit Prasugrel oder Clopidogrel und danach für weitere 18 Monate Placebo oder eine Fortführung der DAPT. Es zeigten sich daraufhin signifikant reduzierte kardiovaskuläre Ereignisse sowie auch eine deutliche Reduktion von

Stentthrombosen. Allerdings zeigte sich bei länger andauernder DAPT ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko (Mauri et al. 2014).

### **1.2.3. Score zur Evaluierung der DAPT-Dauer**

Um die aktuellen Leitlinienempfehlung im klinischen Alltag optimal umsetzen zu können, wäre ein Patienten basierter Vorhersagescore, über den man die passende DAPT-Dauer errechnen könnte, sehr hilfreich. In den letzten Jahren haben sich besonders der DAPT-Score, der PARIS-Score und der PRECISE-DAPT-Score als gute Möglichkeiten herauskristallisiert, um die optimale DAPT-Dauer zu errechnen und um damit ischämische Risiken und Blutungsrisiken im Gleichgewicht zu halten. Während es das Ziel des DAPT-Scores ist, herauszuarbeiten, ob eine DAPT-Dauer länger als 12 Monate nach Koronarintervention für Patienten von Seiten ischämischer Risiken und Blutungsrisiken von Nutzen wäre (Yeh et al. 2016), versuchen der PARIS-Score und der PRECISE-DAPT-Score die Risiken nach Koronarinterventionen abzuschätzen. Der PARIS-Score trifft eine Vorhersage bezüglich des Risikos für ischämische und Blutungsereignisse innerhalb von zwei Jahren nach PCI mit Stentimplantation (Baber et al. 2016). Der PRECISE-DAPT-Score wurde aus einer gepoolten Analyse mit 14.963 Patienten aus 8 verschiedenen randomisierten Studien entwickelt, wodurch ein Vorhersagealgorithmus für das Blutungsrisiko geschaffen wurde, in den fünf Faktoren (Alter, Hämoglobin, Leukozytenzahl, frühere spontane Blutungen und Kreatininclearance) einfließen (Costa et al. 2017).

Der DAPT-Score setzt sich aus neun verschiedenen Faktoren zusammen, die allesamt Risikofaktoren für Blutungen bzw. Stentthrombosen sind. Die Risikofaktoren haben dabei eine unterschiedliche Gewichtung von -2 bis +2 erhalten, wobei zum Beispiel die Herzinsuffizienz mit +2 ein starker Prädiktor für ein ischämisches Ereignis und ein Alter  $\geq 75$  Jahre mit -2 ein starker Prädiktor für in Zukunft auftretende Blutungen ist. Grundsätzlich kann beim DAPT-Score ein Punktwert von -2 bis maximal +10 Punkten erreicht werden (*siehe Tabelle 1*). Wird ein Wert von  $\geq 2$  erreicht, erfolgt die Einteilung in die High-Score-Gruppe, die ein wesentlich erhöhtes Risiko für Stentthrombosen hat. Bei einem Wert von  $< 2$  wird der Patient der Low-Score-Gruppe zugeteilt, die ein wiederum höheres Blutungsrisiko besitzt (Yeh et al. 2016).

Risikovvariable	Punkteanzahl
Alter in Jahren:	
• $\geq 75$	-2
• 65 bis <75	-1
• <65	0
Rauchen	1
Diabetes mellitus	1
Myokardinfarkt bei Aufnahme	1
Frühere PCI oder früherer MI	1
Paclitaxel-beschichteter Stent	1
Stentdurchmesser <3 mm	1
Herzinsuffizienz oder LVEF <30%	2
Stenting eines Venengrafts	2

**Tabelle 1** DAPT-Score; Risikofaktoren für Stentthrombose bzw. für Blutungen mit unterschiedlicher Gewichtung; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI, Myokardinfarkt, PCI, perkutane koronare Intervention (vgl. Yeh et al. 2016)

Mit dem DAPT-Score steht somit eine individuelle Entscheidungshilfe über die Nutzen und Risiken einer DAPT-Fortführung bei PCI Patienten zur Verfügung, die im Alltag über einen web-basierten Score-Kalkulator genutzt werden kann (DAPT Risk Calculator 2018). Die Limitationen des DAPT-Scores liegen insbesondere darin begründet, dass in der DAPT-Studie Patienten erst nach zwölf Monaten unter DAPT, und darunter weder ischämischen oder Blutungsereignissen, in eine Gruppe mit weiterer 18-monatiger DAPT oder Placebo randomisiert wurden. Dies entspricht nicht den Empfehlungen der europäischen Leitlinien, die eine DAPT-Dauer von sechs Monaten nach PCI bei stabiler KHK vorsehen, was die Anwendbarkeit des Scores beschränkt. Eine weitere Limitation des DAPT-Scores ist darin zu sehen, dass die Prävalenz der Patienten, welche mit einem DES der 1. Generation behandelt wurden, hoch war, was ebenfalls nicht mehr dem aktuellen Vorgehen entspricht, bei dem DES der 2. Generation, mit ihren deutlich geringeren Ereignisraten, zunehmend den Vorzug erhalten (Byrne et al. 2015).

## 2. Zielsetzung

---

Die Entwicklung des DAPT-Scores wurde als Entscheidungshilfe zwischen einer zwölfmonatigen DAPT-Therapie und einer Verlängerung der DAPT über 12 Monate hinaus, bei Patienten nach PCI bei stabiler koronarer Herzerkrankung, entwickelt.

Die ISAR-SAFE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug Eluting Stenting) Studie hat in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der europäischen Leitlinien hingegen die DAPT-Dauer von sechs versus zwölf Monaten bei diesem Patientenkollektiv miteinander verglichen. Ziel dieser aktuellen Studie war eine externe Validierung des DAPT-Scores anhand von Patienten der ISAR-SAFE Studie durchzuführen und die Aussagekraft dieses Scores in dieser Studienpopulation zu untersuchen.

## 3. Material und Methodik

---

### 3.1. Studiendesign und Studienpopulation

Bei der hier untersuchten Validierung des DAPT-Scores bei Patienten die randomisiert sechs versus zwölf Monate Clopidogrel-Therapie nach DES-Implantation erhalten haben, handelt es sich um eine Subgruppen-Analyse der ISAR-SAFE Studie (Harada et al. 2017). Die ISAR-SAFE Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Patienten eingeschlossen wurden, welche nach Implantation eines DES sowie anschließender sechsmonatiger Clopidogrel-Therapie keine ischämischen Komplikationen oder Blutungskomplikationen aufwiesen. In die ISAR-SAFE Studie wurden insgesamt 4005 Patienten in 40 verschiedenen Zentren weltweit eingeschlossen.

In die ISAR-SAFE Studie wurden Patienten eingeschlossen, wenn eine schriftliche Einwilligungserklärung vorlag und Patienten über einen Zeitraum von sechs (-1/+2) Monaten eine Clopidogrel-Therapie aufgrund einer DES-Implantation erhalten hatten, die bei Symptomen bzw. Zeichen einer koronaren Herzerkrankung, wie zum Beispiel einem akutem Koronarsyndrom, bei Index-PCI indiziert war (Schulz-Schüpke et al. 2015).

Ausschlusskriterien der ISAR-SAFE Studie waren

- Alter  $\leq 18$  Jahre
- klinische Symptome oder Nachweis einer Ischämie und/oder angiographischer Nachweis von Läsionen, die einer Revaskularisation bedurften
- vorausgegangene Stentthrombose
- DES-Implantation im Bereich des Hauptstammes der linken Koronararterie
- Myokardinfarkt innerhalb der ersten sechs Monate nach der Index-DES-Implantation
- Malignome oder andere Begleitumstände, die mit einer Lebenserwartung von unter einem Jahr einhergingen oder die zu einer Non-Compliance bezüglich des Protokolls führen könnten
- geplante Operationen innerhalb der nächsten sechs Monate für die eine Unterbrechung der antithrombozytären Therapie erforderlich war
- aktive Blutungen
- Blutungsneigung
- Zustand nach intrakranieller Blutung

- orale Antikoagulation
- bekannte Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation

Für die ISAR-SAFE Studie geeignete Patienten wurden zufällig in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 entweder der Studiengruppe mit weiteren sechs Monaten Placeboeinnahme, oder der Gruppe, die über denselben Zeitraum anstelle von Placebo Clopidogrel 75 mg täglich einnehmen musste, zugeordnet. Zusätzlich erhielten alle Patienten aus beiden Studiengruppen eine Begleittherapie mit Acetylsalicylsäure mit 81-200 mg/Tag. Die Gabe weiterer Medikamente lag im Ermessen der behandelnden Ärzte. Das Studienprotokoll war zuvor von den Ethikkommissionen aller teilnehmenden Studienzentren genehmigt worden (Schulz-Schüpke et al. 2015). Alle Patienten der ISAR-SAFE Studie, von denen die Daten zur Berechnung des DAPT-Scores vorlagen, wurden in diese Subgruppen-Analyse eingeschlossen. In den DAPT-Score gehen mit jeweils einem Punkt ein: Myokardinfarkt bei Aufnahme, früherer Myokardinfarkt oder PCI, Diabetes mellitus, ein Stentdurchmesser kleiner 3 mm, Rauchen und Paclitaxel-beschichtete Stents; mit zwei Punkten gehen kongestive Herzinsuffizienz beziehungsweise eine linksventrikuläre Auswurffraktion <30% und eine Intervention in einem Venenbypass ein; -1 Punkt wird für ein Alter 65 bis ≤75 Jahre und -2 Punkte für ein Alter ≥75 Jahre vergeben (Yeh et al. 2016).

Da in der ISAR-SAFE Studie jedoch keine Information über den Stentdurchmesser gesammelt wurde, wurden die gemessenen Durchmesser der gestenteten Gefäße als Stentdurchmesser angenommen. Entsprechend des DAPT-Scores wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Eine sogenannte High-Score-Gruppe mit einem DAPT-Score von ≥2 und eine Low-Score-Gruppe mit einem DAPT-Score von <2.

### **3.2. Patientennachsorge**

Bei allen Patienten der ISAR-SAFE Studie war 30 Tage sowie sechs und neun Monate nach Randomisierung ein Nachsorgetermin vorgesehen. Laut Studienprotokoll konnte dieser entweder per Telefonanruf, Brief oder persönlichem Besuch des Patienten durchgeführt werden. Zu jedem Nachsorge-Zeitpunkt wurde der Patient zum Auftreten von unerwarteten Ereignissen sowie nach der Compliance bei der Einnahme der Studienmedikation befragt.

### **3.3. Endpunkte**

Der primäre Endpunkt der ISAR-SAFE-Studie setzt sich zusammen aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, definierter Stentthrombose oder Schlaganfall, die den gemeinsamen ischämischen Endpunkt bilden, sowie Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Major- und Minorblutungen neun Monate nach Randomisierung, also insgesamt 15 Monate nach der Index-PCI. Die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes bildeten die sekundären Endpunkte der Studie. Alle Ereignisse wurden von einem Komitee einzeln adjudiziert und klassifiziert. Die Mitglieder dieses Komitees waren bei der Adjudizierung nicht über die zugeteilte Behandlung informiert (Byrne et al. 2009). Die Definitionen der einzelnen Endpunkte werden im folgenden Abschnitt behandelt (Schulz-Schüpke et al. 2015).

### **3.4. Definitionen**

Die Definitionen von Tod und Stentthrombose basieren auf den Empfehlungen des Academic Research Consortium (Mauri et al. 2007) und die Definitionen von Myokardinfarkt und Blutungen auf Empfehlungen der TIMI-Studiengruppe. Eine Herzinsuffizienz lag bei einer New York Heart Association (NYHA) Klasse  $\geq 2$  vor.

#### **3.4.1. Tod**

Der primäre Endpunkt beinhaltet die Gesamtmortalität. Da man allerdings zwischen Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität unterscheiden muss, musste die Todesursache eines Patienten genau evaluiert werden. Bei allen Todesfällen wurde von einer kardiovaskulären Ursache ausgegangen, es sei denn eine anderweitige Diagnose, die zum Tode geführt hat, wie z.B. Trauma, maligne Tumoren oder Infektionserkrankungen, konnte eindeutig gestellt werden.

#### **3.4.2. Myokardinfarkt**

Die Definition für Myokardinfarkt ist von der TIMI-Studiengruppe übernommen worden. Verschiedene Biomarker werden zur Diagnose eines Myokardinfarktes zur Hilfe genommen. Die Höhe der Biomarkerwerte sind dabei abhängig von den durchgeführten kardialen Verfahren.

- Falls der Verdacht eines Myokardinfarktes innerhalb von 48 Stunden nach einer durchgeführten PCI auftritt, muss bei einer Einzelmessung der Creatinkinase-

MB (CK-MB)-Wert mehr als dreifach erhöht über dem oberen Limit des Normwertes liegen. Darüber hinaus sind keine weiteren Symptome gefordert.

- Nach Durchführung einer Koronararterienbypassoperation muss für die Diagnosestellung eines Myokardinfarkts der CK-MB-Wert bei einer durchgeführten Einzelmessung mehr als zehnfach über dem oberen Limit des Normwertes liegen. Auch hierbei sind zur Diagnosestellung keine weiteren Symptome gefordert.
- Falls der Verdacht auf einen Myokardinfarkt nicht binnen 48 Stunden nach PCI oder Koronararterienbypassoperation auftritt, was einem spontanen Myokardinfarkt entspricht, muss der CK-MB-Wert oder der Troponinwert über den oberen Normwert erhöht sein und es müssen zusätzlich entweder Brustschmerzen länger als 20 Minuten oder ST-Segmentveränderungen von  $>1$  mm in einer oder mehreren Ableitungen eines durchgeführten EKGs vorliegen.
- Im Falle von erhöhten Biomarkern bei Verdacht auf einen neu aufgetretenen Myokardinfarkt, muss gezeigt werden, dass die Biomarker vor dem Ereignis fallend waren, und dass der höchste CK-MB-Wert nach dem Ereignis  $>50\%$  höher ist als der zuvor festgestellte Wert.

Klinische Umstände wie der Nachweis von neu auftretenden Q-Zacken abweichend von vorhergehenden EKGs, der pathologische Nachweis, zum Beispiel mit Hilfe einer durchgeführten Autopsie, eines neu aufgetretenen Myokardinfarktes im Laufe des Nachsorge-Zeitraums, sowie ST-Strecken-Hebungen ( $>1$  mm in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen) mit dem zusätzlichem Auftreten von Brustschmerzen die länger als 20 Minuten andauern oder hämodynamischer Dekompensation sind als geeigneter Nachweis für das Auftreten eines Myokardinfarktes zu werten.

Ein Q-Zacken Myokardinfarkt kann laut Minnesota Code Classification System diagnostiziert werden, wenn die neu auftretende Q-Zacke  $\geq 0,04$  Sekunden breit ist, sowie in zwei oder mehr aufeinanderfolgenden EKG-Ableitungen festgestellt werden kann. Alle anderen Myokardinfarkte, die diese Kriterien nicht erfüllen, werden als Nicht-Q-Zacken Myokardinfarkte eingestuft.

### **3.4.3. Stentthrombose**

Gemäß den Empfehlungen des Academic Research Consortium ergeben sich folgende Definitionen für eine Stentthrombose (Mauri et al. 2007):

- Eine definitive Stentthrombose liegt bei Nachweis eines akuten Koronarsyndroms mit angiographischem oder autoptischem Nachweis eines Thrombus oder eines Gefäßverschlusses vor.
- Von einer wahrscheinlichen Stentthrombose ist bei Tod des Patienten innerhalb von 30 Tagen nach durchgeführter Intervention oder bei einem akuten Myokardinfarkt, welcher den Zielgefäß-Bereich betrifft (ohne angiographische Bestätigung) auszugehen.
- Von einer möglichen Stentthrombose wird bei allen ungeklärten Todesfällen binnen 30 Tagen nach Intervention ausgegangen.
- Eine akute Stentthrombose tritt binnen 24 Stunden nach Index-PCI auf.
- Eine subakute Stentthrombose tritt zwischen 24 Stunden und 30 Tagen nach Index-PCI auf.
- Wenn eine Stentthrombose zwischen 31 und 360 Tagen nach Index-PCI auftritt spricht man von einer späten Stentthrombose.
- Die sehr späte Stentthrombose ist definiert als eine Stentthrombose, die mehr als 360 Tage nach der Index-PCI auftritt.

### **3.4.4. Schlaganfall**

Als Schlaganfall wird ein akutes neurologisches Ereignis bezeichnet, das mindestens 24 Stunden anhält und mit Symptomen und fokalen Zeichen einhergeht und für das keine alternative Erklärung gefunden werden kann. Zur Sicherung der Diagnose eines Schlaganfalls muss eine Computertomographie (CT), eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder ein pathologischer Nachweis durchgeführt werden. Zudem wird ein hämorrhagischer Schlaganfall von einem ischämischen Schlaganfall unterschieden.

### **3.4.5. Blutungen**

Blutungskomplikationen, die nach der Randomisierung im Laufe der Nachsorge der Studienpatienten aufgetreten sind, werden nach der TIMI-Klassifikation eingeteilt. Laut TIMI-Klassifikation unterscheidet man zwischen Major- und Minor-Blutungen.

TIMI-Major-Blutungen beinhalten intrakranielle Blutungen oder Blutungen, die einen Hämoglobinabfall von  $\geq 5$  g/dl oder einen absoluten Hämatokritabfall von mindestens 15% aufweisen.

Bei TIMI-Minor-Blutungen liegt ein beobachteter Blutverlust und zusätzlich ein Hämoglobinabfall von mindestens 3-5 g/dl oder ein absoluter Hämatokritabfall von 9-15% vor.

Falls zwischen zwei Blutabnahmen mit Messung der Hämoglobin (Hb)- bzw. Hämatokritwerte (Hkt) eine Bluttransfusion durchgeführt wurde, muss der tatsächliche Hämoglobin- bzw. Hämatokritabfall mit folgenden Formeln berechnet werden:

$$\Delta Hb = [Basis-Hb - post Transfusions-Hb] + [Zahl der transfundierten Einheiten]$$

$$\Delta Hkt = [Basis-Hkt - post Transfusions-Hkt] + [Zahl der transfundierten Einheiten \times 3]$$

### 3.5. Statistische Analysen

Die Verteilung der Daten wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Anpassungstests analysiert. Mittels des Rangsummentests nach Wilcoxon wurden kontinuierliche Variablen verglichen, die als Median und in Interquartilsabständen (25.-75. Perzentile) angegeben wurden. Kategoriale oder binäre Variablen wurden als Anzahl (Prozentsatz, %) dargestellt und mittels des Chi<sup>2</sup>-Tests oder des exakten Fisher-Tests verglichen.

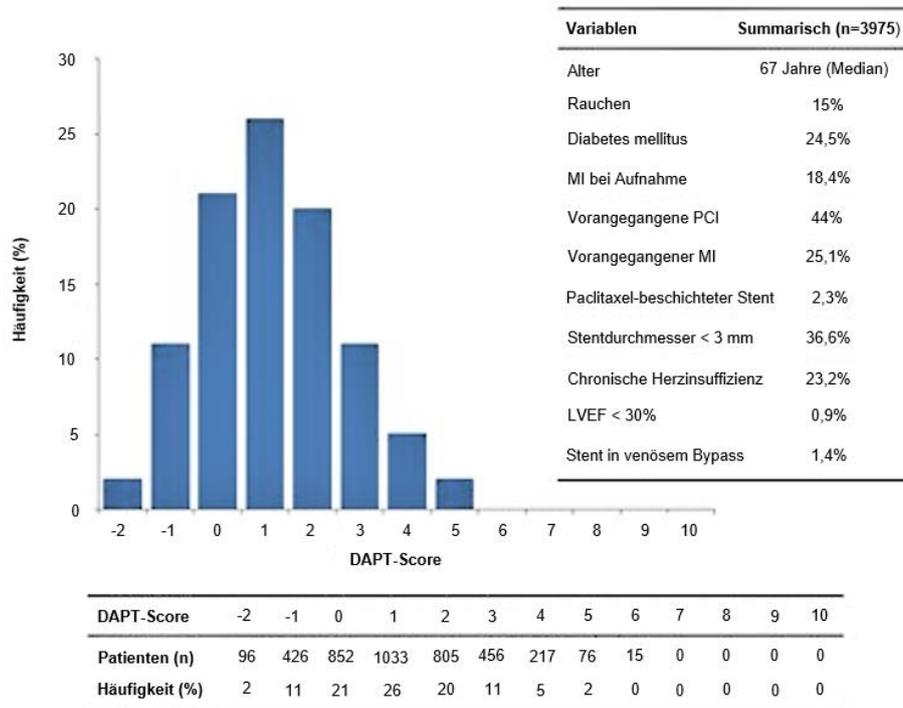
Die Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Für die Berechnung der Hazard Ratio (HR), des 95% Konfidenzintervalls (KI) sowie der p-Werte wurde das univariate Cox-Regressionsmodell verwendet. Für den Nachweis eines möglichen Zusammenhangs des DAPT-Scores mit der DAPT-Dauer wurden Wechselwirkungskoeffizienten zwischen DAPT-Score und DAPT-Dauer erstellt und für den Nachweis der statistischen Signifikanz wurde das nicht adjustierte Cox-Regressionsmodell verwendet. Mit Hilfe der C-Statistik wurde die Trennschärfe des DAPT-Scores für ischämische und Blutungsereignisse ermittelt. Das Cox-Regressionsmodell welches den DAPT-Score und den jeweiligen Behandlungsarm beinhaltet wurde jeweils zweifach angewendet: einmal mit und einmal ohne Einbeziehung des Wechselwirkungskoeffizienten zwischen DAPT-Score und Behandlungsarm. Der Unterschied in der C-Statistik zwischen den Modellen mit und ohne Wechselwirkungskoeffizienten sowie das 95% Konfidenzintervall für diese Differenz wurden berechnet. Auch für die Subgruppe von Patienten mit einem Koronarsyndrom wurde dieses Verfahren angewendet. Zur Berechnung des

Konfidenzintervalls der mit der C-Statistik zusammenhängenden Parameter wurde Bootstrapping (400 Stichproben) verwendet. Als statistisch signifikant wurden p-Werte unter 0,05 angenommen. Zur Analyse der Daten wurde die statistischen Software S-PLUS, Version 4.5 (S-PLUS, Insightful Corporation) angewandt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Basischarakteristika der Studienpatienten

Von den 4005 Patienten, die in die ISAR-SAFE Studie eingeschlossen wurden, waren die Daten zur Berechnung des DAPT-Scores bei 3976 Patienten verfügbar. Die Verteilung des DAPT-Scores sowie die Prävalenz jeder einzelnen Variablen der Gesamtpopulation dieser Studie ist in *Abbildung 9* dargestellt.



**Abbildung 9** Verteilung des DAPT-Scores und Prävalenz von einzelnen Patientenmerkmalen bezüglich des DAPT-Scores in der ISAR-SAFE Studie; DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; MI, Myokardinfarkt; PCI, perkutane koronare Intervention.

Das mediane Lebensalter der Studienpatienten war 67 Jahre, die Prävalenz einer vorangegangenen PCI lag bei 44,0% und bei 23,2% der Patienten bestand eine chronische Herzinsuffizienz. Von der Gesamtstudienpopulation von 3976 Patienten gehörten 2407 Patienten (60,5%) zur Low-Score-Gruppe, wovon 1211 Patienten eine sechsmonatige DAPT und 1196 Patienten eine zwölfmonatige DAPT erhielten. Zur High-Score-Gruppe gehörten 39,5% der Studienpopulation und somit 1569 Patienten, wovon 774 Patienten eine sechsmonatige DAPT und 795 Patienten eine zwölfmonatige DAPT erhielten.

Anhand des DAPT-Scores ergaben sich dabei wesentliche Unterschiede im Vergleich der Basischarakteristika der High-Score- bzw. Low-Score-Patienten. Das Alter war verglichen mit der High-Score-Gruppe wesentlich höher in der Low-Score-Gruppe.

Dagegen fanden sich bei den Patienten der High-Score-Gruppe ein wesentlich höherer Body-Mass-Index, eine erhöhte Prävalenz für das Auftreten von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus sowie für eine positive Familienanamnese für vorzeitiges Auftreten von koronarer Herzerkrankung, eine positive Raucheranamnese, vorangegangene Myokardinfarkte, vorangegangene Koronararterien-Bypassoperationen oder PCIs, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von <30%, das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, einen Myokardinfarkt als Indikationsstellung der Index-PCI sowie auch das Vorhandensein einer Mehrgefäßerkrankung (*siehe Tabelle 2*).

	DAPT-Score <2 (n=2407)	DAPT-Score ≥2 (n=1569)	p-Wert
Alter (in Jahren)	70 (62-75)	62 (56-70)	<0,001
Männliches Geschlecht	1948 (80,9)	1258 (80,2)	0,56
Hypertonie	2162 (89,8)	1446 (92,3)	0,009
Hypercholesterinämie	2124 (88,2)	1352 (86,2)	0,054
Diabetes mellitus	395 (16,4)	579 (36,9)	<0,001
Insulinpflichtig	107 (4,4)	205 (13,1)	<0,001
Vorzeitig auftretende KHK in Familienanamnese	768 (33,3)	609 (40,2)	<0,001
Raucher	144 (6,0)	451 (28,7)	<0,001
Vorangegangener Myokardinfarkt	414 (17,2)	583 (37,2)	<0,001
Vorangegangener Bypass der Koronararterien	128 (5,4)	169 (10,9)	<0,001
Vorangegangene PCI	805 (33,7)	934 (59,9)	<0,001
Body-Mass-Index	26,9 (24,7-29,5)	28,1 (25,3-31,1)	<0,001
Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ 2)	144 (6,0)	778 (49,6)	<0,001
Indikation für PCI			<0,001
Arrhythmien	16 (0,7)	8 (0,5)	
Stille Ischämie	266 (11,1)	177 (12,0)	
Stabile Angina	1230 (51,1)	686 (43,7)	
Instabile Angina	576 (23,9)	287 (33,3)	
NSTEMI	173 (7,2)	236 (15,0)	
STEMI	146 (6,1)	175 (11,2)	
LVEF < 30%	7 (0,3)	27 (1,7)	<0,001
Mehrgefäßerkrankung	1369 (56,9)	1081 (68,9)	<0,001

**Tabelle 2** Patientencharakteristika; Alle Daten sind entweder als Median (25.-75. Perzentile) oder n (Prozent) angegeben. KHK, koronare Herzkrankheit; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; NSTEMI, nicht ST-Hebungsinfarkt; NYHA, New York Heart Association Klassifikation; PCI, perkutane koronare Intervention; STEMI, ST-Hebungsinfarkt.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren folgende Medikamentenklassen bei den Patienten der Low-Score-Gruppe – verglichen mit der High-Score-Gruppe – weniger häufig verschrieben worden: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (55% versus

67%,  $p < 0,001$ ), Beta-Blocker (80% versus 88%,  $p < 0,001$ ), Diuretika (32% versus 39%,  $p < 0,001$ ) und Protonenpumpeninhibitoren (24% versus 29%,  $p < 0,001$ ). Außerdem wurde ein vorzeitiges Absetzen der Studienmedikation häufiger bei Patienten der High-Score-Gruppe (15,4%) als der Low-Score-Gruppe (12,2%,  $p = 0,004$ ) beobachtet.

## 4.2. Angiographische und prozedurale Charakteristika

Hinsichtlich der angiographischen und prozeduralen Charakteristika zeigte sich eine höhere Prävalenz an komplexen Läsionen sowie mit  $< 3$  mm ein geringerer Gefäßdurchmesser bei den Patienten der High-Score-Gruppe im Vergleich zu denen der Low-Score-Gruppe.

	DAPT-Score $< 2$ (n=2407)	DAPT-Score $\geq 2$ (n=1569)	p-Wert
Zielgefäß			$< 0,001$
Ramus interventricularis anterior (LAD)	1017 (42,3)	575 (36,7)	
Ramus circumflexus (RCX)	585 (24,3)	419 (26,7)	
Arteria coronaria dextra (RCA)	792 (32,9)	521 (33,2)	
Arteria coronaria sinistra (LCA)	2 (0,1)	0 (0,0)	
Arteria coronaria sinistra (geschützt)	5 (0,2)	5 (0,3)	
Bypass Graft	6 (0,2)	49 (3,1)	
Komplexe Läsion	991 (41,4)	740 (48,0)	$< 0,001$
Bifurkationsläsion	473 (19,7)	292 (18,6)	0,41
Chronisch totaler Verschluss	178 (7,4)	124 (7,9)	0,55
Geschätzter Gefäßdurchmesser $< 3$ mm	621 (25,8)	833 (53,1)	$< 0,001$
Multiläsionsintervention	912 (37,9)	586 (37,3)	0,73
Stenttyp			$< 0,001$
1. Generation Paclitaxel-beschichteter Stent	20 (0,8)	70 (4,5)	
1. Generation Sirolimus-beschichteter Stent	205 (8,5)	126 (8,0)	
Neue Generation Sirolimus-beschichteter Stent	341 (14,2)	306 (19,5)	
Everolimus-beschichteter Stent	1195 (49,6)	725 (46,2)	
Zotarolimus-beschichteter Stent	411 (17,1)	191 (12,2)	
Biolimus-beschichteter Stent	214 (8,9)	121 (7,7)	
Bioresorbierbarer Everolimus-beschichteter Stent	5 (0,2)	10 (0,6)	
Unbeschichteter Stent	6 (0,3)	8 (0,5)	
Medikamentenbeschichteter Ballon	8 (0,3)	9 (0,7)	
Ballon Angioplastie	2 (0,1)	2 (0,1)	
Gestentete Gesamtlänge	28 (18-43)	28 (18-43)	0,62

**Tabelle 3** Angiographische und prozedurale Charakteristika; alle Daten sind entweder als Median (25.-75. Perzentile) oder n (Prozent) gegeben.

Im Vergleich zur Gruppe mit einem hohen DAPT-Score in welcher bei 70 Patienten (4,5%) ein Paclitaxel-beschichteter Stent implantiert wurde, erhielten diesen nur 20 Patienten (0,8%) in der Low-Score-Gruppe. Bezüglich der Bifurkationsläsionen (473 vs 292,  $p=0,41$ ) und chronischen Gefäßverschlüsse (178 vs 124,  $p=0,55$ ) sowie hinsichtlich der gestenteten Gesamtlänge (28 vs 28,  $p=0,62$ ) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit einem DAPT-Score  $<2$  im Vergleich zur Gruppe mit einem DAPT-Score  $\geq 2$  (siehe Tabelle 3).

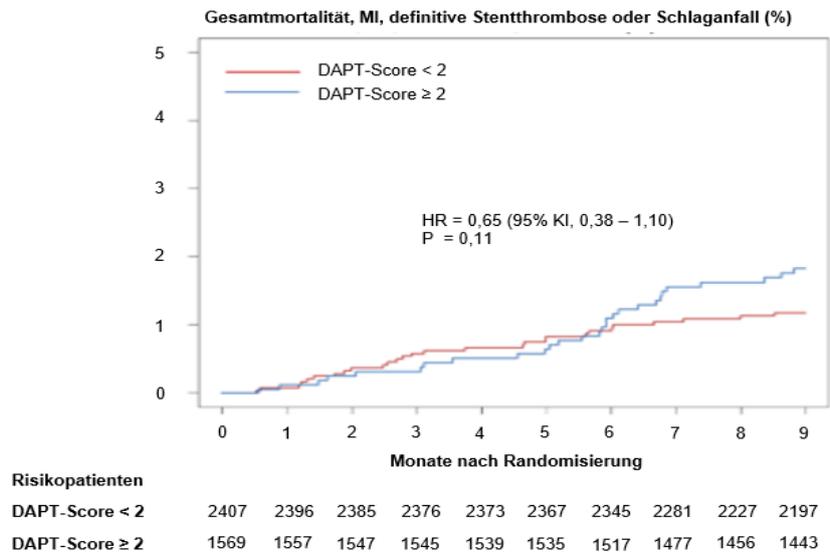
### 4.3. Klinische Ereignisse nach Randomisierung

Die klinischen Endpunkte neun Monate nach Randomisierung in der Gesamtpopulation sind in Tabelle 4 dargestellt.

	DAPT-Score $<2$ (n=2407)	DAPT-Score $\geq 2$ (n=1569)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Gesamtmortalität, MI, definitive				
Stentthrombose oder Schlaganfall	28 (1,2%)	28 (1,8%)	0,65 (0,38-1,10)	0,11
Gesamtmortalität oder MI	21 (0,9%)	23 (1,5%)	0,59 (0,33-1,07)	0,08
Gesamtmortalität	8 (0,3%)	12 (0,8%)	0,43 (0,18-1,06)	0,07
Tod durch kardiale Ursachen	5 (0,2%)	6 (0,4%)	0,54 (0,17-1,78)	0,31
Myokardinfarkt	13 (0,5%)	14 (0,9%)	0,60 (0,28-1,28)	0,19
Definitive/wahrscheinliche ST	4 (0,2%)	5 (0,3%)	0,52 (0,14-1,94)	0,33
Definitive Stentthrombose	3 (0,1%)	5 (0,3%)	0,39 (0,09-1,64)	0,20
Wahrscheinliche Stentthrombose	1 ( $<0,1\%$ )	0 (0,0%)	NA	NA
Schlaganfall	7 (0,3%)	5 (0,3%)	0,91 (0,29-2,87)	0,87
TIMI-Major- oder Minor-Blutung	13 (0,6%)	6 (0,4%)	1,41 (0,54-3,71)	0,49
TIMI-Major-Blutung	5 (0,2%)	4 (0,3%)	0,81 (0,22-3,02)	0,76
TIMI-Minor-Blutung	8 (0,3%)	2 (0,1%)	2,60 (0,55-	0,23

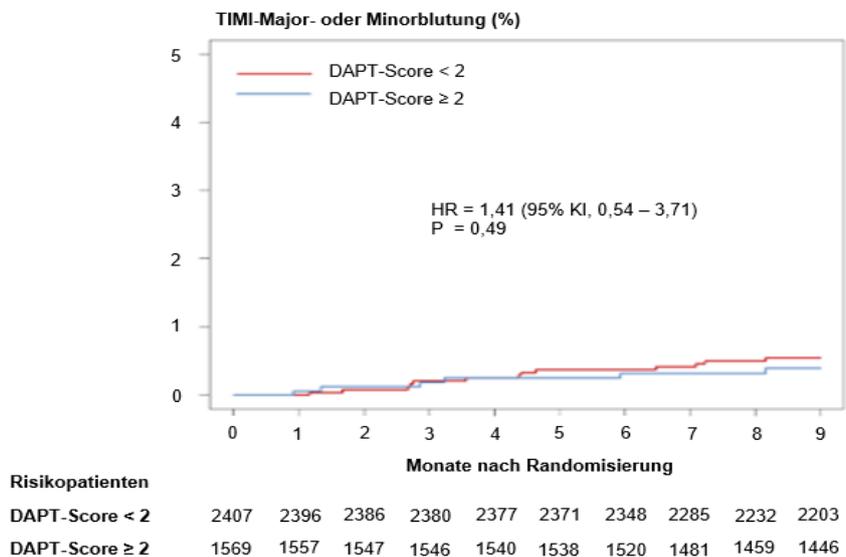
**Tabelle 4** Klinische Endpunkte 9 Monate nach Randomisierung; Alle Daten sind entweder als n (Kaplan-Meier geschätzte Rate) oder Hazard Ratio (95% KI) angegeben. Hazard Ratios und p-Werte wurden mit Hilfe des proportionalen Hazardmodells nach Cox berechnet. KI, Konfidenzintervall; MI, Myokardinfarkt; NA, nicht anwendbar; ST, Stentthrombose; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

Bezüglich der Inzidenz des ischämischen primären Endpunktes (Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, definitive Stentthrombose oder Schlaganfall) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Low-Score-Gruppe und der High-Score-Gruppe (1,2% versus 1,8%, HR=0,65, 95% KI 0,38-1,10,  $p=0,11$ ) (siehe auch Abbildung 10).



**Abbildung 10** Zeit-Ereignis-Diagramm des zusammengesetzten Endpunktes aus Gesamt mortalität, Myokardinfarkt, definitiver Stentthrombose oder Schlaganfall in Patienten mit Low (<2) oder High (≥2) DAPT-Score; Hazard Ratios und p-Werte wurden mit Hilfe des proportionalen Hazardmodells nach Cox berechnet; DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; MI, Myokardinfarkt.

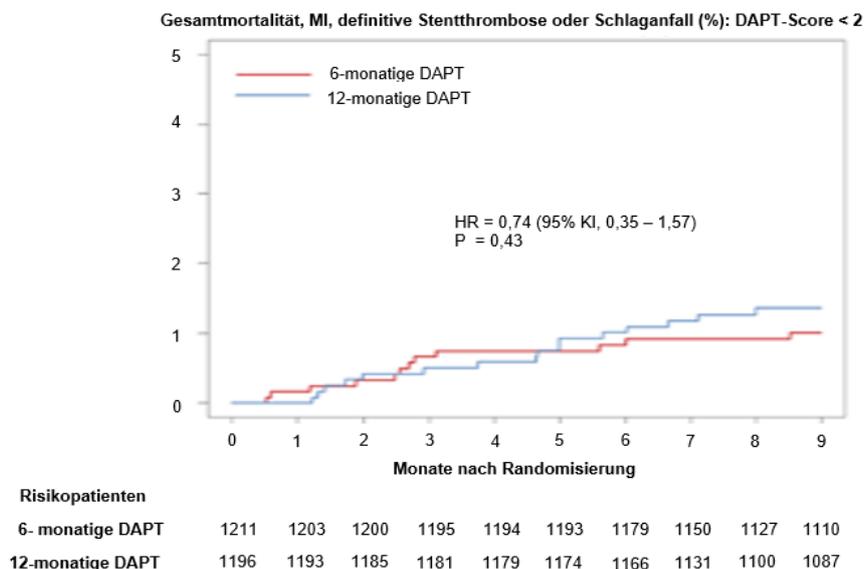
Auch für das Auftreten von TIMI-Major- und Minor-Blutungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Low-Score-Gruppe und der High-Score-Gruppe gezeigt werden (0,6% versus 0,4%, HR=1,41, 95% KI 0,54-3,71, p=0,49) (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11** Zeit-Ereignis-Diagramm von TIMI-Major- und Minor-Blutungen in Patienten mit Low (<2) und High (≥2) DAPT-Score; Hazard Ratios und p-Werte wurden mit Hilfe des proportionalen Hazardmodells nach Cox berechnet; DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervalle; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

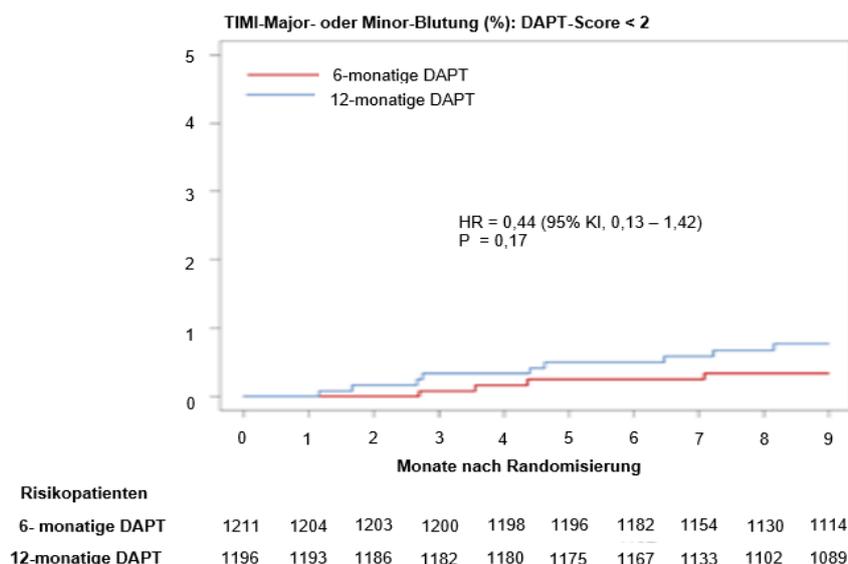
Betrachtet man die Ergebnisse der Gruppe mit einem niedrigen DAPT-Score zeigten sich im Vergleich der sechsmonatigen DAPT mit der zwölfmonatigen DAPT hinsichtlich des zusammengesetzten ischämischen Endpunktes (Gesamt mortalität, Myokardinfarkt, definitive Stentthrombose oder Schlaganfall) keine signifikanten

Unterschiede (1,0% versus 1,4%, HR=0,74, 95% KI 0,35-1,57, p=0,43) (siehe Abbildung 12 und Tabelle 5).



**Abbildung 12** Zeit-Ereignis-Diagramm des zusammengesetzten Endpunktes Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, definitive Stentthrombose oder Schlaganfall in der Gruppe mit Low (<2) DAPT-Score Patienten, die für entweder 6 oder 12 Monate DAPT randomisiert wurden; Hazard Ratio und p-Wert wurden mit Hilfe des proportionalen Hazardmodells nach Cox berechnet; DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; HR, Hazard Ratio; MI, Myokardinfarkt.

Es wurden auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von TIMI-Major- und Minor-Blutungen zwischen sechs Monaten versus zwölf Monaten DAPT festgestellt (0,3% versus 0,8%, HR=0,44, 95% KI 0,13-1,42, p=0,17) (siehe Abbildung 13 und Tabelle 5).

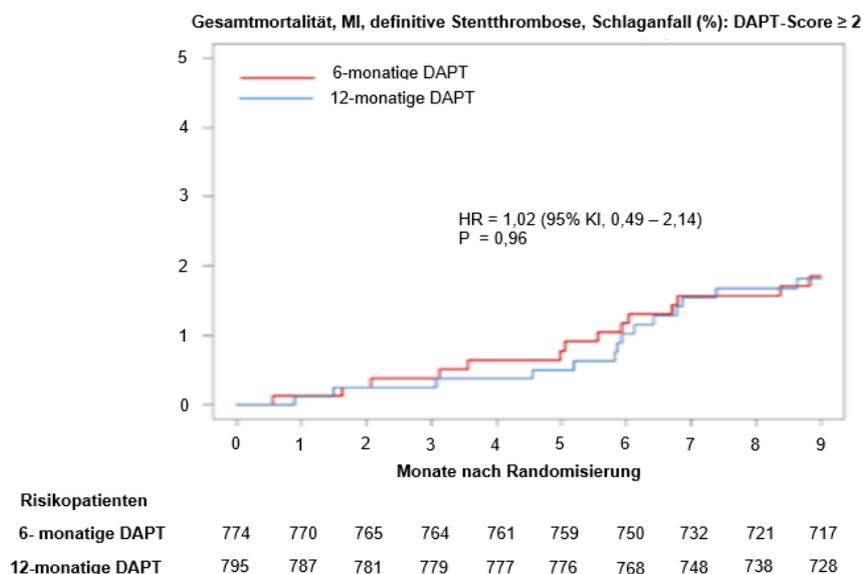


**Abbildung 13** Zeit-Ereignis-Diagramm von TIMI-Major- oder Minor-Blutungen in der Gruppe mit Low (<2) DAPT-Score Patienten, die für entweder 6 oder 12 Monate DAPT randomisiert wurden; Hazard Ratio und p-Wert wurden mit Hilfe des proportionalen Hazardmodells nach Cox berechnet; DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; HR, Hazard Ratio; MI, Myokardinfarkt.

	6 Monate DAPT (n=1211)	12 Monate DAPT (n=1196)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Gesamtmortalität, MI, definitive				
Stentthrombose oder Schlaganfall	12 (1,0%)	16 (1,4%)	0,74 (0,35-1,57)	0,43
Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt	8 (0,7%)	13 (1,1%)	0,61 (0,25-1,46)	0,27
Gesamtmortalität	4 (0,3%)	4 (0,3%)	0,99 (0,25-3,94)	0,99
Tod durch kardiale Ursachen	3 (0,2%)	2 (0,2%)	1,48 (0,25-8,86)	0,67
Myokardinfarkt	4 (0,3%)	9 (0,8%)	0,44 (0,14-1,42)	0,17
Definitive/wahrscheinliche				
Stentthrombose	1 (0,1%)	3 (0,3%)	0,33 (0,03-3,16)	0,34
Definitive Stentthrombose	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0,49 (0,04-5,42)	0,56
Wahrscheinliche Stentthrombose	0 (0,0%)	1 (0,1%)	NA	NA
Schlaganfall	4 (0,3%)	3 (0,2%)	1,32 (0,29-5,88)	0,72
TIMI-Major- oder Minor-Blutung	4 (0,3%)	9 (0,8%)	0,44 (0,13-1,42)	0,17
TIMI-Major-Blutung	2 (0,2%)	3 (0,2%)	0,66 (0,11-3,94)	0,65
TIMI-Minor-Blutung	2 (0,2%)	6 (0,5%)	0,33 (0,07-1,63)	0,17

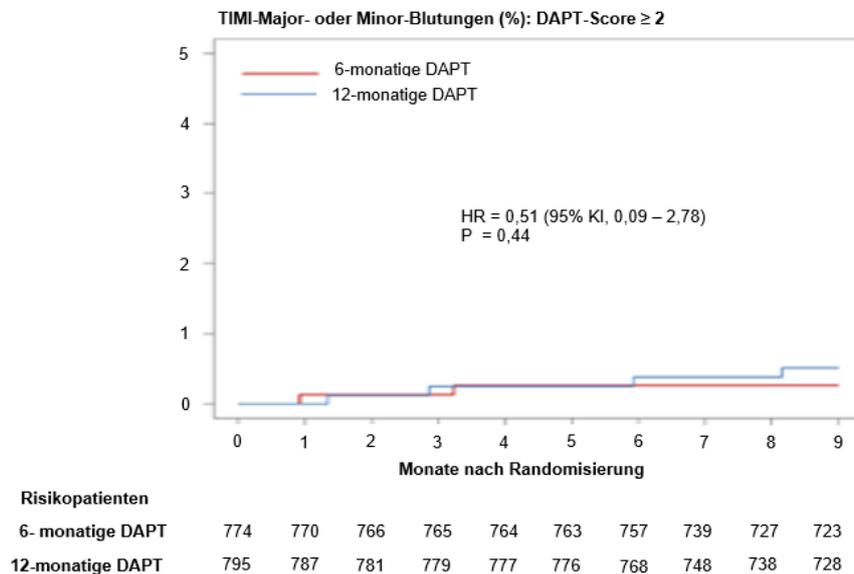
**Tabelle 5** Ergebnisse in der Low (<2)-DAPT-Score-Gruppe 9 Monate nach Randomisierung; alle Daten sind entweder als n (Kaplan-Meier geschätzte Rate) oder Hazard Ratio (95% KI) angegeben. Hazard Ratios und p-Werte wurden mit Hilfe des proportionalen Hazardmodells nach Cox berechnet. DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; KI, Konfidenzintervall; MI, Myokardinfarkt; NA, nicht anwendbar; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

Betrachtet man die Ergebnisse der High-Score-Gruppe zeigte sich ein ähnliches Bild. Im Vergleich von 6-monatiger DAPT vs 12-monatiger DAPT ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des zusammengesetzten ischämischen Endpunktes (1,9% versus 1,8%, HR=1,02, 95% KI 0,49-2,14, p=0,96) (siehe Abbildung 14 und Tabelle 6).



**Abbildung 14** Zeit-Ereignis-Diagramm des zusammengesetzten Endpunktes Gesamt mortalität, Myokardinfarkt, definitive Stentthrombose oder Schlaganfall der High ( $\geq 2$ ) DAPT-Score Patienten, die für entweder 6 oder 12 Monate DAPT randomisiert wurden; Hazard Ratio und p-Wert wurden mit Hilfe des proportionalen Hazardmodells nach Cox berechnet; DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; HR, Hazard Ratio; MI, Myokardinfarkt.

Ebenso ergab sich in dieser Gruppe kein signifikanter Unterschied bezüglich TIMI-Major- und Minor-Blutungskomplikationen (0,3% versus 0,5%, HR=0,51, 95% KI 0,09-2,78, p=0,44) (siehe Abbildung 15 und Tabelle 6).



**Abbildung 15** Zeit-Ereignis-Diagramm von TIMI-Major- oder Minor-Blutungen in der Gruppe mit High ( $\geq 2$ ) DAPT-Score Patienten, die für entweder 6 oder 12 Monate DAPT randomisiert wurden; Hazard Ratio und p-Wert wurden mit Hilfe des proportionalen Hazardmodells nach Cox berechnet; DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; HR, Hazard Ratio; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

	6 Monate DAPT (n=774)	12 Monate DAPT (n=795)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Gesamtmortalität, MI, definitive				
Stentthrombose oder Schlaganfall	14 (1,9%)	14 (1,8%)	1,02 (0,49-2,14)	0,96
Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt	11 (1,5%)	12 (1,6%)	0,93 (0,41-2,12)	0,87
Gesamtmortalität	4 (0,5%)	8 (1,0%)	0,51 (0,15-1,68)	0,27
Tod durch kardiale Ursachen	1 (0,0%)	5 (0,6%)	0,20 (0,02-1,74)	0,15
Myokardinfarkt	9 (1,2%)	5 (0,7%)	1,84 (0,62-5,48)	0,28
Definitive/wahrscheinliche				
Stentthrombose	4 (0,5%)	1 (0,0%)	4,07 (0,46-	0,21
Definitive Stentthrombose	4 (0,5%)	1 (0,0%)	4,07 (0,46-	0,21
Wahrscheinliche Stentthrombose	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NA	NA
Schlaganfall	3 (0,4%)	2 (0,3%)	1,53 (0,25-9,13)	0,64
TIMI-Major- oder Minor-Blutung	2 (0,3%)	4 (0,5%)	0,51 (0,09-2,78)	0,44
TIMI-Major Blutung	2 (0,3%)	2 (0,3%)	1,02 (0,14-7,23)	0,99
TIMI-Minor Blutung	0 (0,0%)	2 (0,3%)	NA	NA

**Tabelle 6** Endpunkte in der High ( $\geq 2$ )-DAPT-Score-Gruppe 9 Monate nach Randomisierung; alle Daten sind entweder als n (Kaplan-Meier geschätzte Rate) oder Hazard Ratio (95% KI) angegeben. Hazard Ratios und p-Werte wurden mit Hilfe des proportionalen Hazardmodells nach Cox berechnet. DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; KI, Konfidenzintervall; MI, Myokardinfarkt; NA, nicht anwendbar; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

Insgesamt konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der DAPT-Dauer und dem DAPT-Score hinsichtlich des zusammengesetzten ischämischen bzw. Blutungsendpunktes nachgewiesen werden.

#### 4.4. Aussagekraft der Risikoprognose unter Hinzunahme des DAPT-Scores

Die Aussagekraft der Risikoprognose für den ischämischen sowie den Blutungs-Endpunkt wurden einmal ohne und einmal unter Hinzunahme des DAPT-Scores/-Dauer, sowie zusätzlich dem Wechselwirkungskoeffizient zwischen DAPT-Score und DAPT-Dauer mit Hilfe der C-Statistik berechnet. In *Tabelle 7* sind alle mit der C-Statistik zusammenhängenden Parameter dargestellt. Hinsichtlich des ischämischen Endpunktes zeigte die C-Statistik eine kleine aber signifikante Verbesserung nach Einschluss des Wechselwirkungskoeffizienten zwischen DAPT-Score und DAPT-Dauer in das statistische Modell. Für den Blutungs-Endpunkt konnte nach Hinzufügen des Wechselwirkungskoeffizienten kein signifikanter Zusammenhang zwischen DAPT-Score und DAPT-Dauer gezeigt werden. Bei Patienten in der Subgruppe mit akutem Koronarsyndrom wurden diese Ergebnisse bestätigt.

Modell	C-Statistik [95% KI]	Differenz in C-Statistik [95% KI]*
<b><u>Für ischämische Endpunkte</u></b>		
<b>Alle Patienten</b>		
DAPT-Dauer + DAPT-Score	0,573 [0,516-0,644]	
DAPT-Dauer + DAPT-Score + Interaktionsterm zwischen DAPT-Dauer und DAPT-Score	0,582 [0,527-0,652]	0,009 [0-0,050]
<b>ACS Patienten</b>		
DAPT-Dauer + DAPT-Score	0,615 [0,536-0,709]	
DAPT-Dauer + DAPT-Score + Interaktionsterm zwischen DAPT-Dauer und DAPT-Score	0,624 [0,549-0,716]	0,009 [0-0,050]
<b><u>Für Blutungsendpunkte</u></b>		
<b>Alle Patienten</b>		
DAPT-Dauer + DAPT-Score	0,625 [0,529-0,718]	
DAPT-Dauer + DAPT-Score + Interaktionsterm zwischen DAPT-Dauer und DAPT-Score	0,639 [0,549-0,744]	0,014 [-0,121-0,140]
<b>ACS Patienten</b>		
DAPT-Dauer + DAPT-Score	0,664 [0,534-0,821]	
DAPT-Dauer + DAPT-Score + Interaktionsterm zwischen DAPT-Dauer und DAPT-Score	0,706 [0,627-0,818]	0,043 [-0,133-0,217]

**Tabelle 7** C-Statistik des proportionalen Hazardmodells nach Cox für ischämische und Blutungs-Endpunkte unter Hinzunahme des DAPT-Scores; \*die Differenz in C-Statistik (95% Konfidenzintervall) zwischen den Modellen mit und ohne Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen DAPT-Score und DAPT-Dauer. ACS, akutes Koronarsyndrom; DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; KI, Konfidenzintervall.

## 5. Diskussion

---

Das Risiko für das Auftreten von späten ischämischen Ereignissen oder Blutungskomplikationen konnte bei Patienten mit PCI und Implantation von DES vorwiegend der 2. Generation, die in den ersten 6 Monaten Clopidogrelbehandlung keine Ereignisse gehabt hatten, mit dem DAPT-Score nicht vorhergesagt werden. Somit konnte mit Hilfe des DAPT-Scores, zumindest an Hand der Studienpopulation der ISAR-SAFE Studie, nicht festgestellt werden, ob 6 oder 12 Monate die optimale Therapiedauer der DAPT ist.

Bei der Bestimmung der optimalen DAPT-Dauer nach PCI ergibt sich beim individuellen Patienten eine große klinische Notwendigkeit den Nutzen und das Risiko einer weiteren DAPT-Therapie abzuschätzen. Ein solcher Score sollte dabei sowohl praktisch in der Anwendung sein, als auch das Risiko des Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten der DAPT-Therapie präzise vorhersagen können. Verschiedene kürzlich erschienene Metaanalysen zeigten je nach Patientenprofil, Interventionscharakteristika sowie verwendeten Stents unterschiedliche Risiken für das Auftreten von ischämischen Ereignissen und Blutungskomplikationen (Giustino et al. 2015; D'Ascenzo et al. 2016; Palmerini et al. 2017; Costa et al. 2017; Schulz-Schüpke et al. 2015; Byrne et al. 2009; Palmerini et al. 2015c; Navarese et al. 2015), weswegen im klinischen Alltag ein für alle Patienten einheitliches Vorgehen hinsichtlich der DAPT-Dauer nicht möglich ist (Palmerini et al. 2015a). Obwohl viele verschiedene Risikofaktoren für ischämische Ereignisse (Levine et al. 2016; Montalescot et al. 2015) und Blutungsereignisse (Levine et al. 2016; Montalescot et al. 2015; Vries et al. 2016) bekannt sind und einige Risikoscores als nützliches Hilfsmittel insbesondere für die Vorhersage von Blutungsereignissen vorgeschlagen wurden (Konishi et al. 2015; Capodanno et al. 2015; Costa et al. 2015; Shah et al. 2017; Qiu et al. 2017), fehlte lange Zeit ein Risikoscore mit dessen Hilfe eine Abschätzung des individuellen Gesamtnutzens und des Risikos durchgeführt werden konnte. In den letzten Jahren änderte sich dies mit der Entwicklung von drei vielversprechenden Scores: dem DAPT-Score, dem PARIS-Score und dem PRECISE-DAPT-Score (Yeh et al. 2016; Baber et al. 2016; Costa et al. 2017). Interessanterweise basiert die Entwicklung dieser drei Scores auf unterschiedlichen Prinzipien. Der DAPT-Score identifiziert Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monate nach PCI keine ischämischen Ereignisse oder Blutungsereignisse hatten und die möglicherweise von einer Verlängerung der DAPT-Dauer über 12 Monate hinaus profitieren könnten. Der Score basiert dabei auf dem

Risiko sowohl für das Auftreten für Ischämien wie auch Blutungen. Der PARIS-Score stratifiziert Patienten innerhalb von 2 Jahren nach PCI getrennt hinsichtlich des Risikos außerhalb des Krankenhauses eine Ischämie oder Blutung zu erleiden. Der PRECISE-DAPT-Score zielt darauf ab die DAPT-Dauer zum Zeitpunkt der PCI basierend auf dem Risiko für Blutungen (außerhalb des Krankenhauses) innerhalb eines Jahres nach PCI vorherzusagen (Capodanno et al. 2017). Der DAPT-Score zeigt sich bisher als nützliche Methode zur Entscheidung, ob die DAPT-Dauer über 12 Monate hinaus verlängert werden sollte. Allerdings wurde der DAPT-Score noch nicht hinsichtlich seiner Anwendbarkeit für die Entscheidung über andere DAPT-Dauern überprüft.

Die Patienten der ISAR-SAFE Studie sind aus folgenden Gründen als externe Kohorte zur Validierung des DAPT-Scores geeignet. Erstens kann aufgrund des randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studiendesigns die Bias hinsichtlich der Endpunkte als gering angenommen werden. Zweitens war die Studienpopulation der ISAR-SAFE Studie, die Patienten ohne Ischämien oder Blutungen innerhalb der ersten 6 Monate DAPT nach PCI eingeschossen hat, gut vergleichbar mit der Studienpopulation der DAPT-Studie. Drittens vergleicht die ISAR-SAFE-Studie die Endpunkte von Patienten mit 6 versus 12 Monaten DAPT (Schulz-Schüpke et al. 2015; Byrne et al. 2009). Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei Patienten mit stabiler ischämischer Herzerkrankung eine mindestens 6-monatige DAPT und empfehlen bei Patienten ohne schwere Blutungsereignisse und einem niedrigen Risiko für zukünftige Blutungsereignisse die Fortsetzung einer DAPT über 6 Monate hinaus (Levine et al. 2016; Windecker et al. 2014). Könnte der Vorhersagewert des DAPT-Scores anhand der Population der ISAR-SAFE Studie bestätigt werden, hätte dies einen großen Einfluss auf den klinischen Alltag. Zudem wurden die meisten Patienten der ISAR-SAFE Studie mit DES der 2. Generation behandelt, weswegen die Ergebnisse dem aktuellen klinischen Standard entsprechen.

Wider Erwarten zeigte die Anwendung des DAPT-Scores keinen prädiktiven Wert für ischämische Ereignisse oder Blutungsereignisse in dieser Kohorte.

Die Ergebnisse der ISAR-SAFE Studie stimmen mit den Ergebnissen der Subgruppenanalyse der Patienten der DAPT-Studie, die mit Everolimus-beschichteten Stents (n=4703) behandelt wurden, überein (Yeh et al. 2016). Sowohl in der ISAR-SAFE Studie als auch in der Subgruppenstudie mit Everolimus-beschichteten Stents der DAPT-Studie zeigte sich, die ischämischen Endpunkte und Blutungsendpunkte betreffend, kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der DAPT-Dauer

(Placebo versus fortgesetzter Thienopyridintherapie) und dem DAPT-Score (Low-Score- versus High-Score-Gruppe). Während sich individuelle Basischarakteristika, die in den DAPT-Score als Variablen eingehen, in der ISAR-SAFE Studie und der Everolimus-beschichteten Stent Subgruppe der DAPT-Studie unterscheiden (Hermiller et al. 2016), zeigten sich die Prävalenzen der DAPT Low-Score- und High-Score-Gruppe in beiden Kohorten sehr ähnlich: 60,5% und 60,3% der Patienten wurden der Low-Score-Gruppe zugeteilt (Yeh et al. 2016) (siehe Tabelle 8).

	ISAR-SAFE	DAPT	DAPT EES Subgruppe
Alter (in Jahren)*	66,0	61,5	62,3
Diabetes mellitus (%)	24,5	29,1	28,5
Raucher (%)	15,0	27,0	22,3
Vorangegangener Myokardinfarkt (%)	25,1	21,1	20,5
Vorangegangene PCI (%)	44,0	28,9	29,0
Myokardinfarkt bei Aufnahme (%)	18,4	30,7	27,0
Zustand nach Herzinsuffizienz (%)	23,2	4,5	3,7
Linksventrikuläre Auswurfraction < 30% (%)	0,9	1,8	1,4
Stent in venösem Bypass (%)	1,4	2,8	2,2
Paclitaxel-beschichteter Stent (%)	2,3	22,9	0,0
Stent-Durchmesser < 3mm (%)	36,6	43,3	46,5
DAPT-Score < 2 (%)	60,5	49,2	60,3

**Tabelle 8** Basischarakteristika der Patienten der ISAR-SAFE und der DAPT-Studie; \*alle Daten sind als Mittelwerte angegeben. DAPT, duale antithrombozytäre Therapie; EES, Everolimus-eluting Stent, PCI, perkutane koronare Intervention.

Im Gegensatz dazu unterschied sich die Prävalenz der Low-Score-Gruppe in der gesamten Kohorte der DAPT-Studie (49,2%) deutlich von der der ISAR-SAFE Studie. Erklärt werden kann diese große Diskrepanz am ehesten mit der hohen Prävalenz von Patienten, die in der DAPT-Studie mit Paclitaxel-beschichteten Stents behandelt wurden. Diese Unterschiede in der Verteilung und dem Vorhersagewert des DAPT-Scores zwischen der gesamten DAPT-Studie und der ISAR-SAFE Studie und auch der Everolimus-beschichteten Stent Subgruppe der DAPT-Studie weisen darauf hin, dass sich der DAPT-Score nicht einfach auf andere Populationen, die mit DES der 2. Generation behandelt wurden, anwenden lässt. Es besteht daher die Notwendigkeit weiterer Studien, in denen der DAPT-Score als Entscheidungshilfe zwischen einer 6-monatigen und einer 12-monatigen DAPT überprüft wird.

Erst kürzlich wurde der Nutzen des DAPT-Scores im Rahmen der Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study

(PRODIGY) Studie untersucht, in der Patienten für eine DAPT von 6 versus 24 Monaten nach koronarer Stentimplantation randomisiert wurden (Piccolo et al. 2017). Diese Studie zeigte bei längerer DAPT-Dauer ein erhöhtes Blutungsrisiko in der Studienpopulation der Low-Score-Gruppe ( $<2$ ) und eine Verminderung des Risikos für ischämische Ereignisse bei Patienten mit einem hohen DAPT-Score ( $\geq 2$ ). Dies war aber nur der Fall wenn die Patienten Paclitaxel-beschichtete Stents erhalten hatten (Piccolo et al. 2017). Die PRODIGY-Studie unterschied sich allerdings sowohl von der DAPT-Studie, welche die Basis für die Entwicklung des DAPT-Scores darstellte, als auch von der ISAR-SAFE Studie, auf der die hier dargestellte Analyse beruht, in mindestens zwei wesentlichen Aspekten: Erstens wurde die Zuordnung zur Placebo- bzw. DAPT-Gruppe nicht verblindet durchgeführt und zweitens war der Zeitpunkt der Randomisierung erst einen Monat nach der Index-PCI gewählt worden, wodurch die Patienten in beiden Therapiearmen die ersten ein bis sechs Monate dieselbe Therapie erhielten. Darüber hinaus erhielt die Hälfte der in die PRODIGY-Studie eingeschlossenen Patienten entweder einen unbeschichteten Stent oder einen Paclitaxel-beschichteten Stent, was nicht mehr dem aktuellen klinischen Vorgehen entspricht.

Diese ISAR-SAFE Subanalyse hat mehrere limitierende Faktoren die im Folgenden behandelt werden. Es wurden keine Daten über die Stentdurchmesser der implantierten Stents in der Hauptstudie gesammelt, wodurch nur der geschätzte Gefäßdurchmesser als Stentdurchmesser verwendet werden konnte. Desweiteren waren in der ISAR-SAFE Hauptstudie nur sehr geringe ischämische Ereignisraten oder Blutungskomplikation aufgetreten, was einen großen Beta-Fehler in der Analyse dieser Studie hervorgerufen haben könnte. Zudem wurde mit Clopidogrel nur ein einziger P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Inhibitor in der ISAR-SAFE Studie eingesetzt.

Zusammenfassend konnte der Vorhersagewert des DAPT-Scores an der ISAR-SAFE Studienpopulation, ohne ischämische oder Blutungskomplikationen in den ersten 6 Monaten nach PCI, mit Implantation von überwiegend DES der 2. Generation und doppelblinder Randomisierung zu entweder 6 Monaten Clopidogrel oder Placebo nicht reproduziert werden. Weitere Studien, die den DAPT-Score bei Patienten mit 6 versus 12 Monaten DAPT nach Implantation von DES der 2. Generation überprüfen, sollten daher in Zukunft durchgeführt werden.

## 6. Zusammenfassung

---

Der DAPT-Score wurde als Entscheidungshilfe für die optimale Dauer der dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) nach PCI entwickelt, unter gleichzeitiger Minimierung des Ischämie- wie auch des Blutungs-Risikos. Der DAPT-Score, in den 9 Patientenvariablen eingehen, wurde an einem Patientenkollektiv validiert, in dem eine 12-monatige mit einer 30-monatigen DAPT verglichen wurde.

In der hier behandelten Arbeit wurde der DAPT-Score mit Patienten der ISAR-SAFE Studie extern validiert. In dieser Patientenpopulation wurde randomisiert und doppelblind eine 6-monatige mit einer 12-monatigen DAPT verglichen. Die Daten von 3976 Patienten der ISAR-SAFE Studie konnten für die Analyse verwendet werden und die Patienten wurden entsprechend des DAPT-Scores in Low- (n=2407; 60,5%) und High-risk Gruppen (n=1569; 39,5%) eingeteilt. Der primäre ischämische Endpunkt (Gesamt mortalität, Myokardinfarkt, definitive Stentthrombose oder Schlaganfall) sowie die Blutungs-Endpunkte (TIMI-Major- und Minor-Blutungen) wurden für beide Gruppen analysiert. In der Low-DAPT-Score-Gruppe zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen 6 vs 12 Monaten DAPT hinsichtlich ischämischer Endpunkte (1,0% vs 1,4%, HR=0,74, 95% KI, 0,35-1,57; p=0,43) oder Blutungs-Endpunkten (0,3% vs 0,8%, HR=0,44, 95% KI, 0,13-1,42; p=0,17). Auch in der High-DAPT-Score-Gruppe zeigte sich bei ischämischen (1,9% vs 1,8%, HR=1,02, 95% KI, 0,49-2,14; p=0,96) oder Blutungs-Endpunkten (0,3% vs 0,5%, HR=0,51, 95% KI, 0,09-2,78; p=0,44) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 6-monatiger und 12-monatiger DAPT.

Der DAPT-Score erwies sich bei diesem Patientenkollektiv mit Verwendung von vorwiegend DES der 2. Generation als ungeeignete Entscheidungshilfe für die optimale DAPT-Dauer von 6 vs 12 Monaten.

## 7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

---

<b>Tabelle 1</b> DAPT-Score .....	18
<b>Tabelle 2</b> Patientencharakteristika .....	28
<b>Tabelle 3</b> Angiographische und prozedurale Charakteristika .....	29
<b>Tabelle 4</b> Klinische Endpunkte 9 Monate nach Randomisierung .....	30
<b>Tabelle 5</b> Ergebnisse in der Low (<2)-DAPT-Score-Gruppe 9 Monate nach Randomisierung .....	33
<b>Tabelle 6</b> Endpunkte in der High (≥2)-DAPT-Score-Gruppe 9 Monate nach Randomisierung .....	34
<b>Tabelle 7</b> C-Statistik des proportionalen Hazardmodells nach Cox für ischämische und Blutungs-Endpunkte unter Hinzunahme des DAPT-Scores.....	35
<b>Tabelle 8</b> Basischarakteristika der Patienten der ISAR-SAFE und der DAPT-Studie .....	38
<b>Abbildung 1</b> Kardiovaskuläre Erkrankungen und weitere Haupttodesursachen: gesamt, >85 Jahren, ≥85 Jahren .....	4
<b>Abbildung 2</b> Entwicklung der Sterbeziffer der ischämischen Herzkrankheiten von 1990 bis 2014 .....	5
<b>Abbildung 3</b> Entwicklung der Sterbeziffer des akuten Myokardinfarktes in Deutschland von 1990 bis 2014 .....	5
<b>Abbildung 4</b> Stadien der Atherosklerose.....	7
<b>Abbildung 5</b> Plaque-Ruptur mit darauffolgender Verheilung des rupturierten Plaques .....	8
<b>Abbildung 6</b> Entwicklung der Koronarchirurgie im Vergleich zur Entwicklung der PCI .....	11
<b>Abbildung 7</b> Inzidenz von Stentthrombosen nach Implantation von BMS, DES 1. Generation und DES 2. Generation.....	13
<b>Abbildung 8</b> Geschichte der dualen antithrombozytären Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.....	15
<b>Abbildung 9</b> Verteilung des DAPT-Scores und Prävalenz von einzelnen Patientenmerkmalen bezüglich des DAPT-Scores in der ISAR-SAFE Studie .....	27
<b>Abbildung 10</b> Zeit-Ereignis-Diagramm des zusammengesetzten Endpunktes aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, definitiver Stentthrombose oder Schlaganfall in Patienten mit Low (<2) oder High (≥2) DAPT-Score.....	31

<b>Abbildung 11</b> Zeit-Ereignis-Diagramm von TIMI-Major- und Minor-Blutungen in Patienten mit Low (<2) und High (≥2) DAPT-Score .....	31
<b>Abbildung 12</b> Zeit-Ereignis-Diagramm des zusammengesetzten Endpunktes Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, definitive Stentthrombose oder Schlaganfall in der Gruppe mit Low (<2) DAPT-Score Patienten, die für entweder 6 oder 12 Monate DAPT randomisiert wurden .....	32
<b>Abbildung 13</b> Zeit-Ereignis-Diagramm von TIMI-Major- oder Minor-Blutungen in der Gruppe mit Low (<2) DAPT-Score Patienten, die für entweder 6 oder 12 Monate DAPT randomisiert wurden .....	32
<b>Abbildung 14</b> Zeit-Ereignis-Diagramm des zusammengesetzten Endpunktes Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, definitive Stentthrombose oder Schlaganfall der High (≥2) DAPT-Score Patienten, die für entweder 6 oder 12 Monate DAPT randomisiert wurden .....	33
<b>Abbildung 15</b> Zeit-Ereignis-Diagramm von TIMI-Major- oder Minor-Blutungen in der Gruppe mit High (≥2) DAPT-Score Patienten, die für entweder 6 oder 12 Monate DAPT randomisiert wurden .....	34

## 8. Literaturverzeichnis

---

Axel, D. I., Kunert, W., Göggelmann, C., Oberhoff, M., Herdeg, C., Küttner, A., Wild, D. H., Brehm, B. R., Riessen, R., Köveker, G., Karsch, K. R. (1997). Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. In: *Circulation* 96, S. 636–645.

Baber, U., Mehran, R., Giustino, G., Cohen, D. J., Henry, T. D., Sartori, S., Ariti, C., Litherland, C., Dangas, G., Gibson, C. M., Krucoff, M. W., Moliterno, D. J., Kirtane, A. J., Stone, G. W., Colombo, A., Chieffo, A., Kini, A. S., Witzenbichler, B., Weisz, G., Steg, P. G., Pocock, S. (2016). Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents. Risk Scores From PARIS. In: *Journal of the American College of Cardiology* 67, S. 2224–2234.

Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., Ferranti, S. D. de, Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C. T., Mackey, R. H., Matsushita, K., Mozaffarian, D., Mussolino, M. E., Nasir, K., Neumar, R. W., Palaniappan, L., Pandey, D. K., Thiagarajan, R. R., Reeves, M. J., Ritchey, M., Rodriguez, C. J., Roth, G. A., Rosamond, W. D., Sasson, C., Towfighi, A., Tsao, C. W., Turner, M. B., Virani, S. S., Voeks, J. H., Willey, J. Z., Wilkins, J. T., Wu, J. H., Alger, H. M., Wong, S. S., Muntner, P. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. In: *Circulation* 135, e146-e603.

Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R., Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. In: *Circulation research* 114, S. 1852–1866.

Bertrand, M. E., Legrand, V., Boland, J., Fleck, E., Bonnier, J., Emmanuelson, H., Vrolix, M., Missault, L., Chierchia, S., Casaccia, M., Niccoli, L., Oto, A., White, C., Webb-Peploe, M., van Belle, E., McFadden, E. P. (1998). Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. In: *Circulation* 98, S. 1597–1603.

Burke, A. P., Farb, A., Malcom, G. T., Liang, Y. H., Smialek, J., Virmani, R. (1997). Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. In: *The New England journal of medicine* 336, S. 1276–1282.

Burke, A. P., Kolodgie, F. D., Farb, A., Weber, D. K., Malcom, G. T., Smialek, J., Virmani, R. (2001). Healed Plaque Ruptures and Sudden Coronary Death. Evidence That Subclinical Rupture Has a Role in Plaque Progression. In: *Circulation* 103, S. 934–940.

Byrne, R. A., Joner, M., Kastrati, A. (2015). Stent thrombosis and restenosis. What have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. In: *European heart journal* 36, S. 3320–3331.

Byrne, R. A., Schulz, S., Mehilli, J., Iijima, R., Massberg, S., Neumann, F.-J., Berg, J. M. ten, Schömig, A., Kastrati, A. (2009). Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months clopidogrel therapy after implantation of a drug-eluting stent: The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) study. In: *American heart journal* 157, 620-4.e2.

Califf, R. M., Fortin, D. F., Frid, D. J., Harlan, W. R., Ohman, E.M., Bengtson, J. R., Nelson, C. L., Tcheng, J. E., Mark, D. B., Stack, R. S. (1991). Restenosis after coronary angioplasty: An overview. In: *Journal of the American College of Cardiology* 17, S. 2–13.

Capodanno, D., Angiolillo, D. J. (2017). Tailoring duration of DAPT with risk scores. In: *The Lancet* 389, S. 987–989.

Capodanno, D., Rossini, R., Musumeci, G., Lettieri, C., Senni, M., Valsecchi, O., Angiolillo, D. J., Lip, G. Y. H. (2015). Predictive accuracy of CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores in patients without atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and discharged on dual antiplatelet therapy. In: *International journal of cardiology* 199, S. 319–325.

Catapano, A. L., Graham, I., Backer, G. de, Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Ž., Riccardi, G., Taskinen, M.-R., Tokgozoglu, L., Verschuren, W. M. M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. In: *European heart journal* 37, S. 2999–3058.

Clarke, M. C. H., Bennett, M. R. (2009). Cause or consequence: what does macrophage apoptosis do in atherosclerosis? In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 29, S. 153–155.

Colombo, A., Chieffo, A., Frasher, A., Garbo, R., Masotti-Centol, M., Salvatella, N., Oteo Dominguez, J. F., Steffanon, L., Tarantini, G., Presbitero, P., Menozzi, A., Pucci, E., Mauri, J., Cesana, B. M., Giustino, G., Sardella, G. (2014). Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy. The SECURITY randomized clinical trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64, S. 2086–2097.

Costa, F., Tijssen, J. G., Ariotti, S., Giatti, S., Moscarella, E., Guastaroba, P., Palma, R. de, Andò, G., Oreto, G., Zijlstra, F., Valgimigli, M. (2015). Incremental Value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED Risk Scores for the Prediction of Hemorrhagic Events After Coronary Stent Implantation in Patients Undergoing Long or Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy. In: *Journal of the American Heart Association* 4.

Costa, F., van Klaveren, D., James, S., Heg, D., Räber, L., Feres, F., Pilgrim, T., Hong, M.-K., Kim, H.-S., Colombo, A., Steg, P. G., Zanchin, T., Palmerini, T., Wallentin, L., Bhatt, D. L., Stone, G. W., Windecker, S., Steyerberg, E. W., Valgimigli, M. (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. In: *The Lancet* 389, S. 1025–1034.

Creager, M. A., Lüscher, T. F., Cosentino, F., Beckman, J. A. (2003). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. In: *Circulation* 108, S. 1527–1532.

Daemen, J., Serruys, P. W. (2007). Drug-eluting stent update 2007. Part I. A survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same? In: *Circulation* 116, S. 316–328.

DAPT Risk Calculator (2018). Online verfügbar unter <https://tools.acc.org/DAPTriskapp/#!/content/calculator/>, zuletzt aktualisiert 31.10.2018, zuletzt geprüft am 22.01.2019.

D'Ascenzo, F., Moretti, C., Bianco, M., Bernardi, A., Taha, S., Cerrato, E., Omedè, P., Montefusco, A., Frangieh, A. H., Lee, C. W., Campo, G., Chieffo, A., Quadri, G., Pavani, M., Zoccai, G. B., Gaita, F., Park, S.-J., Colombo, A., Templin, C., Lüscher, T. F., Stone, G. W. (2016). Meta-Analysis of the Duration of Dual Antiplatelet Therapy in

Patients Treated With Second-Generation Drug-Eluting Stents. In: *The American journal of cardiology* 117, S. 1714–1723.

Davies, M. J., Gordon, J. L., Gearing, A. J., Pigott, R., Woolf, N., Katz, D., Kyriakopoulos, A. (1993). The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. In: *The Journal of pathology* 171, S. 223–229.

DeWood, M. A., Spores, J., Notske, R., Mouser, L. T., Burroughs, R., Golden, M. S., Lang, H. T. (1980). Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. In: *The New England journal of medicine* 303, S. 897–902.

Falk, E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 47, C7-12.

Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M. (1994). A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. In: *The New England journal of medicine* 331, S. 496–501.

Gaber, Elisabeth (2011). Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. Berlin: Robert-Koch-Institut (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 52), zuletzt geprüft am 26.01.2019.

Giustino, G., Baber, U., Sartori, S., Mehran, R., Mastoris, I., Kini, A. S., Sharma, S. K., Pocock, S. J., Dangas, G. D. (2015). Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Journal of the American College of Cardiology* 65, S. 1298–1310.

Gruntzig, A. (1978). Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. In: *Lancet (London, England)* 1, S. 263.

Gu, L., Okada, Y., Clinton, S. K., Gerard, C., Sukhova, G. K., Libby, P., Rollins, B. J. (1998). Absence of Monocyte Chemoattractant Protein-1 Reduces Atherosclerosis in Low Density Lipoprotein Receptor–Deficient Mice. In: *Molecular Cell* 2, S. 275–281.

Gutstein, D. (1999). Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture. In: *Cardiovascular Research* 41, S. 323–333.

Gwon, H.-C., Hahn, J.-Y., Park, K. W., Song, Y. B., Chae, I.-H., Lim, D.-S., Han, K.-R., Choi, J.-H., Choi, S.-H., Kang, H.-J., Koo, B.-K., Ahn, T., Yoon, J.-H., Jeong, M.-H., Hong, T.-J., Chung, W.-Y., Choi, Y.-J., Hur, S.-H., Kwon, H.-M., Jeon, D.-W., Kim, B.-O., Park, S.-H., Lee, N.-H., Jeon, H.-K., Jang, Y., Kim, H.-S. (2012). Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. The Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. In: *Circulation* 125, S. 505–513.

Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. In: *The New England journal of medicine* 352, S. 1685–1695.

Harada, Y., Michel, J., Lohaus, R., Mayer, K., Emmer, R., Lahmann, A. L., Colleran, R., Giacoppo, D., Wolk, A., Berg, J. M. ten, Neumann, F.-J., Han, Y., Adriaenssens, T., Tölg, R., Seyfarth, M., Maeng, M., Zrenner, B., Jacobshagen, C., Wöhrle, J., Kufner, S., Morath, T., Ibrahim, T., Bernlochner, I., Fischer, M., Schunkert, H., Laugwitz, K.-L., Mehilli, J., Byrne, R. A., Kastrati, A., Schulz-Schüpke, S. (2017). Validation of the DAPT score in patients randomized to 6 or 12 months clopidogrel after predominantly second-generation drug-eluting stents. In: *Thrombosis and haemostasis* 117, S. 1989–1999.

Hermiller, J. B., Krucoff, M. W., Kereiakes, D. J., Windecker, S., Steg, P. G., Yeh, R. W., Cohen, D. J., Cutlip, D. E., Massaro, J. M., Hsieh, W.-h., Mauri, L. (2016). Benefits and Risks of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Everolimus-Eluting Stents. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 9, S. 138–147.

Hurt-Camejo, E., Olsson, U., Wiklund, O., Bondjers, G., Camejo, G. (1997). Cellular Consequences of the Association of ApoB Lipoproteins With Proteoglycans. Potential Contribution to Atherogenesis. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17, S. 1011–1017.

Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimský, P. (2017). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). In: *European heart journal* 39, S. 119–177.

Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., Kutys, R., Skorija, K., Gold, H. K., Virmani, R. (2006). Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48, S. 193–202.

Kastrati, A., Schomig, A., Dietz, R., Neumann, F. J., Richardt, G. (1993). Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. In: *Circulation* 87, S. 1498–1505.

Kim, J.-S., Kim, B.-K., Jang, I.-K., Shin, D.-H., Ko, Y.-G., Choi, D., Hong, M.-K., Cho, Y.-K., Nam, C.-W., Hur, S.-H., Choi, J.-H., Song, Y. B., Hahn, J. Y., Choi, S. H., Gwon, H. C., Jang, Y. (2012). Comparison of neointimal coverage between zotarolimus-eluting stent and everolimus-eluting stent using Optical Coherence Tomography (COVER OCT). In: *American heart journal* 163, S. 601–607.

Konishi, H., Miyauchi, K., Tsuboi, S., Ogita, M., Naito, R., Dohi, T., Kasai, T., Tamura, H., Okazaki, S., Isoda, K., Daida, H. (2015). Impact of the HAS-BLED Score on Long-Term Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. In: *The American journal of cardiology* 116, S. 527–531.

Landmesser, U., Drexler, H. (2007). Endothelial function and hypertension. In: *Current opinion in cardiology* 22, S. 316–320.

Landmesser, U., Hornig, B., Drexler, H. (2004). Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? In: *Circulation* 109, 1127-33.

Leitinger, N. (2003). Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. In: *Current opinion in lipidology* 14, S. 421–430.

Leon, M. B., Baim, D. S., Popma, J. J., Gordon, P. C., Cutlip, D. E., Ho, K. K., Giambartolomei, A., Diver, D. J., Lasorda, D. M., Williams, D. O., Pocock, S. J., Kuntz, R. E. (1998). A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. In: *The New England journal of medicine* 339, S. 1665–1671.

Levine, G. N., Bates, E. R., Bittl, J. A., Brindis, R. G., Fihn, S. D., Fleisher, L. A., Granger, C. B., Lange, R. A., Mack, M. J., Mauri, L., Mehran, R., Mukherjee, D., Newby, L. K., O'Gara, P. T., Sabatine, M. S., Smith, P. K., Smith, S. C. (2016). 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. In: *Circulation* 134, e123-55.

Li, H., Cybulsky, M. I., Gimbrone, M. A., Libby, P. (1993). An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 13, S. 197–204.

Libby, P. (2002). Inflammation and Atherosclerosis. In: *Circulation* 105, S. 1135–1143.

Libby, P. (2013). Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. In: *The New England journal of medicine* 368, S. 2004–2013.

MacLeod, D. C., Strauss, B. H., Jong, M. de, Escaned, J., Umans, V. A., van Suylen, R.-J., Verkerk, A., Feyter, P. J. de, Serruys, P. W. (1994). Proliferation and extracellular matrix synthesis of smooth muscle cells cultured from human coronary atherosclerotic and restenotic lesions. In: *Journal of the American College of Cardiology* 23, S. 59–65.

Mani, G., Feldman, M. D., Patel, D., Agrawal, C. M. (2007). Coronary stents: a materials perspective. In: *Biomaterials* 28, S. 1689–1710.

Mauri, L., Hsieh, W.-h., Massaro, J. M., Ho, K. K. L., D'Agostino, R., Cutlip, D. E. (2007). Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. In: *The New England journal of medicine* 356, S. 1020–1029.

Mauri, L., Kereiakes, D. J., Yeh, R. W., Driscoll-Shempp, P., Cutlip, D. E., Steg, P. G., Normand, S.-L. T., Braunwald, E., Wiviott, S. D., Cohen, D. J., Holmes, D. R., Krucoff, M. W., Hermiller, J., Dauerman, H. L., Simon, D. I., Kandzari, D. E., Garratt, K. N., Lee, D. P., Pow, T. K., Lee, P. ver, Rinaldi, M. J., Massaro, J. M. (2014). Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. In: *The New England journal of medicine* 371, S. 2155–2166.

Meinertz, Thomas; Hamm, Christian; Schlensak, Christian; Fleck, Eckart; Cremer, Jochen; Stiller, Brigitte; Schmaltz, Achim A.; Wegscheider, K.; Friede, T.; Heinemann, M.; Kelm, M.; Welz, A.; Ertl, G.; Gummert, J.; Kuck, K.-H.; Markewitz, A.; Völler, H.; Weinbrenner, S.; Falk, J.; Stang, A.; Stang, M.; Ensminger, St; Dewald, O.; Eschenhagen, Th (2017). Deutscher Herzbericht 2016. 28. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt: Deutsche Herzstiftung, 224 Seiten.

Montalescot, G., Brieger, D., Dalby, A. J., Park, S.-J., Mehran, R. (2015). Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Review of the Evidence. In: *Journal of the American College of Cardiology* 66, S. 832–847.

Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J. R., Gersh, B. J., Gitt, A. K., Hulot, J.-S., Marx, N., Opie, L. H., Pfisterer, M., Prescott, E., Ruschitzka, F., Sabaté, M., Senior, R., Taggart, D. P., van der Wall, E. E., Vrints, C. J. M., Zamorano, J. L., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Valgimigli, M., Claeys, M. J., Donner-Banzhoff, N., Frank, H., Funck-Brentano, C., Gaemperli, O., Gonzalez-Juanatey, J. R., Hamilos, M., Husted, S., James, S. K., Kervinen, K., Kristensen, S. D., Maggioni, A. P., Pries, A. R., Romeo, F., Rydén, L., Simoons, M. L., Steg, P. G., Timmis, A., Yildirim, A. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. In: *European heart journal* 34, S. 2949–3003.

Moore, K. J., Tabas, I. (2011). Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. In: *Cell* 145, S. 341–355.

Mora, R., Lupu, F., Simionescu, N. (1987). Prelesional events in atherogenesis. In: *Atherosclerosis* 67, S. 143–154.

Mulligan-Kehoe, M. J., Simons, M. (2014). Vasa vasorum in normal and diseased arteries. In: *Circulation* 129, S. 2557–2566.

Navarese, E. P., Andreotti, F., Schulze, V., Kołodziejczak, M., Buffon, A., Brouwer, M., Costa, F., Kowalewski, M., Parati, G., Lip, G. Y. H., Kelm, M., Valgimigli, M. (2015). Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 350, h1618.

Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., Rayner, M. (2013). Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. In: *European heart journal* 34, S. 3017–3027.

Nikam, N., Steinberg, T. B., Steinberg, D. H. (2014). Advances in stent technologies and their effect on clinical efficacy and safety. In: *Medical devices (Auckland, N.Z.)* 7, S. 165–178.

Otsuka, F., Vorpahl, M., Nakano, M., Foerst, J., Newell, J. B., Sakakura, K., Kutys, R., Ladich, E., Finn, A. V., Kolodgie, F. D., Virmani, R. (2014). Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. In: *Circulation* 129, S. 211–223.

Palmerini, T., Benedetto, U., Bacchi-Reggiani, L., Della Riva, D., Biondi-Zoccai, G., Feres, F., Abizaid, A., Hong, M.-K., Kim, B.-K., Jang, Y., Kim, H.-S., Park, K. W., Genereux, P., Bhatt, D. L., Orlandi, C., Servi, S. de, Petrou, M., Rapezzi, C., Stone, G. W. (2015a). 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. In: *The Lancet* 385, S. 2371–2382.

Palmerini, T., Benedetto, U., Biondi-Zoccai, G., Della Riva, D., Bacchi-Reggiani, L., Smits, P. C., Vlachojannis, G. J., Jensen, L. O., Christiansen, E. H., Berencsi, K., Valgimigli, M., Orlandi, C., Petrou, M., Rapezzi, C., Stone, G. W. (2015b). Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents. Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 65, S. 2496–2507.

Palmerini, T., Della Riva, D., Benedetto, U., Bacchi Reggiani, L., Feres, F., Abizaid, A., Gilard, M., Morice, M.-C., Valgimigli, M., Hong, M.-K., Kim, B.-K., Jang, Y., Kim, H.-S., Park, K. W., Colombo, A., Chieffo, A., Sangiorgi, D., Biondi-Zoccai, G., Génereux, P., Angelini, G. D., Pufulete, M., White, J., Bhatt, D. L., Stone, G. W. (2017). Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or

without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. In: *European heart journal* 38, S. 1034–1043.

Palmerini, T., Sangiorgi, D., Valgimigli, M., Biondi-Zoccai, G., Feres, F., Abizaid, A., Costa, R. A., Hong, M.-K., Kim, B.-K., Jang, Y., Kim, H.-S., Park, K. W., Mariani, A., Della Riva, D., Genereux, P., Leon, M. B., Bhatt, D. L., Bendetto, U., Rapezzi, C., Stone, G. W. (2015c). Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 65, S. 1092–1102.

Panza, J. A., Casino, P. R., Kilcoyne, C. M., Quyyumi, A. A. (1993). Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. In: *Circulation* 87, S. 1468–1474.

Piccolo, R., Gargiulo, G., Franzone, A., Santucci, A., Ariotti, S., Baldo, A., Tumscitz, C., Moschovitis, A., Windecker, S., Valgimigli, M. (2017). Use of the Dual-Antiplatelet Therapy Score to Guide Treatment Duration After Percutaneous Coronary Intervention. In: *Annals of internal medicine* 167, S. 17–25.

Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M.-T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Løchen, M.-L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., van der Worp, H. B., van Dis, I., Verschuren, W. M. M. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). In: *European heart journal* 37, S. 2315–2381.

Powell, J. T. (1998). Vascular damage from smoking. Disease mechanisms at the arterial wall. In: *Vascular medicine (London, England)* 3, S. 21–28.

Price, D. T., Loscalzo, J. (1999). Cellular adhesion molecules and atherogenesis<sup>11</sup>In collaboration with The American Physiological Society, Thomas E. Andreoli, MD, Editor. In: *The American Journal of Medicine* 107, S. 85–97.

Qiu, M., Li, Y., Li, J., Xu, K., Jing, Q., Dong, S., Jin, Z., Zhao, P., Xu, B., Han, Y. (2017). Impact of six versus 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stent implantation after risk stratification with the residual SYNTAX score: Results from a secondary analysis of the I-LOVE-IT 2 trial. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 89, S. 565–573.

Radhakrishnamurthy, B., Srinivasan, S. R., Vijayagopal, P., Berenson, G. S. (1990). Arterial wall proteoglycans--biological properties related to pathogenesis of atherosclerosis. In: *European heart journal* 11 Suppl E, S. 148–157.

Rydén, L., Grant, P. J., Anker, S. D., Berne, C., Cosentino, F., Danchin, N., Deaton, C., Escaned, J., Hammes, H.-P., Huikuri, H., Marre, M., Marx, N., Mellbin, L., Ostergren, J., Patrono, C., Seferovic, P., Uva, M. S., Taskinen, M.-R., Tendera, M., Tuomilehto, J., Valensi, P., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Backer, G. de, Ezquerro, E. A., Avogaro, A., Badimon, L., Baranova, E., Betteridge, J., Ceriello, A., Funck-Brentano, C., Gulba, D. C., Kjekshus, J. K., Lev, E., Mueller, C., Neyses, L., Nilsson, P. M., Perk, J., Reiner, Z., Sattar, N., Schächinger, V., Scheen, A., Schirmer, H., Strömberg, A., Sudzhaeva, S., Viigimaa, M., Vlachopoulos, C., Xuereb, R. G. (2013). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In: *European heart journal* 34, S. 3035–3087.

Schaar, J. A., Muller, J. E., Falk, E., Virmani, R., Fuster, V., Serruys, P. W., Colombo, A., Stefanadis, C., Ward Casscells, S., Moreno, P. R., Maseri, A., van der Steen, A. F. W. (2004). Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. In: *European heart journal* 25, S. 1077–1082.

Schömig, A., Neumann, F. J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E. M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C., Ulm, K. (1996). A

randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. In: *The New England journal of medicine* 334, S. 1084–1089.

Schulz-Schüpke, S., Byrne, R. A., Berg, J. M. ten, Neumann, F.-J., Han, Y., Adriaenssens, T., Tölg, R., Seyfarth, M., Maeng, M., Zrenner, B., Jacobshagen, C., Mudra, H., Hodenberg, E. von, Wöhrle, J., Angiolillo, D. J., Merzljak, B. von, Rifatov, N., Kufner, S., Morath, T., Feuchtenberger, A., Ibrahim, T., Janssen, P. W. A., Valina, C., Li, Y., Desmet, W., Abdel-Wahab, M., Tiroch, K., Hengstenberg, C., Bernlochner, I., Fischer, M., Schunkert, H., Laugwitz, K.-L., Schömig, A., Mehilli, J., Kastrati, A. (2015). ISAR-SAFE. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. In: *European heart journal* 36, S. 1252–1263.

Serruys, P. W., Jaegere, P. de, Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P. (1994). A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. In: *The New England journal of medicine* 331, S. 489–495.

Serruys, P. W., Silber, S., Garg, S., van Geuns, R. J., Richardt, G., Buszman, P. E., Kelbaek, H., van Boven, A. J., Hofma, S. H., Linke, A., Klauss, V., Wijns, W., Macaya, C., Garot, P., DiMario, C., Manoharan, G., Kornowski, R., Ischinger, T., Bartorelli, A., Ronden, J., Bressers, M., Gobbens, P., Negoita, M., van Leeuwen, F., Windecker, S. (2010). Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. In: *The New England journal of medicine* 363, S. 136–146.

Shah, P. K. (2003). Inflammation, neointimal hyperplasia, and restenosis. As the leukocytes roll, the arteries thicken. In: *Circulation* 107, S. 2175–2177.

Shah, R. R., Pillai, A., Omar, A., Zhao, J., Arora, V., Kapoor, D., Poommipanit, P. (2017). Utility of the HAS-BLED Score in Risk Stratifying Patients on Dual Antiplatelet Therapy Post 12 Months After Drug-Eluting Stent Placement. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 89, E99-E103.

Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., Kappenberger, L. (1987). Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. In: *The New England journal of medicine* 316, S. 701–706.

Sluimer, J. C., Kolodgie, F. D., Bijnens, A. P. J. J., Maxfield, K., Pacheco, E., Kutys, B., Duimel, H., Frederik, P. M., van Hinsbergh, V. W. M., Virmani, R., Daemen, M. J. A. P. (2009). Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. In: *Journal of the American College of Cardiology* 53, S. 1517–1527.

Smolina, K., Wright, F. L., Rayner, M., Goldacre, M. J. (2012). Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 344, d8059.

Srikanth, S., A. Ambrose, J. (2012). Pathophysiology of Coronary Thrombus Formation and Adverse Consequences of Thrombus During PCI. In: *CCR* 8, S. 168–176.

Stary, H. C., Chandler, A. B., Dinsmore, R. E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Rosenfeld, M. E., Schwartz, C. J., Wagner, W. D., Wissler, R. W. (1995). A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. In: *Circulation* 92, S. 1355–1374.

Stefanini, G. G., Holmes, D. R. (2013). Drug-eluting coronary-artery stents. In: *The New England journal of medicine* 368, S. 254–265.

Stefanini, G. G., Kalesan, B., Serruys, P. W., Heg, D., Buszman, P., Linke, A., Ischinger, T., Klauss, V., Eberli, F., Wijns, W., Morice, M.-C., Di Mario, C., Corti, R., Antoni, D., Sohn, H. Y., Eerdmans, P., van Es, G.-A., Meier, B., Windecker, S., Jüni, P. (2011). Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS). 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. In: *The Lancet* 378, S. 1940–1948.

Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S., Kastrati, A., Morice, M. C., Schömig, A., Pfisterer, M. E., Stone, G. W., Leon, M. B., Lezo, J. S. de, Goy, J.-J., Park, S.-J., Sabaté, M., Suttrop, M. J., Kelbaek, H., Spaulding, C., Menichelli, M., Vermeersch, P., Dirksen, M. T., Cervinka, P., Petronio, A. S., Nordmann, A. J., Diem, P., Meier, B., Zwahlen, M., Reichenbach, S., Trelle, S., Windecker, S., Jüni, P. (2007). Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents. A collaborative network meta-analysis. In: *The Lancet* 370, S. 937–948.

Stone, G. W., Ellis, S. G., Cox, D. A., Hermiller, J., O'Shaughnessy, C., Mann, J. T., Turco, M., Caputo, R., Bergin, P., Greenberg, J., Popma, J. J., Russell, M. E. (2004). A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. In: *The New England journal of medicine* 350, S. 221–231.

Suits, A. G., Chait, A., Aviram, M., Heinecke, J. W. (1989). Phagocytosis of aggregated lipoprotein by macrophages: low density lipoprotein receptor-dependent foam-cell formation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86, S. 2713–2717.

Valgimigli, M., Bueno, H., Byrne, R. A., Collet, J.-P., Costa, F., Jeppsson, A., Jüni, P., Kastrati, A., Kolh, P., Mauri, L., Montalescot, G., Neumann, F.-J., Petricevic, M., Roffi, M., Steg, P. G., Windecker, S., Zamorano, J. L., Levine, G. N. (2018). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). In: *European heart journal* 39, S. 213–260.

Valgimigli, M., Campo, G., Monti, M., Vranckx, P., Percoco, G., Tumscitz, C., Castriota, F., Colombo, F., Tebaldi, M., Fucà, G., Kubbaheh, M.'d., Cangiano, E., Minarelli, M., Scalone, A., Cavazza, C., Frangione, A., Borghesi, M., Marchesini, J., Parrinello, G., Ferrari, R. (2012). Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting. A randomized multicenter trial. In: *Circulation* 125, S. 2015–2026.

Vries, M. J. A., van der Meijden, P. E. J., Henskens, Y. M. C., Cate-Hoek, A. J. ten, Cate, H. ten (2016). Assessment of bleeding risk in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. A systematic review. In: *Thrombosis and haemostasis* 115, S. 7–24.

Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., Horrow, J., Husted, S., James, S., Katus, H., Mahaffey, K. W., Scirica, B. M., Skene, A., Steg, P. G., Storey, R. F., Harrington, R. A., Freij, A., Thorsén, M. (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. In: *The New England journal of medicine* 361, S. 1045–1057.

Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A., Casey, D. C., Charlson, F. J., Chen, A. Z., Coates, M. M., Coggeshall, M., Dandona, L., Dicker,

D. J., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fraser, M. S., Fullman, N., Gething, P. W., Goldberg, E. M., Graetz, N., Haagsma, J. A., Hay, S. I., Huynh, C., Johnson, C. O., Kassebaum, N. J., Kinfu, Y., Kulikoff, X. R., Kutz, M., Kyu, H. H., Larson, H. J., Leung, J., Liang, X., Lim, S. S., Lind, M., Lozano, R., Marquez, N., Mensah, G. A., Mikesell, J., Mokdad, A. H., Mooney, M. D., Nguyen, G., Nsoesie, E., Pigott, D. M., Pinho, C., Roth, G. A., Salomon, J. A., Sandar, L., Silpakit, N., Sligar, A., Sorensen, R. J. D., Stanaway, J., Steiner, C., Teeple, S., Thomas, B. A., Troeger, C., VanderZanden, A., Vollset, S. E., Wanga, V., Whiteford, H. A., Wolock, T., Zoeckler, L., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abreu, D. M. X., Abu-Raddad, L. J., Abyu, G. Y., Achoki, T., Adelekan, A. L., Ademi, Z., Adou, A. K., Adsuar, J. C., Afanvi, K. A., Afshin, A., Agardh, E. E., Agarwal, A., Agrawal, A., Kiadaliri, A. A., Ajala, O. N., Akanda, A. S., Akinyemi, R. O., Akinyemiju, T. F., Akseer, N., Lami, F. H. A., Alabed, S., Al-Aly, Z., Alam, K., Alam, N. K. M., Alasfoor, D., Aldahri, S. F., Aldridge, R. W., Alegretti, M. A., Aleman, A. V., Alemu, Z. A., Alexander, L. T., Alhabib, S., Ali, R., Alkerwi, A. 'a., Alla, F., Allebeck, P., Al-Raddadi, R., Alsharif, U., Altirkawi, K. A., Martin, E. A., Alvis-Guzman, N., Amare, A. T., Amegah, A. K., Ameh, E. A., Amini, H., Ammar, W., Amrock, S. M., Andersen, H. H., Anderson, B. O., Anderson, G. M., Antonio, C. A. T., Aregay, A. F., Ärnlöv, J., Arsenijevic, V. S. A., Artaman, A., Asayesh, H., Asghar, R. J., Atique, S., Avokpaho, E. F. G. A., Awasthi, A., Azzopardi, P., Bacha, U., Badawi, A., Bahit, M. C., Balakrishnan, K., Banerjee, A., Barac, A., Barker-Collo, S. L., Bärnighausen, T., Barregard, L., Barrero, L. H., Basu, A., Basu, S., Bayou, Y. T., Bazargan-Hejazi, S., Beardsley, J., Bedi, N., Beghi, E., Belay, H. A., Bell, B., Bell, M. L., Bello, A. K., Bennett, D. A., Bensenor, I. M., Berhane, A., Bernabé, E., Betsu, B. D., Beyene, A. S., Bhala, N., Bhalla, A., Biadgilign, S., Bikbov, B., Abdulhak, A. A. B., Biroscak, B. J., Biryukov, S., Bjertness, E., Blore, J. D., Blosser, C. D., Bohensky, M. A., Borschmann, R., Bose, D., Bourne, R. R. A., Brainin, M., Brayne, C. E. G., Brazinova, A., Breitborde, N. J. K., Brenner, H., Brewer, J. D., Brown, A., Brown, J., Brugha, T. S., Buckle, G. C., Butt, Z. A., Calabria, B., Campos-Nonato, I. R., Campuzano, J. C., Carapetis, J. R., Cárdenas, R., Carpenter, D. O., Carrero, J. J., Castañeda-Orjuela, C. A., Rivas, J. C., Catalá-López, F., Cavalleri, F., Cercy, K., Cerda, J., Chen, W., Chew, A., Chiang, P. P.-C., Chibalabala, M., Chibueze, C. E., Chimed-Ochir, O., Chisumpa, V. H., Choi, J.-Y. J., Chowdhury, R., Christensen, H., Christopher, D. J., Ciobanu, L. G., Cirillo, M., Cohen, A. J., Colistro, V., Colomar, M., Colquhoun, S. M., Cooper, C., Cooper, L. T.,

Cortinovis, M., Cowie, B. C., Crump, J. A., Damsere-Derry, J., Danawi, H., Dandona, R., Daoud, F., Darby, S. C., Dargan, P. I., das Neves, J., Davey, G., Davis, A. C., Davitoiu, D. V., Castro, E. F. de, Jager, P. de, Leo, D. D., Degenhardt, L., Dellavalle, R. P., Deribe, K., Deribew, A., Dharmaratne, S. D., Dhillon, P. K., Diaz-Torné, C., Ding, E. L., dos Santos, K. P. B., Dossou, E., Driscoll, T. R., Duan, L., Dubey, M., Duncan, B. B., Ellenbogen, R. G., Ellingsen, C. L., Elyazar, I., Endries, A. Y., Ermakov, S. P., Eshrati, B., Esteghamati, A., Estep, K., Faghmous, I. D. A., Fahimi, S., Faraon, E. J. A., Farid, T. A., Farinha, C. S. e. S., Faro, A., Farvid, M. S., Farzadfar, F., Feigin, V. L., Fereshtehnejad, S.-M., Fernandes, J. G., Fernandes, J. C., Fischer, F., Fitchett, J. R. A., Flaxman, A., Foigt, N., Fowkes, F. G. R., Franca, E. B., Franklin, R. C., Friedman, J., Frostad, J., Fürst, T., Futran, N. D., Gall, S. L., Gambashidze, K., Gamkrelidze, A., Ganguly, P., Gankpé, F. G., Gebre, T., Gebrehiwot, T. T., Gebremedhin, A. T., Gebru, A. A., Geleijnse, J. M., Gessner, B. D., Ghoshal, A. G., Gibney, K. B., Gillum, R. F., Gilmour, S., Giref, A. Z., Giroud, M., Gishu, M. D., Giussani, G., Glaser, E., Godwin, W. W., Gomez-Dantes, H., Gona, P., Goodridge, A., Gopalani, S. V., Gosselin, R. A., Gotay, C. C., Goto, A., Gouda, H. N., Greaves, F., Gugnani, H. C., Gupta, R., Gupta, R., Gupta, V., Gutiérrez, R. A., Hafezi-Nejad, N., Haile, D., Hailu, A. D., Hailu, G. B., Halasa, Y. A., Hamadeh, R. R., Hamidi, S., Hancock, J., Handal, A. J., Hankey, G. J., Hao, Y., Harb, H. L., Harikrishnan, S., Haro, J. M., Havmoeller, R., Heckbert, S. R., Heredia-Pi, I. B., Heydarpour, P., Hilderink, H. B. M., Hoek, H. W., Hogg, R. S., Horino, M., Horita, N., Hosgood, H. D., Hotez, P. J., Hoy, D. G., Hsairi, M., Htet, A. S., Htike, M. M. T., Hu, G., Huang, C., Huang, H., Huiart, L., Hussein, A., Huybrechts, I., Huynh, G., Iburg, K. M., Innos, K., Inoue, M., Iyer, V. J., Jacobs, T. A., Jacobsen, K. H., Jahanmehr, N., Jakovljevic, M. B., James, P., Javanbakht, M., Jayaraman, S. P., Jayatilleke, A. U., Jeemon, P., Jensen, P. N., Jha, V., Jiang, G., Jiang, Y., Jibat, T., Jimenez-Corona, A., Jonas, J. B., Joshi, T. K., Kabir, Z., Kamal, R., Kan, H., Kant, S., Karch, A., Karema, C. K., Karimkhani, C., Karletsos, D., Karthikeyan, G., Kasaeian, A., Katibeh, M., Kaul, A., Kawakami, N., Kayibanda, J. F., Keiyoro, P. N., Kemmer, L., Kemp, A. H., Kengne, A. P., Keren, A., Kereselidze, M., Kesavachandran, C. N., Khader, Y. S., Khalil, I. A., Khan, A. R., Khan, E. A., Khang, Y.-H., Khera, S., Khoja, T. A. M., Kieling, C., Kim, D., Kim, Y. J., Kissela, B. M., Kissoon, N., Knibbs, L. D., Knudsen, A. K., Kokubo, Y., Kolte, D., Kopec, J. A., Kosen, S., Koul, P. A., Koyanagi, A., Krog, N. H., Defo, B. K., Bicer, B. K., Kudom, A. A., Kuipers, E. J., Kulkarni, V. S., Kumar, G. A., Kwan, G. F., Lal, A., Lal, D. K., Lalloo, R., Lallukka, T., Lam, H., Lam, J.

O., Langan, S. M., van Lansingh, C., Larsson, A., Laryea, D. O., Latif, A. A., Lawrynowicz, A. E. B., Leigh, J., Levi, M., Li, Y., Lindsay, M. P., Lipshultz, S. E., Liu, P. Y., Liu, S., Liu, Y., Lo, L.-T., Logroscino, G., Lotufo, P. A., Lucas, R. M., Lunevicius, R., Lyons, R. A., Ma, S., Machado, V. M. P., Mackay, M. T., MacLachlan, J. H., Razek, H. M. A. E., Magdy, M., Razek, A. E., Majdan, M., Majeed, A., Malekzadeh, R., Manamo, W. A. A., Mandisarisa, J., Mangalam, S., Mapoma, C. C., Marcenes, W., Margolis, D. J., Martin, G. R., Martinez-Raga, J., Marzan, M. B., Masiye, F., Mason-Jones, A. J., Massano, J., Matzopoulos, R., Mayosi, B. M., McGarvey, S. T., McGrath, J. J., McKee, M., McMahon, B. J., Meaney, P. A., Mehari, A., Mehendiratta, M. M., Mejia-Rodriguez, F., Mekonnen, A. B., Melaku, Y. A., Memiah, P., Memish, Z. A., Mendoza, W., Meretoja, A., Meretoja, T. J., Mhimbira, F. A., Micha, R., Milllear, A., Miller, T. R., Mirarefin, M., Misganaw, A., Mock, C. N., Mohammad, K. A., Mohammadi, A., Mohammed, S., Mohan, V., Mola, G. L. D., Monasta, L., Hernandez, J. C. M., Montero, P., Montico, M., Montine, T. J., Moradi-Lakeh, M., Morawska, L., Morgan, K., Mori, R., Mozaffarian, D., Mueller, U. O., Murthy, G. V. S., Murthy, S., Musa, K. I., Nachega, J. B., Nagel, G., Naidoo, K. S., Naik, N., Naldi, L., Nangia, V., Nash, D., Nejjari, C., Neupane, S., Newton, C. R., Newton, J. N., Ng, M., Ngalesoni, F. N., Dieu Ngirabega, J. de, Le Nguyen, Q., Nisar, M. I., Pete, P. M. N., Nomura, M., Norheim, O. F., Norman, P. E., Norrving, B., Nyakarahuka, L., Ogbo, F. A., Ohkubo, T., Ojelabi, F. A., Olivares, P. R., Olusanya, B. O., Olusanya, J. O., Opio, J. N., Oren, E., Ortiz, A., Osman, M., Ota, E., Ozdemir, R., PA, M., Pain, A., Pandian, J. D., Pant, P. R., Papachristou, C., Park, E.-K., Park, J.-H., Parry, C. D., Parsaeian, M., Caicedo, A. J. P., Patten, S. B., Patton, G. C., Paul, V. K., Pearce, N., Pedro, J. M., Stokic, L. P., Pereira, D. M., Perico, N., Pesudovs, K., Petzold, M., Phillips, M. R., Piel, F. B., Pillay, J. D., Plass, D., Platts-Mills, J. A., Polinder, S., Pope, C. A., Popova, S., Poulton, R. G., Pourmalek, F., Prabhakaran, D., Qorbani, M., Quame-Amaglo, J., Quistberg, D. A., Rafay, A., Rahimi, K., Rahimi-Movaghar, V., Rahman, M., Rahman, M. H. U., Rahman, S. U., Rai, R. K., Rajavi, Z., Rajsic, S., Raju, M., Rakovac, I., Rana, S. M., Ranabhat, C. L., Rangaswamy, T., Rao, P., Rao, S. R., Refaat, A. H., Rehm, J., Reitsma, M. B., Remuzzi, G., Resnikoff, S., Ribeiro, A. L., Ricci, S., Blancas, M. J. R., Roberts, B., Roca, A., Rojas-Rueda, D., Ronfani, L., Roshandel, G., Rothenbacher, D., Roy, A., Roy, N. K., Ruhago, G. M., Sagar, R., Saha, S., Sahathevan, R., Saleh, M. M., Sanabria, J. R., Sanchez-Niño, M. D., Sanchez-Riera, L., Santos, I. S., Sarmiento-Suarez, R., Sartorius, B., Satpathy, M., Savic, M., Sawhney, M., Schaub, M. P.,

Schmidt, M. I., Schneider, I. J. C., Schöttker, B., Schutte, A. E., Schwebel, D. C., Seedat, S., Sepanlou, S. G., Servan-Mori, E. E., Shackelford, K. A., Shaddick, G., Shaheen, A., Shahraz, S., Shaikh, M. A., Shakh-Nazarova, M., Sharma, R., She, J., Sheikhabahaei, S., Shen, J., Shen, Z., Shepard, D. S., Sheth, K. N., Shetty, B. P., Shi, P., Shibuya, K., Shin, M.-J., Shiri, R., Shiue, I., Shrimme, M. G., Sigfusdottir, I. D., Silberberg, D. H., Silva, D. A. S., Silveira, D. G. A., Silverberg, J. I., Simard, E. P., Singh, A., Singh, G. M., Singh, J. A., Singh, O. P., Singh, P. K., Singh, V., Soneji, S., Søreide, K., Soriano, J. B., Sposato, L. A., Sreeramareddy, C. T., Stathopoulou, V., Stein, D. J., Stein, M. B., Stranges, S., Stroumpoulis, K., Sunguya, B. F., Sur, P., Swaminathan, S., Sykes, B. L., Szoeki, C. E. I., Tabarés-Seisdedos, R., Tabb, K. M., Takahashi, K., Takala, J. S., Talongwa, R. T., Tandon, N., Tavakkoli, M., Taye, B., Taylor, H. R., Ao, B. J. T., Tedla, B. A., Tefera, W. M., Have, M. T., Terkawi, A. S., Tesfay, F. H., Tessema, G. A., Thomson, A. J., Thorne-Lyman, A. L., Thrift, A. G., Thurston, G. D., Tillmann, T., Tirschwell, D. L., Tonelli, M., Topor-Madry, R., Topouzis, F., Towbin, J. A., Traebert, J., Tran, B. X., Truelsen, T., Trujillo, U., Tura, A. K., Tuzcu, E. M., Uchendu, U. S., Ukwaja, K. N., Undurraga, E. A., Uthman, O. A., van Dingenen, R., van Donkelaar, A., Vasankari, T., Vasconcelos, A. M. N., Venketasubramanian, N., Vidavalur, R., Vijayakumar, L., Villalpando, S., Violante, F. S., Vlassov, V. V., Wagner, J. A., Wagner, G. R., Wallin, M. T., Wang, L., Watkins, D. A., Weichenthal, S., Weiderpass, E., Weintraub, R. G., Werdecker, A., Westerman, R., White, R. A., Wijeratne, T., Wilkinson, J. D., Williams, H. C., Wiysonge, C. S., Woldeyohannes, S. M., Wolfe, C. D. A., Won, S., Wong, J. Q., Woolf, A. D., Xavier, D., Xiao, Q., Xu, G., Yakob, B., Yalew, A. Z., Yan, L. L., Yano, Y., Yaseri, M., Ye, P., Yebyo, H. G., Yip, P., Yirsaw, B. D., Yonemoto, N., Yonga, G., Younis, M. Z., Yu, S., Zaidi, Z., Zaki, M. E. S., Zannad, F., Zavala, D. E., Zeeb, H., Zeleke, B. M., Zhang, H., Zodpey, S., Zonies, D., Zuhlke, L. J., Vos, T., Lopez, A. D., Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. In: *The Lancet* 388, S. 1459–1544.

Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H., Kannel, W. B. (1998). Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. In: *Circulation* 97, S. 1837–1847.

Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J.-P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S. J., Jüni, P., Kappetein, A. P., Kastrati, A., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F.-J., Richter, D. J., Schauerte, P., Sousa Uva, M., Stefanini, G. G., Taggart, D. P., Torracca, L., Valgimigli, M., Wijns, W., Witkowski, A. (2014). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). In: *European heart journal* 35, S. 2541–2619.

Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., Neumann, F.-J., Ardissino, D., Servi, S. de, Murphy, S. A., Riesmeyer, J., Weerakkody, G., Gibson, C. M., Antman, E. M. (2007). Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. In: *The New England journal of medicine* 357, S. 2001–2015.

World Population Prospects. Population Division. United Nations (2017). Online verfügbar unter <https://population.un.org/wpp/>, zuletzt aktualisiert 2017, zuletzt geprüft am 22.01.2019.

Yeh, R. W., Secemsky, E. A., Kereiakes, D. J., Normand, S.-L. T., Gershlick, A. H., Cohen, D. J., Spertus, J. A., Steg, P. G., Cutlip, D. E., Rinaldi, M. J., Camenzind, E., Wijns, W., Apruzzese, P. K., Song, Y., Massaro, J. M., Mauri, L. (2016). Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. In: *JAMA* 315, S. 1735–1749.

Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, S. R., Chrolavicius, S., Tognoni, G., Fox, K. K. (2001). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. In: *The New England journal of medicine* 345, S. 494–502.

## **Die Ergebnisse dieser Studie wurden veröffentlicht in:**

Validation of the DAPT score in patients randomized to 6 or 12 months clopidogrel after predominantly second-generation drug-eluting stents

*Harada, Y., Michel, J., Lohaus, R., Mayer, K., Emmer, R., Lahmann, A. L., Colleran, R., Giacoppo, D., Wolk, A., Berg, J. M. ten; Neumann, F.-J., Han, Y., Adriaenssens, T., Tölg, R., Seyfarth, M., Maeng, M., Zrenner, B., Jacobshagen, C., Wöhrle, J., Kufner, S., Morath, T., Ibrahim, T., Bernlochner, I., Fischer, M., Schunkert, H., Laugwitz, K.-L., Mehilli, J., Byrne, R. A., Kastrati, A., Schulz-Schüpke, S.*

Thrombosis and haemostasis published in Vol 117, Nr 10/2017, July 2017

## 9. Abkürzungsverzeichnis

---

ACB-OP = aortokoronare Bypassoperation

ACS = acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)

BMS = bare metal stent (unbeschichteter Stent)

CK-MB = Creatinkinase-MB

CT = Computertomographie

COPD = chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

CVRF = cardiovascular risk factors (kardiovaskuläre Risikofaktoren)

DAPT = dual antiplatelet therapy (duale antithrombozytäre Therapie)

DES = drug-eluting stent (Medikamenten-beschichteter Stent)

EES = Everolimus-eluting stent (Everolimus-beschichteter Stent)

ESC = European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)

Hb = Hämoglobin

Hkt = Hämatokrit

HR = hazard ratio (Hazard Ratio)

ICAM-1 = Intracellular Adhesion Molecule 1 (intrazelluläres Adhäsionsmolekül)

KHK = koronare Herzerkrankung

KI = Konfidenzintervall

LAD = left anterior descending (Ramus interventricularis anterior)

LDL = Low Density Lipoprotein

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LV = linker Ventrikel

NSTEMI = non ST-segment elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt)

NYHA = New York Heart Association

MI = Myokardinfarkt

MRT = Magnetresonanztomographie

NA = nicht anwendbar

OR = odds ratio (Odds Ratio)

PCI = percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention)

PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutane transluminale Koronarangioplastie)

STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction (ST-Strecken-Hebungsinfarkt)

TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction

VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1 (vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1)

## 10. Danksagung

---

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Für die Möglichkeit diese Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können, möchte ich mich beim Direktor der Klinik für Erwachsenenkardiologie am Deutschen Herzzentrum München, Prof. Dr. med. Heribert Schunkert, bedanken.

Ich möchte mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati für die Aufnahme in das ISAResearch-Team sowie der kontinuierlichen Betreuung meiner Forschungsarbeit und der Bereitstellung dieser Arbeit bedanken.

Für die Unterstützung bei der statistischen Analyse und bei der Verfassung der meiner Arbeit zugrundeliegenden Publikation möchte ich mich bei Dr. Yukinori Harada bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner persönlichen Betreuerin PD Dr. med. Katharina Mayer, die mir über die gesamte Dauer der Anfertigung dieser Dissertation mit guten Ratschlägen zur Seite gestanden ist und die für alle Fragen meinerseits immer ein offenes Ohr hatte.

Auch danke ich dem gesamten ISAResearch-Team, welches immer hilfsbereit zu meiner Seite gestanden ist.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichen haben, und bei allen zu treffenden Entscheidungen immer an meiner Seite waren.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Ehefrau Heleen, die mich immer wieder mit viel Liebe motiviert und ermutigt hat.

*... then you will shine among them like stars in the sky ...*

## 11. Lebenslauf

---

### Angaben zur Person

Name: Roberto Luigi Gustavo Emmer  
Geburtstag: 20.02.1992  
Geburtsort: Kapstadt, Südafrika  
Familienstand: Verheiratet  
Nationalität: Österreich/Südafrika

### Schulbildung

1998–2000 Volksschule der Ursulinen, Klagenfurt  
2000–2002 VS12 Festung, Klagenfurt  
2002–2010 BG/BRG Mössingerstraße, Klagenfurt  
2010 Abschluss mit der allgemeinen Hochschulreife

### Berufsausbildung

2011-2017 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
08/2013 Erstes Staatsexamen/Physikum  
10/2016 Zweites Staatsexamen  
2016-2017 Praktisches Jahr am Tygerberg Hospital der University of Stellenbosch in Kapstadt  
11/2017 Drittes Staatsexamen

### Wissenschaftliche Tätigkeiten

2015-2017 Wissenschaftliche Mitarbeit am ISAResearch des Deutschen Herzzentrums in München  
2016 Wissenschaftliche Mitarbeit an der Schön Klinik am Starnberger See

### Ärztliche Tätigkeiten

03/2018-03/2019 Assistenzarzt Innere Medizin & Kardiologie im Benedictus Krankenhaus Tutzing  
03/2019-12/2019 Clinical Observer am Groote Schuur Hospital in Kapstadt  
12/2019 Registrierung als Arzt in Südafrika nach Bestehen des Board Exams