

Klinik für Herz-und Kreislauferkrankungen
der Technischen Universität München
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert)

**Ausschleichen versus abruptes Absetzen der Clopidogrel-
Erhaltungstherapie nach Implantation eines Medikamenten-
beschichteten Stents**

Anna Katharina Schlichting

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 06.10.2016 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 28.03.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Koronare Herzkrankheit.....	7
1.2. Behandlung der KHK.....	9
1.2.1. Medikamentöse Therapie	9
1.2.2. Revaskularisation von Koronararterien.....	11
1.2.2.1. Bypass-Operation	11
1.2.2.2. Perkutane Koronarintervention	13
1.3. Duale antithrombozytäre Therapie.....	19
1.4. Stent-Thrombosen	23
1.5. Rebound-Phänomen.....	24
2. Zielsetzung der Studie	25
3. Methodik	26
3.1. Studienpopulation	26
3.1.1. Einschlusskriterien	26
3.1.2. Ausschlusskriterien	27
3.2. Studiendesign und Randomisierung	28
3.3. Therapie	29
3.3.1. Abruptes Absetzen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie.....	29
3.3.2. Ausschleichen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie.....	29
3.4. Follow-up	31
3.5. Studienendpunkte	32
3.6. Definitionen	33
3.6.1. Definitionen der Endpunkte.....	33
3.6.2. Definition der Studienpopulation	36
3.6.3. Definition der angiographischen und prozeduralen Merkmale	37
3.7. Statistische Auswertung	39
4. Ergebnisse	41
4.1. Patientencharakteristika	41
4.2. Klinisches Outcome	47
5. Diskussion	50
6. Zusammenfassung	56
7. Literaturverzeichnis	57
8. Abbildungsverzeichnis	73
9. Tabellenverzeichnis	74
10. Danksagung	75

Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACS	Acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)
ACT	Activated coagulation time (aktivierte Koagulationszeit)
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
aPTT	activated partial thromboplastin time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
ARC	Academic Research Consortium
ASS	Acetylsalizylsäure
AT1	Angiotensin 1
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare Metal Stent
CASS	Coronary artery surgery study
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P
DAPT	Dual antiplatelet therapy (duale antithrombozytäre Therapie)
DES	Drug eluting stent
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FKBP	Sirolimus binding protein
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
GSV	great saphenous vein (V. saphena magna)
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending artery (Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie)
LITA	Left internal thoracic artery (linke Arteria thoracica interna)
LTA	Lichttransmissions-Aggregometrie
MACE	Major adverse cardiac event (schwere kardiale Komplikationen)
MEA	Multielectrode array (Impedanzaggregometrie)
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomographie
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI	Percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarangiographie)
RA	Radial artery (A. radialis)
RCA	Right coronary artery (rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus der linken Koronararterie

RR	Relatives Risiko
RITA	Right internal thoracic artery (rechte Arteria thoracica interna)
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR	Target Lesion Revascularisation
TRAP	Trombinrezeptor-aktivierendes Peptid

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt eine der wichtigsten Erkrankungen der heutigen Zeit dar. Sie ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache. Laut statistischem Bundesamt verstarben 2014 in Deutschland insgesamt 338.056 Menschen an einer Erkrankung des Kreislaufsystems, was einem Anteil von 38,9% an allen Todesfällen entspricht. (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2014) Die drei häufigsten Todesursachen nach ICD10 sind die chronische ischämische Herzkrankheit (I25), der akuter Myokardinfarkt (I21) und die Herzinsuffizienz (I50). (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2014) Die Lebenszeitprävalenz an einer KHK beträgt für Männer in Deutschland 12,3%, für Frauen 6,4%. Aktuell sind etwa 1,5 Millionen Menschen in Deutschland an einer KHK erkrankt. Die KHK verursacht damit auch einen erheblichen Teil der Kosten für das Gesundheitssystem. (Gößwald et al., 2013)

Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen. Arteriosklerose entsteht durch die Bildung von Plaques in der Intima der Gefäßwand. (Schwartz et al., 1991) Dies wird durch verschiedenste Risikofaktoren beeinflusst. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, positive Familienanamnese und Lebensalter (siehe auch Tabelle 1)

Tabelle 1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren für Arteriosklerose

Hauptrisikofaktoren	Andere Risikofaktoren
Hypercholesterinämie	Atherogene Diät
Arterielle Hypertonie	Adipositas
Diabetes Mellitus	Körperliche Inaktivität
Nikotinabusus	Lipidstoffwechselstörung
Positive Familienanamnese	Glucosetoleranzstörung
Lebensalter	Entzündungszustände bei KHK-Patienten

Zu den verschiedenen klinischen Manifestationsformen der koronaren Herzkrankheit gehören die stabile Angina Pectoris (AP), das akute Koronarsyndrom (ACS) mit instabiler Angina Pectoris, der Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt (NSTEMI)(Hamm et al., 2011), der ST-Streckenhebungs-Infarkt (STEMI)(Steg et al., 2012), der plötzliche Herztod und die Herzinsuffizienz.

Das klassische Symptom der KHK ist die Angina Pectoris. Sie ist Folge des Missverhältnisses von Sauerstoffbedarf und -bereitstellung im Myokard. Klinisch äußert sich Angina Pectoris meist durch retrosternale Schmerzen, Brennen oder Engegefühl, oft mit Ausstrahlung in beide Arme, Unterkiefer oder die epigastrische Region.(Montalescot et al., 2013)

Eine 2012 durchgeführte Meta-Analyse beschäftigte sich mit der Frage der Genauigkeit der Vorhersage einer koronaren Herzkrankheit bei Auftreten des Symptoms Angina Pectoris. Es zeigte sich, dass der typische Angina Pectoris Schmerz mit Ausstrahlung in den Arm und Reproduzierbarkeit bei Belastung die höchste Genauigkeit in der Vorhersage der KHK hatte und somit ein wichtiges klinisches Symptom zur Diagnose der KHK und deren Folgeerkrankungen ist.(Haasenritter et al., 2012)

Die stabile Form der Angina Pectoris zeichnet sich durch Symptome bei körperlicher oder emotionaler Belastung, nicht aber in Ruhe, aus. Die instabile Angina Pectoris wird zusammen mit dem STEMI und NSTEMI zum akuten Koronarsyndrom gezählt und beschreibt eine myokardiale Ischämie in Ruhe.(Hamm and Braunwald, 2000) Der Übergang von stabiler zu instabiler AP kann fließend sein, wenn sich das Lumen und damit der Blutfluss im Gefäß verringern und es zu einer kritischen Stenose kommt.

Neuere Studien zeigen, dass auch nicht kritische Stenosen ein Risiko für ein akutes Koronarsyndrom darstellen, da Plaques in der Intima der Gefäßwände rupturieren oder erodieren können und sich so eine thrombogene Oberfläche bildet. (Libby P, 2005, Badimon and Vilahur, 2014) So wird das Gerinnungssystem aktiviert und es bildet sich ein Thrombus, der das Gefäßlumen akut verschließen kann. Die Folge ist ein akutes Koronarsyndrom oder der plötzliche Herztod. (Falk et al., 2013)

1.2. Behandlung der KHK

Für die Behandlung der KHK stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Grundlage ist immer eine medikamentöse Therapie, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen, Komplikationen verhindern und die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten steigern kann. (Katritsis and Ioannidis, 2005) Eine weitere wichtige Säule der Therapie sind revaskularisierende Verfahren, interventionell oder operativ.

1.2.1. Medikamentöse Therapie

Die Basistherapie zur Verbesserung der Prognose von KHK-Patienten setzt sich aus folgenden Medikamenten zusammen:

Acetylsalicylsäure (ASS): Pathophysiologisch hemmt ASS die Cyclooxygenase und somit die Produktion von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten. (Patrono et al., 1985) In mehreren Metaanalysen wie zum Beispiel der Antithrombotic Trialists' Collaboration von Baigent et al. konnte der positive Effekt einer antithrombozytären Therapie mit ASS auf das kardiovaskuläre Risiko belegt werden. (Collins et al., 1994, Tran and Anand, 2004, Parekh et al., 2013, Baigent et al., 2009) Laut aktueller Leitlinie soll jeder Patient mit einer koronaren Herzkrankheit mit 50-150 mg/Tag ASS antithrombozytär behandelt werden. (Collins et al., 1994, Tran and Anand, 2004, Windecker et al., 2014b, Baigent et al., 2002, Baigent et al., 2009)

Betablocker: Betablocker senken die Nachlast und Herzfrequenz und damit den Sauerstoffbedarf des Myokards. Sie wirken somit einer Myokardischämie entgegen. Die Indikation einer betablockierenden Therapie ist bei Patienten nach Myokardinfarkt, mit begleitender Herzinsuffizienz oder Bluthochdruck gegeben. (Andersson et al., 2014, Choo et al., 2014, Bangalore et al., 2014)

Statine: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer blockieren die Cholesterinsynthese. Sie verbessern unabhängig vom

Ausgangscholesterinwert des Patienten dessen Prognose bezüglich kardiovaskulärer Mortalität.(Mihaylova et al., 2012) Je nach Cholesterinwert wird die Dosis angepasst, sodass der für den Patienten angestrebte Wert erreicht werden kann.

Zur symptomatischen Therapie der KHK stehen folgende Medikamente zur Verfügung:

Betablocker: Durch Ihren positiven Effekt auf den Sauerstoffbedarf und damit die Myokardischämie sind Betablocker neben der Basismedikation wichtiger Baustein der Anfallsmedikation.(Chatterjee et al., 2013)

Nitrate: Nitrate führen zu Vasodilatation mit Vorlastsenkung und damit zur Verminderung des Herzzeitvolumens. Dies senkt den O₂-Verbrauch des Herzens. Die Langzeitgabe von Nitraten hat keinen prognostischen Nutzen. Bei anhaltend hohen Nitratspiegeln kann es zu einer Toleranzentwicklung kommen.(Hanai et al., 2010)

Molsidomin: Molsidomin hat ähnliche Wirkung wie die Nitrate, kann aber als Langzeittherapeutikum eingesetzt werden, da es zu keiner Toleranzentwicklung kommt.(Jansen et al., 1987)

Kalziumantagonisten: Kalziumantagonisten blockieren die long-lasting Kalziumkanäle und senken somit den peripheren Gefäßwiderstand und die Nachlast.(Godfraind, 2014, Montalescot et al., 2013)

Ranolazin: Ranolazin gehört zur Gruppe der Natriumkanal-Inhibitoren. Der Wirkmechanismus ist noch nicht ausreichend erklärt, wahrscheinlich ist aber eine durch Verbesserung des Kalziumeinstroms bewirkte Entspannung des Herzmuskels und somit einer verbesserten Durchblutung.(Ling et al., 2013, Khera et al., 2014, Beyder et al., 2012) Ranolazin ist als Ergänzungstherapie zur symptomatischen Behandlung für Patienten mit stabiler Angina Pectoris

indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren.

Ivabradin: Ivabradin ist ein selektiver Sinusknoten-Inhibitor, der die Herzfrequenz und somit den Sauerstoffbedarf des Myokards senkt. Es ist bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von Betablockern oder zusätzlich zu Betablockern bei unzureichender Herzfrequenzsenkung bei Patienten mit stabiler KHK indiziert.(Müller-Werdan et al., 2014, Tardif et al., 2013, Fang et al., 2012, Tardif et al., 2005)

1.2.2. Revaskularisation von Koronararterien

Seit dem 20ten Jahrhundert wuchs die Prävalenz von KHK und man verstand, dass Angina Pectoris auf einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf des Myokards und Sauerstoffangebot durch die Koronararterien beruht.(Tousoulis et al., 2013)

Seit dieser Erkenntnis wurden zahlreiche chirurgische und später auch interventionelle Verfahren getestet und etabliert.

In den folgenden zwei Unterpunkten wird zuerst auf die Geschichte der Bypasschirurgie und dann auf die Historie der interventionellen Kardiologie eingegangen.

1.2.2.1. Bypass-Operation

Die frühen Versuche der Revaskularisationschirurgie waren sehr experimentell. Claude Beck, ein Chirurg aus Cleveland, USA versuchte 1934 durch Abrasion des Epikards und Induktion von Entzündung durch Asbeststaub die Bildung neuer Gefäße im Myokard zu fördern.(Jones, 2015, Beck, 1943) Andere versuchten den Blutfluss in den Koronararterien zu erhöhen, indem sie unter anderem die Koronarsinus ligierten und damit das Blut rückstauten. (Jones, 2015, Gross et al., 1937) Diese frühen Methoden wurden wegen technischer Schwierigkeiten und mangelnder Wirksamkeit wieder verlassen.

Alexis Carrel war der erste, der um 1910 das Konzept von arteriellen Bypässen in Tierversuchen erforschte. Seine Ergebnisse konnten wegen technischer Schwierigkeiten jedoch nicht an Menschen getestet werden.(Carrel, 1910)

Den Grundstein für die Bypass-Chirurgie setzte Arthur Vinberg um 1945, indem er in der "Vinberg-Prozedur" durch Implantation der linken Arteria thoracica interna (LITA) direkt in das Myokard die Perfusion verbesserte. (Vineberg et al., 1955, Buxton and Galvin, 2013)

Die ersten erfolgreichen Bypässe der LITA auf den Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (LAD) wurden ab 1952 an Hunden und ab 1964 an Menschen durchgeführt. Wichtige Chirurgen waren G. Murray, V.I. Kolesov und F.C. Spencer. Spencer führte am 25.02.1964 den ersten Bypass von LITA auf LAD in den USA durch.(Spencer et al., 1964) Die Etablierung der Herz-Lungenmaschine in den 1960ern und somit die Möglichkeit das Herz während der Operation still zu legen verbesserte die Bypasschirurgie zusätzlich.(Stoney, 2009)

Heutzutage werden sowohl der klassische LITA auf LAD Bypass als auch gemischt arteriell-venöse Bypässe und rein arterielle Bypässe verwendet. (Buxton and Galvin, 2013) Die venösen Grafts werden aus der V. saphena magna (GSV) gewonnen. Zusätzliche arterielle Grafts kommen meist aus der A. radialis. Viele Studien vergleichen die Haltbarkeit der einzelnen Interponate miteinander. In Metaanalysen von Cao C. et al und Benedetto et al wurden Grafts der A. radialis (RA), der rechten A. thoracica interna (RITA) und der V. saphena magna (GSV) über einen Zeitraum von 1-7 Jahren verglichen. Dabei stellte sich das RA- sowie das RITA-Graft dem Venen-Graft klinischem Outcome überlegen dar.(Cao et al., 2013, Benedetto et al., 2015) Laut einer Studie von Sabik et al stellten sich abhängig von der Lage der Bypässe die arteriellen Interponate mit einer Offenheitswahrscheinlichkeit von ca. 90% nach 10 Jahren dar, Interponate der GSV waren mit einer Wahrscheinlichkeit von 57% nach 10 Jahren offen.(Sabik et al., 2005)

Durch neue Techniken und minimal-invasive Verfahren wurde das Mortalitätsrisiko für Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterziehen, verringert. Die Mortalitätswahrscheinlichkeit kann z.B. mittels EuroSCORE II abgeschätzt werden, in welchen Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Schwere der

kardiopulmonalen Erkrankung, Dringlichkeit und Schwere des durchzuführenden Eingriffs eingehen.(Guida et al., 2014, Paparella et al., 2014)
Der EuroSCORE zeigte in der Metaanalyse von Guida et al einen guten Vorhersagewert.(Guida et al., 2014)

1.2.2.2. Perkutane Koronarintervention

Die Perkutane Koronarintervention (PCI) stellt derzeit die Therapie der Wahl zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes dar.(Steg et al., 2012) Eine Metaanalyse von Keeley et al von 23 randomisierten Studien zeigt, dass die primäre PCI beim ST-Hebungsinfarkt der Fibrinolyse im klinischen Ergebnis (kurzfristige als auch langfristige Mortalität, Reinfarkt und Schlaganfall) überlegen ist. (Keeley et al., 2003, Falsoleiman et al., 2012, Keeley and Grines, 2005, Schömig et al., 2000)

Geschichte der perkutanen Koronarintervention:

Die erste selektive koronare Angiographie wurde von Mason Sones Jr. am 30.10.1958 durchgeführt, als er bei einer Aortographie versehentlich Kontrastmittel in die rechte Koronararterie injizierte.(Cheng, 2003)

Sones legte den Grundstein der interventionellen Kardiologie indem er einen völlig neuen Zugangsweg schuf, KHK zu diagnostizieren und den natürlichen Verlauf der KHK zu dokumentieren.(Jones et al., 1972) Es konnte nun die Abhängigkeit der Überlebensrate vom Ausmaß der KHK und linksventrikulären Pumpfunktion erforscht werden. Die coronary artery surgery study (CASS) zeigte, dass Patienten mit einer Ein-Gefäß-KHK zwischen 1975 und 1979 eine vier Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 92% hatten, wohingegen die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Drei-Gefäß-KHK 68% betrug (Vergleichsgruppe ohne KHK 97%).(Mock et al., 1982)

Aufgrund von Sones neuer Technik entwickelte Andreas Grüntzig eine völlig neue Methode, die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA). Er war der erste, dem es gelang, mithilfe eines Ballons an einem Katheterdraht Stenosen

in den Koronararterien auf zu dehnen. Diese Ballondilatation wurde erstmals im September 1979 erfolgreich durchgeführt.(Ryan, 2002)

In der ersten 18 monatigen Testphase wurden 50 PTCA's durchgeführt. Davon waren 32 erfolgreich, indem der Grad der Stenose und der Druckgradient über der Stenose signifikant reduziert werden konnten. Dreiundzwanzig dieser Patienten zeigten klinische Symptomverbesserung auch in den ersten Follow-ups. Bei fünf Patienten musste wegen klinischer Verschlechterung eine Bypass-OP durchgeführt werden. Drei Patienten zeigten Anzeichen eines Infarktes.(Grüntzig et al., 1979)

Nach Etablierung der Technik in einigen Zentren konnten weitere Follow-up-Daten erhoben werden. Es zeigte sich eine hohe Erfolgsrate nach Intervention bei der Reduktion klinischer Symptome vergleichbar mit denen der Bypasschirurgie.(King et al., 1994, Jones et al., 1996, Dorros et al., 1983) Auch hier zeigte sich ein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Ein-Gefäß-KHK und Mehr-Gefäß-KHK.(Ruygrok et al., 1996, Holmes et al., 1988, Ten Berg et al., 1996) Das 10 Jahres-Follow-up von Grüntzigs ersten 169 Patienten zeigte eine hohe Rate primär erfolgreicher Intervention bei 133 Patienten, jedoch eine Restenose-Rate in den ersten 6 Monaten von 32%.(King and Schlumpf, 1993, Grüntzig et al., 1987) Auch andere Langzeit-Follow-up-Daten zeigten häufige Restenosen mit der Notwendigkeit der Reintervention.(Ruygrok et al., 1996, Holmes et al., 1988, Ten Berg et al., 1996, Kadel et al., 1992, Cox and Gotlieb, 1986, Leimgruber et al., 1986)

Das Problem der Restenose versuchten unter anderem der Schweizer Kardiologe Ulrich Sigwart und sein französischer Kollege Jacques Puel durch das Einsetzen sogenannter Stents zu beheben. Stents sind dünne elastische Metallgeflechte, die zusammengefaltet auf einem Ballon aufgebracht werden und dann im Gefäß entfaltet werden können.(Kesselheim et al., 2014)

Zur Zeit Sigwarts und Puels waren Stents in der Angiologie zum Stenting peripherer Arterien in Gebrauch. Sigwart und Puel führten die ersten Ballondilatationen mit Einbringen eines Stents in Koronararterien durch.(Roguin, 2011) Die erste Veröffentlichung erschien im New England Journal of Medicine im März 1987.(Sigwart et al., 1987) Darin berichteten sie über 6 Patienten, die mit insgesamt 10 Stents der Iliakal- oder Femoralgefäße

und über 19 Patienten, die mit insgesamt 24 Koronarstents versorgt wurden. Die Stentversorgung erfolgte bei 17 der Patienten aufgrund von Restenosen nach Ballondilatation, bei vier Patienten aufgrund eines akuten Verschlusses nach Ballondilatation und bei drei Patienten aufgrund von Stenosen in Bypassgrafts. In dem nach 9 Monaten durchgeführten Follow-up ergab sich keinerlei Anhalt für Restenosen im Bereich des gestenteten Areal.(Sigwart et al., 1987)

Serruys et al zeigte 1994 die Überlegenheit der Stentgruppe in Bezug auf klinisches Outcome und Restenoserate im Vergleich zur Ballonangioplastie-Gruppe nach Intervention und im sieben Monat-Follow-up.(Serruys et al., 1994) Auch andere Studien zeigten die Überlegenheit des Stentings gegenüber der Ballonangioplastie im klinischen Outcome.(Fischman et al., 1994, de Jaegere et al., 1993)

Die Implantation von Bare Metal Stents (BMS) machte eine antithrombozytäre Behandlung zur Verhinderung akuter Stentokklusionen notwendig. Die Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR)-Studie zeigte die Überlegenheit der dualen antithrombozytären Therapie mit ASS und Ticlopidin gegenüber der bis dahin üblichen Vollantikoagulation.(Schömig et al., 1997b, Schühlen et al., 1997, Schühlen et al., 2001) Die Überlegenheit von antithrombozytärer Therapie ist durch weitere Studien wie die STARS-, die MATTIS- oder die FANTASTIC-Studie gut belegt.(Leon et al., 1998, Urban et al., 1998, Bertrand et al., 1998)

Doch auch trotz optimaler antithrombozytärer Therapie bleibt die Restenoserate mit Bare Metal Stents bei 10-30%.(Bhargava et al., 2003)

Der Pathomechanismus der Restenose ist mit einer durch die Schädigung des Gefäßendothels verbundenen Hyperproliferation und Narbenbildung der Intima assoziiert. Bei der Verletzung, die durch die Dehnung des Gefäßes entsteht, werden eine Reihe von Kaskaden in Bewegung gesetzt, die zur Bildung von Narbengewebe und letztendlich zu Restenose im Gefäß führen. Bei der Ruptur der Intima kommt Extrazellulärmatrix mit gerinnungsaktiven Blutbestandteilen in Berührung. Die Thrombozyten im Blut erkennen Bestandteile der thrombogenen Oberfläche und werden so aktiviert. Sie schütten Mediatoren aus, die zur Thrombusbildung und Einwanderung von Leukozyten in die Intima führen. Wie bei der Entstehung der Atherosklerose werden nun über die

Entzündungsreaktion die glatten Muskelzellen der Media aktiviert. Sie migrieren in die Intima und produzieren Extrazellulärmatrix wie zum Beispiel Kollagen. So kommt es zur Narbenbildung, die das Volumen des Stents verringern kann.(Schömig et al., 1997a, Mintz et al., 1996, Serruys et al., 1994, Bhargava et al., 2003)

Um das Problem der hohen Restenoserate bei BMS zu verringern wurden die Drug Eluting Stents (DES) eingeführt. Es handelte sich Anfangs um Stents, bei denen das Metallgerüst mit einem Medikament enthaltenden Polymer überzogen ist, dass nach Implantation kontinuierlich Wirkstoff an die Umgebung des Stents abgibt. Mittlerweile gibt es auch Stents mit abbaubarem Polymer und polymerfreie Stents.(Abizaid and Costa, 2010)

Es haben sich zwei Wirkstoffgruppen durchgesetzt, die Immunsuppressiva mit der Wirkstoffgruppe der Limus-Derivate und die Chemotherapeutika mit dem Wirkstoff Paclitaxel.

Die Limus-Derivate wie zum Beispiel Sirolimus sind Makrolid Antibiotika mit antifungaler, antimittotischer und immunsuppressiver Wirkung. Sirolimus ist nur aktiv an dem sirolimus binding protein (FKBP) glatter Muskelzellen und Lymphozyten. Es inhibiert die Progression der Zellen von der G1-Phase in die S1-Phase der DNA-Replikation und inhibiert so Zellwachstum und Migration.(Marx et al., 1995, Poon et al., 1996, Gallo et al., 1999, Bhargava et al., 2003)

Taxane gehören zur Gruppe der Chemotherapeutika. Bei lokaler Applikation stabilisieren sie die Mikrotubuli glatter Muskelzellen in der Intima und hemmen somit die Proliferation, Migration und Signaltransduktion der Muskelzellen.(Axel et al., 1997, Herdeg et al., 2000, Drachman et al., 2000)

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Limus-Derivat-, als auch Taxan-beschichtete Stent die Restenoserate nach PTCA mit Stenting deutlich verringern.(Sousa et al., 2001, Grube et al., 2003) Im Vergleich eines Limus-beschichteten Stents (Sirolimus) zu einem Taxan-beschichteten Stent (Paclitaxel) in der 2005 von Dibra et al im New England Journal of Medicine publizierten Studie konnten sich die Sirolimus beschichteten Stents im Bezug auf den kombinierten Endpunkt von kardial bedingten Tod, Myokardinfarkt aufgrund des Verschlusses des intervenierten Gefäßes oder Reinterventionsnotwendigkeit des intervenierten Gefäßes gegenüber den

Paclitaxel beschichteten Stents durchsetzen.(Dibra et al., 2005) Mittlerweile ist die Überlegenheit Limus-beschichteter gegenüber Paclitaxel-beschichteter Stents gut belegt.(Stone et al., 2010, Mehilli et al., 2006, Windecker et al., 2005) In zahlreichen Studien wurden BMS und DES verglichen, mit dem Ergebnis, das DES kein höheres Risiko in Bezug auf Gesamtmortalität und Myokardinfarkt darstellen als BMS und zudem die In-Stent-Restenoserate deutlich verringern können.(Morice et al., 2002, Grube et al., 2003, Stone et al., 2009, Stettler et al., 2007, Kastrati et al., 2007)

Es wurden jedoch Zweifel laut, ob DES der 1. Generation mit einem erhöhten Risiko für Stent-Thrombosen verbunden sind.(Pfisterer et al., 2006) Insgesamt konnte kein signifikanter Anstieg von Stent-Thrombosen bei DES gegenüber BMS festgestellt werden. Dennoch war auffällig, dass sich der mittlere Zeitpunkt, bei dem es zu Stent-Thrombosen kommt, bei DES in Richtung der späten Stent-Thrombose verschiebt.(Stettler et al., 2007, Stone et al., 2007)

Im Vergleich zur BMS bewirkt die kontinuierliche Medikamentenabgabe eine Proliferationshemmung sodass der Stent weniger schnell ins Gefäß einwächst und somit länger eine thrombogene Oberfläche darstellt. Ein BMS benötigt ca. 3-4 Monate bis seine Oberfläche komplett mit Endothel überzogen ist und er ins Gefäß eingewachsen ist. Bei DES ist der Zeitraum bis zur vollständigen Endothelialisierung deutlich länger. Joner et al führten 2006 eine Studie durch, bei der DES (Cypher und Taxus) und BMS in Autopsien untersucht wurden. Es zeigt sich eine größere Entzündungsreaktion, länger anhaltende Fibrinablagerungen und verzögerte Re-Endothelialisierung bei den beiden DES im Vergleich zu BMS gleichen Alters. Die DES stellten somit länger ein erhöhtes thrombotisches Risiko dar.(Joner et al., 2006, Finn et al., 2007)

Es ist jedoch zu erwähnen, dass seit Aufkommen der Diskussion über die Sicherheit der DES in Bezug auf späte Stent-Thrombosen eine neue Generation von DES auf dem Markt ist. Eine Auswertung von 18.334 Patienten von Tada et al zeigt, dass die neue Generation des DES kein erhöhtes Risiko für frühe sowie späte Stent-Thrombosen im Vergleich zu BMS aufweist.(Tada et al., 2013) Die Überlegenheit der neuen DES gegenüber der 1. DES Generation bezüglich Stent-

Thrombosen ist mittlerweile gut belegt.(Sarno et al., 2014, Garg et al., 2014, Vignali et al., 2015)

1.3. Duale antithrombozytäre Therapie

Die antithrombozytäre Behandlung der KHK nach Stent-Implantation stützt sich auf zwei Säulen. Alle Patienten mit bekannter KHK sollten leitliniengemäß mit einer Dauertherapie ASS (50-150mg/Tag) behandelt werden.(Bundesärztekammer (BÄK), Montalescot et al., 2013) Zudem sollte bei der dualen antithrombozytären Therapie die Gabe eines Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor-Antagonisten erfolgen. Dabei handelt es sich um Antagonisten am ADP-Rezeptor P2Y₁₂ der Thrombozyten. ADP spielt eine entscheidende Rolle in der Bildung von Thromben. Es bindet an den P2Y₁₂-Rezeptor und induziert somit die Bindung von Fibrinogen an aktivierte Thrombozyten und die Vernetzung durch die GP-IIb/IIIa-Rezeptorkomplexe. ADP-Rezeptorantagonisten inhibieren diesen Prozess.

Der erste, auf den Markt gebrachte ADP-Rezeptorantagonist war Ticlopidin, welches aber wegen des Nebenwirkungsprofils sowie langsamen Wirkeintritts und geringer antithrombozytärer Wirkung nicht mehr Medikament der Wahl ist.(Bertrand et al., 2000) Bei der Langzeitgabe von Ticlopidin kommt es vermehrt zu Leukopenien, weshalb es von Clopidogrel abgelöst wurde.(Moussa et al., 1999)

Es ist gut belegt, dass eine duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) mit ASS und Clopidogrel das Risiko von erneuten ischämischen Zwischenfällen bei Patienten nach perkutaner Koronarintervention mit Stent-Implantation und bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom reduziert.(Yusuf et al., 2001, Mehta et al., 2001)

Clopidogrel, ebenfalls ein ADP-Rezeptorantagonist wird als inaktive Prodrug verabreicht und in der Leber zu seinen aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Dieser Metabolismus wird durch Oxidation des Cytochrom P450 (CYP) Systems durchgeführt. Dabei wird zunächst 2-oxo-Clopidogrel gebildet und dies dann in den aktiven Metaboliten, ein Thiolderivat zerlegt.(Garabedian and Alam, 2013, Bonello et al., 2010)

Um eine ausreichende Hemmung der Thrombozyten zu erreichen wird zunächst eine Loading-Dosis von 300-600 mg verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass eine Loading-Dosis von 600 mg eine höhere Inhibition der Plättchenaktivität

erreicht als 300mg.(Gurbel et al., 2005) Loading-Dosen über 600 mg zeigten keine vermehrte Hemmung der Thrombozyten.(von Beckerath et al., 2005) Die Langzeitbehandlung wird üblicherweise mit 75 mg/d weitergeführt. Obwohl es Studien gibt, die zeigen, dass eine höhere Erhaltungsdosis von 150mg Clopidogrel/Tag eine stärkere Plättchenhemmung erreicht,(von Beckerath et al., 2007) konnte in der GRAVITAS-Studie gezeigt werden, dass bei Patienten mit hohen Residualaktivität der Thrombozyten eine erhöhte Erhaltungsdosis von 150 mg Clopidogrel/Tag keine Risikoreduktion im Bezug auf unerwünschte kardiale Ereignisse bis 6 Monate nach PCI bringt.(Price et al., 2011)

Die Monooxygenasen des Cytochrom P450 (CYP) Systems unterliegen einem starken Genpolymorphismus. Von Relevanz ist dabei unter anderem das Cytochrom CYP 2C19. Der Polymorphismus einiger Allele kann entweder dazu führen, dass Clopidogrel stärker wirkt und dadurch das Blutungsrisiko steigt oder die Wirkungsweise von Clopidogrel herabgesetzt wird und es zu einer hohen Residualaktivität der Thrombozyten unter Clopidogrel führt. Diese hohe Residualaktivität führt nachgewiesener Weise zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt (MI), und Stent-Thrombose.(Simon et al., 2009, Collet et al., 2009, Hulot et al., 2010, Sibbing et al., 2009) Eine Metaanalyse aus 23 Studien zeigte bei Patienten mit reduzierter CYP2C19 Funktion eine signifikante Risikosteigerung von schweren kardialen Komplikationen (Major Adverse Cardiac Event) und Stent-Thrombosen im Vergleich zu Patienten mit normaler CYP2C19 Funktion.(Hulot et al., 2010)

Während die ASS-Therapie nach DES-Implantation lebenslang empfohlen wird , ist die optimale Dauer der DAPT mit Clopidogrel nicht bekannt.(Baigent et al., 2009) Eine Vielzahl von Studien hat sich mit diesem Thema auseinandergesetzt, darunter 2 kürzlich veröffentlichte, doppelblinde Studien: die ISAR-SAFE Studie und die DAPT Studie. Die ISAR-SAFE Studie, eine Studie mit 4000 eingeschlossenen Patienten, zeigte, dass die Eventrate nach DES-Implantation gegenwärtig sehr niedrig ist. Die Studie konnte keinen signifikanten Unterschied einer 6-monatigen gegenüber einer 12-monatigen DAPT mit Clopidogrel und ASS bezüglich des kombinierten „netto“ klinischen Endpunktes zeigen. Es zeigte sich jedoch eine erhöhte Blutungsrate mit der verlängerten, 12 monatigen Therapie. (Schulz-Schüpke et al., 2015) Die DAPT Studie dagegen zeigte eine signifikante

Reduktion der zwei ischämischen Endpunkte (Stentthrombose und kombinierter Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt oder Apoplex) bei einer 30 monatigen Therapie mit Clopidogrel oder Prasugrel gegenüber einer 12 monatigen Therapie. Dabei waren jedoch sowohl die Blutungsrate als auch die Mortalität bei Patienten mit der 30 monatigen Therapie erhöht. (Mauri et al., 2014) Die optimale Dauer der dualen antithrombozytären Therapie muss also weiterhin erforscht werden.

Das vorzeitige Beenden einer Clopidogrel-Therapie, welches nicht einheitlich definiert ist, aber meistens als Absetzen innerhalb der ersten 6 Monate nach DES-Implantation definiert wird, ist erwiesenermaßen ein Hauptrisikofaktor für das Auftreten von Stent-Thrombosen.(Iakovou et al., 2005)

In den europäischen Leitlinien zur PCI wird gegenwärtig die Auffassung vertreten, dass bei elektiver Revaskularisation bei stabiler KHK nach BMS-Implantation eine Clopidogrel-Gabe von mindestens einem Monat notwendig ist, bei DES-Implantation wird eine Clopidogrel-Gabe von 6 Monaten empfohlen.(Windecker et al., 2014b) Bei Patienten, die im Rahmen eines ACS revaskularisiert werden wird unabhängig vom Stent-Typ eine Clopidogrel-Gabe von 12 Monaten empfohlen.(Windecker et al., 2014b) Im Gegensatz dazu empfehlen die amerikanischen Leitlinien eine duale antithrombozytäre Behandlung von mindestens 12 Monaten nach Stent-Implantation.(Windecker et al., 2014a, Tamis-Holland and O'Gara, 2014, O'Gara et al., 2013)

Für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms wurde Clopidogrel von einer neuen Generation von ADP-Rezeptorantagonisten abgelöst, welche sich durch eine schnellere, stärkere und konsistentere Thrombozytenfunktionshemmung auszeichnen.

Prasugrel, ebenfalls ein Prodrug, erreicht seine maximale Plasmakonzentration nach ca. 30 Minuten, da die Verstoffwechslung zum aktiven Metabolit in der Leber nur über einen CYP abhängigen Schritt erfolgt. Die TRITON-TIMI 38 Studie konnte zeigen, dass die Kombination aus kardialem Tod, Myokard oder Schlaganfall unter Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel bei Patienten mit geplanter Koronarintervention signifikant reduziert wird.(Jernberg et al., 2006, Wiviott et al., 2007) Zudem unterliegt Prasugrel weniger

Wirkungsschwankungen wie Clopidogrel.(Dobesh, 2009, Hasegawa et al., 2005)
Es wird mit einer Loading-Dosis von 60 mg und einer Erhaltungsdosis von 5-10 mg/Tag verabreicht.(Wiviott et al., 2007)

Ticagrelor, ebenfalls ein ADP-Rezeptorantagonist, allerdings ein Nicht-Thienopyridin, ist seit Januar 2011 in Deutschland zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms zugelassen. Ticagrelor hemmt den APD-Rezeptor im Gegensatz zu den Thienopyridinen reversibel. Die PLATO Studie zeigte, dass Ticagrelor in Vergleich zu Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (unabhängig von der geplanten Revaskularisationsstrategie) die Rate von kardialem Tod, Myokardinfarkt oder Apoplex signifikant senkt.(Wallentin et al., 2009) Vor PCI wird eine Loading-Dosis von 180 mg gegeben, die Erhaltungsdosis beträgt 90 mg zweimal am Tag.

Die erhöhte Effektivität der beiden neuen ADP-Rezeptorantagonisten wird jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko erkauft.

1.4. Stent-Thrombosen

Die thrombogene Oberfläche des Stents spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Stent-Thrombosen. Es bildet sich ein Thrombus im Bereich des Stents mit konsekutivem, akutem Verschluss des Gefäßes. Dieses Risiko besteht vor allem in der Zeit, in welcher der Stent noch nicht vollständig von der Intima des Gefäßes bedeckt („reendothelialisiert“) ist. Bare Metal Stents benötigen ca. 3 bis 4 Monate bis zur vollständigen Reendothelialisierung, DES dagegen deutlich länger.(Joner et al., 2006)

Das Academic Research Consortium (ARC) stellte Kriterien für die diagnostische Sicherheit einer Stent-Thrombose auf, um eine Vergleichbarkeit von Studiendaten zu schaffen. (Cutlip et al., 2007)

Die Wahrscheinlichkeit einer Stent-Thrombose ist in den ersten 30 Tagen nach Intervention am höchsten. Registerdaten mit frühen DES zeigten eine Stent-Thromboserate von 1% in den ersten 30 Tagen.(Daemen et al.) Anschließend lag die Wahrscheinlichkeit einer Stent-Thrombose im Bereich von 0,6% pro Jahr.(Mauri et al., 2007)

Neben dem vorzeitigen Absetzen der antithrombozytären Therapie existieren noch andere Risikofaktoren, die das Entstehen einer Stent-Thrombose begünstigen.(Airoldi et al., 2007) Dabei handelt es sich neben den demographischen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Ernährungszustand u.a. um den Grad der koronaren Herzerkrankung und das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms zum Zeitpunkt der Intervention.(Akin et al., 2014, Palmerini et al., 2011) Zudem konnte gezeigt werden, dass Begleiterkrankungen wie chronisches Nierenversagen, Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz das Risiko einer Stent-Thrombose weiter erhöhten.(van Werkum et al., 2009, Iakovou et al., 2005)

Trotz der geringen Wahrscheinlichkeit einer Stent-Thrombose durch den Einsatz von potenten antithrombozytären Therapien während und nach Stent-Implantation ist sie doch eine schwere Komplikation.(Wiviott et al.) Die Stent-Thrombose präsentiert sich klinisch nahezu immer durch einen Myokardinfarkt und fast 50% der Patienten versterben an den Komplikationen.(Daemen et al., Secemsky et al., 2015)

1.5. Rebound-Phänomen

Epidemiologische Studien beschreiben eine Häufung von thrombotischen Ereignissen nach Absetzen von Clopidogrel unabhängig von der Dauer der Clopidogrel-Einnahme, was darauf hindeutet, dass das Absetzen selbst das Thromboserisiko erhöht. (Ho et al., 2008b, Ho et al., 2010, Valgimigli et al., 2007) Es wird vermutet, dass das Absetzen der antithrombozytären Therapie zu einer Thrombozyten-Überaktivierung und somit zu einem vorübergehenden prothrombotischen Stadium führt. In diesem Zusammenhang wurde die Existenz eines thrombozytären Rebound-Phänomens angenommen. (Diehl et al., 2011, Mylotte et al., 2011, Serebruany et al., 2006) Der beobachtete Anstieg von Zwischenfällen nach Absetzen von Clopidogrel ließ sogar Zweifel über den generellen Nutzen der DAPT mit Clopidogrel aufkommen. (Cundiff, 2008)

Obwohl große Anstrengungen unternommen werden, die optimale Dauer der DAPT nach DES-Implantation zu definieren, gibt es überraschenderweise wenig Evidenz über die optimale Art der Beendigung der Clopidogrel-Therapie sobald die Entscheidung getroffen wurde, das Medikament abzusetzen. Im klinischen Alltag ist nach Langzeittherapie das Ausschleichen bei anderen Medikamenten, wie zum Beispiel Beta-Blockern durchaus üblich. (Ahmad, 1995) Das Ausschleichen der Clopidogrel Erhaltungstherapie stellt eine Möglichkeit dar, eine zu schnelle und ggf. überschießende Regeneration und Aktivierung der Thrombozyten zu verhindern und so das klinische Ergebnis zu verbessern.

2. Zielsetzung der Studie

Die ISAR-CAUTION Studie soll zeigen, ob das Ausschleichen einer Erhaltungstherapie mit Clopidogrel nach Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents ein besseres klinisches Ergebnis liefern kann als das abrupte Beenden derselben Therapie.

3. Methodik

3.1. Studienpopulation

Geeignet für den Einschluss waren Patienten, bei denen die Beendigung der Erhaltungstherapie mit Clopidogrel nach Implantation eines Medikamenten-beschichteten Stents geplant war. Die Patienten wurden am Deutschen Herzzentrum München und in der 1. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar in München eingeschlossen. Voraussetzung der Teilnahme war die Aufklärung durch den behandelnden Arzt und die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme an der ISAR-CAUTION Studie. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission beider teilnehmender Zentren bewilligt.

3.1.1. Einschlusskriterien

Bei allen potentiellen Probanden wurden standardmäßig folgende Daten erhoben:

1. Anamnese und klinische Untersuchung inklusive der Erhebung von Pulsfrequenz, Blutdruck, Größe und Gewicht.
2. 12-Kanal EKG
3. Standardlaborparameter: Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, Serum Kreatinin, aktivierte Thrombozytenzeit (ACT), aPTT, INR, CK und der zugehörige MB-Anteil (CK-MB), Troponin-T und-I
4. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest

Alle Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

1. Geplante Beendigung einer Erhaltungstherapie mit Clopidogrel nach Implantation eines Medikamenten-beschichteten Stents
2. Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
3. Volljährigkeit

3.1.2. Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die ein oder mehrere der unten genannte Kriterien erfüllten wurden ausgeschlossen.

1. Geplante Operation im folgenden Monat
2. Aktive Blutung als Grund für die Beendigung der Clopidogrel-Therapie
3. Zusätzliche Antikoagulation mit Cumarin-Derivaten
4. Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest (bei Frauen im gebärfähigen Alter war ein negativer Schwangerschaftstest Voraussetzung zur Teilnahme)
5. Maligne Erkrankung oder andere Komorbiditäten, aus denen sich eine Lebenserwartung von unter einem Jahr ergibt oder die zur Nichteinhaltung des Protokolls führen können
6. Die Unfähigkeit des Patienten dem Protokoll der Studie zu folgen
7. Patienten mit Indikation zur Koronar-Revaskularisation
8. Patienten mit einem Medikamenten-beschichteten Stent im Hauptstamm

3.2. Studiendesign und Randomisierung

Bei ISAR-CAUTION handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie, die untersucht, ob ein Ausschleichen dem abrupten Absetzen einer Erhaltungstherapie mit Clopidogrel bei Patienten mit geplanter Beendigung der Clopidogrel-Therapie nach Implantation eines Medikamentenbeschichteten Stents überlegen ist.

Randomisiert wurde zu gleichen Teilen zwischen Ausschleichen und abruptem Absetzen mit Hilfe von verschlossenen, undurchsichtigen Umschlägen. Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt generiert. Die Randomisierung wurde jeweils nach dem Entschluss, die Erhaltungstherapie mit Clopidogrel zu beenden, durchgeführt. Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten und bei denen keine der Ausschlusskriterien vorlagen wurden der Reihe nach randomisiert. Der Tag der Randomisierung wird als Startpunkt des Überwachungszeitraums angenommen.

3.3. Therapie

Die Studienmedikation bestand aus einem Medikamentenblister mit 28 Tabletten für jeden Patienten. Es wurden kommerziell erhältliche Clopidogrel-Tabletten (Plavix®) der Firma Sanofi Aventis verwendet. Die Placebopräparate wurden von der Firma Artesan Pharma produziert. Beide Präparate, das Clopidogrel sowie das Placebo waren in Form, Größe und Farbe identisch, sodass eine doppelte Verblindung gewährleistet werden konnte. Die Apotheke des Deutschen Herzzentrums München übernahm die Verpackung in Blister. Die Blister der Gruppe mit abruptem Absetzen enthielten 28 Tabletten mit Clopidogrel 75mg, die der Gruppe mit Ausschleichen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie 10 Tabletten Clopidogrel 75mg und 18 Tabletten des Placebos in unten dargestelltem Schema. Die Patienten beider Gruppen wurden instruiert, der Reihenfolge nach, je eine Tablette pro Tag zu nehmen.

3.3.1. Abruptes Absetzen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie

Patienten, welche in die Gruppe des abrupten Absetzens randomisiert wurden erhielten einen Blister mit 28 Tabletten 75mg Clopidogrel (Plavix®). Die Medikamenteneinnahme sollte nach vorgegebener Reihenfolge erfolgen. Ihre zusätzlich verordnete Medikation sollten die Patienten wie gewohnt einnehmen.

3.3.2. Ausschleichen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie

Patienten, welche in die Gruppe des Ausschleichens der Clopidogrel-Erhaltungstherapie randomisiert wurden, erhielten insgesamt 10 Tabletten mit 75mg Clopidogrel (Plavix®) und 18 Tabletten eines Placebos in festgelegter Reihenfolge wie in Abbildung 1 beschrieben. Die Patienten wurden explizit auf die Wichtigkeit der Einhaltung der festgelegten Reihenfolge der Tabletteneinnahme hingewiesen.

Abbildung 1. Schema des Ausschleichens der Clopidogrel-Erhaltungstherapie

1. Woche	1	2	3	4	5	6	7
2. Woche	8	9	10	11	12	13	14
3. Woche	15	16	17	18	19	20	21
4. Woche	22	23	24	25	26	27	28

Die grauen Felder kennzeichnen die Tage an denen die Patienten 75 mg Clopidogrel erhielten. Die weißen Felder Markieren die Tage an denen die Patienten ein Placebo erhielten.

Die zusätzliche Medikation beider Gruppen bestand aus 100-200mg/Tag ASS. Zusätzliche Medikation wie Betablocker, ACE-Hemmer, Statine und Diuretika wurden vom behandelnden Arzt je nach Bedarf verordnet. (Siehe auch Tabelle 5)

3.4. Follow-up

Ein und drei Monate nach Randomisierung wurden genaue Informationen über unerwünschte Ereignisse und Therapie-Compliance durch persönliches Gespräch, Telefonat oder Fragebögen erhoben.

3.5. Studienendpunkte

Primärer Endpunkt:

Primärer Endpunkt war eine Kombination aus kardialen Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, definitive Stent-Thrombose (definiert durch die ARC-Kriterien), schwere Blutung oder Rehospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms bis 3 Monate nach Randomisierung, das heißt 2 Monate nach der letzten Clopidogrel-Einnahme.

Sekundäre Endpunkte:

Sekundäre Endpunkte waren die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes und die Gesamtmortalität.

3.6. Definitionen

Alle unerwünschten Ereignisse wurden mithilfe von verblindeten Quelldaten von einer Adjudizierungskommission beurteilt.

3.6.1. Definitionen der Endpunkte

Tod

Als primärer Endpunkt wurden alle Todesfälle gewertet. Zunächst wurden die Todesfälle unter Todesfälle aller Ursache zusammengefasst. Weiterhin wurde dann zwischen kardial bedingtem und nicht kardial bedingtem Tod anhand von Krankenhausunterlagen, Todesbescheinigungen und Nachfrage bei Angehörigen oder behandelnden Ärzten unterschieden. (Cutlip et al., 2007)

Rehospitalisierung

Der Endpunkt Rehospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms wurde definiert als stationäre Aufnahme aufgrund der Diagnose einer instabilen Angina Pectoris, einem Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt oder eines ST-Streckenhebungsinfarktes.

Um die Diagnose instabile Angina Pectoris zu stellen musste eines der folgenden Kriterien erfüllt werden:

1. An Intensität zunehmende Brustschmerzen
2. Thorakale Beschwerden von mehr als 20 Minuten Dauer
3. Wiederkehrende Episoden von Brustschmerz in Ruhe oder bei minimaler Anstrengung

Der NSTEMI wurde definiert durch die drei folgenden Kriterien:

1. Symptome einer kardialen Ischämie
2. Die Abwesenheit von neuen oder vermutlich neuen ST-Hebungen
3. Anstieg oder Abfall von einem der kardialen Marker (Troponin, CK oder CK-MB) mit Erhöhung über dessen oberen Referenzwert.

Ein STEMI wurde definiert durch die folgenden Kriterien:

1. Symptome einer kardialen Ischämie, die länger als 20 Minuten anhielten

2. Neue oder vermutlich neue ST-Hebungen von mehr als 0,1 mV in mindestens 2 Extremitäten-Ableitungen oder $\geq 0,2$ mV in ≥ 2 aufeinander folgenden Brustwandableitungen im Ruhe-EKG oder neuer Linksschenkelblock im Ruhe-EKG

Stent-Thrombose

Die Stent-Thrombose wurde nach den Kriterien der ARC bewertet.(Cutlip et al., 2007) Dabei wurde unterschieden zwischen definitiver, wahrscheinlicher und möglicher Stent-Thrombose.

Die definitive Stent-Thrombose wurde angiographisch oder pathologisch gesichert durch einen Thrombus (komplette Okklusion TIMI Fluss 0 oder 1) im Bereich des Stents oder jeweils 5mm proximal oder distal des Stents. Zusätzlich musste innerhalb von 48 Stunden eine entsprechende Klinik vorliegen (mit einer Ischämie zu vereinbarende Symptome in Ruhe, Infarktzeichen im Ruhe-EKG, Erhöhung der kardialen Marker).

Die wahrscheinliche Stent-Thrombose wurde bei einem nicht erklärbaren Tod innerhalb von 30 Tagen nach einer Koronarintervention mit Stent-Implantation angenommen oder bei einem Myokardinfarkt in Bereich des intervenierten Gefäßes ohne angiographische Sicherung der Diagnose.

Die mögliche Stent-Thrombose wurde angenommen bei nicht anderweitig erklärbarem Tod im Intervall von mindestens 30 Tagen nach der Intervention.

Zusätzlich wurde unterschieden zwischen der frühen Stent-Thrombose (≤ 30 Tage nach Intervention), der späten Stent-Thrombose (31-365 Tage nach Intervention) und der sehr späten Stent-Thrombose (>365 Tage nach Intervention).

Schlaganfall

Ein Schlaganfall wurde bei einem akuten neurologischen Ereignis angenommen, welches länger als 24 Stunden andauerte, mit fokalen Neurologien vergesellschaftet war und für das es keine andere Erklärung gab. Die Diagnose eines Apoplex bedurfte einer Bestätigung durch ein CT oder MRT.

Unterschieden wurde zwischen dem hämorrhagischen Insult mit Parenchym- oder Subarachnoidalblutung und subduralem Hämatom und dem ischämischen Insult. Dazu kam der Insult unklarer Genese.

Zur Schwereinteilung des Apoplex wurde die modifizierte Rankin-Skala verwendet (Siehe Tabelle 2).(van Swieten et al., 1988)

Ein leichter Insult wurde angenommen wenn der Patient keine oder nur leichte Defizite davontrug. In der Rankin-Skala entsprach dies der Stufe ≤ 3 .

Ein schwerer Insult wurde angenommen wenn der Patient zum Zeitpunkt der Entlassung moderate oder schwere Einschränkungen zeigte. Dementsprechend eine Stufe ≥ 4 laut Rankin-Skala.

Tabelle 2. Modifizierte Rankin-Skala zur Bestimmung der neurologischen Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall (van Swieten et al., 1988)

Stufe	Einteilung
0 -	Keine Beeinträchtigung.
1 -	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagstätigkeiten verrichten.
2 -	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3 -	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4 -	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5 -	Schwere Behinderung. Bettlägrig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6 -	Tod infolge des Apoplex.

Blutung

Es wurden alle Blutungskomplikationen der Patienten während des Verlaufs der Studie erhoben und entsprechend der Thrombolysis In Myocardial Infarction-Kriterien (TIMI-Kriterien) eingeteilt. Das Ausmaß der Blutung wurde durch die

Bestimmung von Hämoglobin (Hb)- und Hämatokrit (Hkt)-Abfall und der Zahl der transfundierten Einheiten bewertet.(Mehran et al., 2011)

Es wurde zwischen schweren und leichten Blutungen unterschieden.

Als schwere Blutung galten intrakranielle und klinisch manifeste Blutungen, welche mit einem Hb-Abfall von mindestens 50 g/l oder einem Absinken des Hämatokrits um mindestens 15% des Ausgangswertes, einher gingen.

Eine leichte Blutung war definiert als ein beobachteter Blutverlust, der mit einem Hb-Abfall von 30–50 g/l oder einem Sinken des Hämatokrits um 9 bis <15% des Ausgangswertes einherging. Wenn keine Blutungsquelle identifizierbar war, wurde eine leichte Blutung ab einem Hämoglobinabfall von ≥ 40 g/l (oder Hkt-Abfall von $\geq 12\%$ des Ausgangswertes) angenommen.

Um die Gabe von Erythrozytenkonzentraten oder Vollblutkonserven in den Messwerten von Hämoglobin und Hämatokrit miteinzubeziehen wurde ein Anstieg des Hämoglobins um 1g/dl bzw. des Hämatokrits um 3% des Ausgangswertes pro transfundierter Einheit angenommen.

3.6.2. Definition der Studienpopulation

Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden folgende Definitionen verwendet:

Rauchen

Raucher waren alle Patienten, die in den letzten 6 Monaten regelmäßig Zigaretten konsumiert haben.

Als Nichtraucher wurden alle Patienten definiert, welche nie regelmäßig Zigaretten konsumiert hatten oder welche seit mindestens 10 Jahren nicht mehr rauchten.

Ex-Raucher waren Patienten, welche mindestens 6 Monate vor der Intervention mit dem Rauchen aufgehört hatten.

Diabetes Mellitus

Als Diabetiker wurden alle Patienten eingestuft, welche die Diagnose Diabetes mellitus hatten und eine entsprechende Medikation (orale Antidiabetika oder

Insulin) erhielten. Bei diätetisch eingestellten Diabetikern waren ein dokumentierter erhöhter Nüchtern-Glucosewert oder ein gestörter Glucose-Toleranztest nach WHO Kriterien für die Diagnosesicherung erforderlich.(Kerner and Bruckel, 2014)

Herzkreislauferkrankungen in der Familie

Die Familienanamnese zu Herzkreislauferkrankungen wurde als positiv gewertet wenn Angina Pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlicher Tod ohne bekannte Ursache bei männlichen Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister, leibliche Kinder) unter 55 Jahren oder bei weiblichen Verwandten ersten Grades unter 65 Jahren auftraten.

Hypercholesterinämie

Eine Hypercholesterinämie bestand dann, wenn ein Gesamtcholesterin von >200mg/dl gemessen wurde oder wenn eine Vormedikation mit lipidsenkenden Medikamenten bestand.

3.6.3. Definition der angiographischen und prozeduralen Merkmale

Die Komplexität der angiographisch gesicherten Läsionen wurde anhand der 1988 erstellten Kriterien des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) eingeteilt:

Typ A Läsionen zeichnen sich durch eine hohe zu erwartende Erfolgsrate bei Dilatation und ein geringes Risiko eines akuten Verschlusses aus. Zudem erfüllen sie folgende Kriterien: einfache Stenosen unter 10mm Länge mit einfachem Zugang, proximales Segment mit einer Biegung unter 45°, glatte konzentrische Stenose mit nur geringen Verkalkungen, kein totaler Verschluss, keine Ostium-Beteiligung, keine Bifurkationsstenosen, kein Thrombus.

Typ B Läsionen bezeichnen moderate Stenosen die weder Typ A noch Typ C zugeordnet werden können. Charakteristika sind tubuläre Form, exzentrische oder irreguläre Stenosen, moderate Biegung des Gefäßes zwischen 45° und 90°, moderate Kalzifikationen, Vorhandensein eines Thrombus, Lokalisation nahe

eines Ostiums oder Bifurkationsläsion oder totaler Verschluss unter 3 Monate alt.

Typ C Läsionen sind Stenosen mit einer hohen Komplexität und somit einem erhöhten Komplikationsrisiko. Sie zeichnen sich durch folgende Charakteristika aus: diffuse Stenosen über 2 cm Länge, starke Biegung des proximalen Anteils des Gefäßes, Unmöglichkeit Seitenäste zu schützen oder totale Okklusion des Gefäßes seit mehr als 3 Monaten.(Ryan et al., 1993, Ryan et al., 1988)

3.7. Statistische Auswertung

Die Fallzahlberechnung erfolgte mit Hilfe des Programms nQuery Advisor Version 4.0 (Statistical Solutions Ltd., Boston, MA) unter folgenden Annahmen:

Inzidenz eines primären Endpunktes von 5% in der Gruppe mit abruptem Beenden der Clopidogrel-Therapie, einer Reduktion des absoluten Risikos vom 2% in der Gruppe mit Ausschleichen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie, einer Power von 80% und einem 2 seitigen α -Level von 0,05.

Aufgrund dieser Annahmen wurde eine Gruppenstärke von 1500 Patienten errechnet.

Kategorische Variablen wie Demographie und medizinische Vorgeschichte wurden mithilfe von Häufigkeiten und Verhältnissen zusammengefasst und je nach Eignung durch den Chi-Quadrat- oder den Fisher-Exakt-Test verglichen. Im Fall eines erwarteten Zellenwertes unter 5 wurde der Fisher-Exakt-Test verwendet. Stetige Daten wurden durch den Mittelwert \pm Standardabweichung oder den Median (25., 75. Perzentile) zusammengefasst und durch den Student t-Test oder den Wilcoxon-Rangsummen Test auf Signifikanz überprüft.

Alle Analysen wurden verblindet nach dem Intention-to-Treat Prinzip durchgeführt. Die Studiengruppen wurden erst nach Abschluss der statistischen Analyse entblindet.

Die Hauptanalyse wurde zum Zweck der Überprüfung von Überlegenheit bezüglich des primären Endpunkts ausgeführt. Das ereignisfreie Überleben wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier Methode beurteilt. Vergleiche zwischen den beiden Studiengruppen wurden mithilfe des Log-Rang-Tests angestellt. Bei allen Tests wurde ein 2 seitiges α -Level von unter 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Für die statistische Auswertung wurde die S-Plus Software Version 4.5 (S-Plus, Insigthful Corp, Seattle, WA) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Aufgrund zu langsamer Patientenrekrutierung wurde die Studie vorzeitig beendet. Zwischen 02/2008 und 05/2012 wurden insgesamt 782 Patienten mit geplanter Beendigung der Erhaltungstherapie mit Clopidogrel nach DES-Implantation eingeschlossen. Alle gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der doppelblinden ISAR-CAUTION Studie.

Tabelle 3 zeigt die Baseline Charakteristika beider Gruppen. Es ist ersichtlich, dass die Gruppen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Physis, Vorerkrankungen und Clopidogrel-Therapiedauer vergleichbar waren.

Tabelle 3. Patienten Baseline Charakteristika

	Ausschleichen (n=392)	Abruptes Absetzen (n=390)	P
Alter (in Jahren)	66,4 ± 9,8	67,4 ± 10,1	0,136
Frauen	74 (19)	81 (21)	0,507
Gewicht (kg)	82,9 ± 14,4	81,5 ± 14,7	0,138
BMI (kg/m ²)	27,7 ± 4,3	27,4 ± 4,4	0,198
Diabetes Mellitus	89 (23)	69 (18)	0,081
- Insulinabhängig	23 (6)	16 (4)	0,257
Arterielle Hypertonie	363 (93)	362 (93)	0,906
Hypercholesterinämie	280 (71)	299 (77)	0,095
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,02 ± 0,39	1,04 ± 0,50	0,923
KHK in der Familienanamnese	135 (34)	151 (39)	0,214
Raucher	49 (13)	37 (10)	0,178
Ex-Raucher	120 (31)	115 (29)	0,732
Vorheriger Myokardinfarkt	136 (35)	153 (39)	0,189
Vorherige Bypass- Operation	47 (12)	50 (13)	0,725
Clopidogrel- Therapiedauer nach DES-Implantation (Tage)	444 ± 335	432 ± 331	0,436

Anmerkung. Daten sind gezeigt als Mittelwert ± SD oder Zahl (Prozent)

BMI: Body mass index

KHK: koronare Herzerkrankung

DES: Drug eluting stent

Dreihundertzweiundneunzig Patienten wurden der Gruppe des Ausschleichens der Clopidogrel-Erhaltungstherapie und 390 Patienten der Gruppe des abrupten Absetzens der Clopidogrel-Therapie zugeteilt. Unter allen eingeschlossenen Patienten befanden sich 26 (13 in jeder Gruppe), die keine der randomisierten Studienmedikation eingenommen haben und weitere 20 Patienten, die angaben, weniger als die Hälfte (d.h. weniger als 14 Tabletten) der Studienmedikation eingenommen zu haben.

Die mittlere Dauer der Clopidogrel-Therapie nach Implantation eines Medikamenten-beschichteten Stents betrug 444 ± 335 Tage in der Gruppe des Ausschleichens der Clopidogrel-Erhaltungstherapie, beziehungsweise 432 ± 331 Tage in der Gruppe des abrupten Absetzens.

Tabelle 4 zeigt die Begleitmedikation zum Randomisierungszeitpunkt. Alle Patienten bekamen ASS und über 97% zusätzlich ein Statin. Angiographische und prozedurale Merkmale zum Zeitpunkt der DES-Implantation werden in den Tabellen 5 (patientenbasiert) und 6 (läsionsbasiert) gezeigt.

Tabelle 4. Begleitmedikation bei Randomisierung

	Ausschleichen (n=392)	Abruptes Absetzen (n=390)	P
ASS	392 (100)	390 (100)	
Betablocker	376 (96)	361 (93)	0,044
ACE-Inhibitor oder AT1-Antagonist	369 (94)	362 (93)	0,457
Calcium- Antagonist	65 (17)	74 (19)	0,382
Diuretikum	185 (47)	174 (45)	0,469
Statin	380 (97)	384 (98)	0,156

Anmerkung. Die Daten sind angegeben als Zahl (Prozentanteil an Gesamtgruppe)

ACE-Inhibitor: Angiotensin-converting-enzyme Inhibitor

AT1-Antagonist: Angiotensin-1 Antagonist

Tabelle 5. Angiographische und prozedurale Merkmale bei Index-PCI (Patientenbasiert)

	Ausschleichen (n=392)	Abruptes Absetzen (n=390)	P
Ausmaß der KHK			0,457
- Ein Gefäß	81 (21)	71 (18)	
- Zwei Gefäße	107 (27)	99 (15)	
- Drei Gefäße	204 (52)	220 (56)	
Mehrfäßserkrankung	311 (79)	319 (82)	0,385
Klinische Manifestation			0,392
- Stabile KHK	273 (70)	252 (65)	
- Instabile AP	66 (17)	71 (18)	
- NSTEMI	30 (8)	37 (9)	
- STEMI	23 (6)	30 (8)	
Ejektionsfraktion (%)*	55,7 ± 9,7	56,5 ± 8,9	0,274
Anzahl der intervenierten Läsionen	1,8 ± 0,9	1,9 ± 1,0	0,382

Anmerkung. Die Daten sind angegeben in Zahl (Prozentanteil an Gesamtgruppe)

*Bei 46 Patienten (5,9%) fehlten diese Daten

KHK: koronare Herzerkrankung

Instabile AP: Instabile Angina Pectoris

NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction, Nicht-ST-Hebungsinfarkt

STEMI: ST-elevation myocardial infarction, ST-Hebungsinfarkt

Tabelle 6. Angiographische und prozedurale Merkmale bei Index-PCI (Läsionsbasiert)

	Ausschleichen (n=695)	Abruptes Absetzen (n=728)	P
Zielgefäß			0,359
- Linker Hauptstamm	42 (6)	41 (6)	
- LAD	298 (43)	327 (45)	
- RCX	184 (26)	165 (23)	
- RCA	164 (24)	182 (25)	
- Bypass Versorgung	7 (1)	13 (2)	
Komplexität der Läsion (ACC/AHA)*			0,002
- A	40 (6)	39 (5)	
- B1	193 (28)	145 (20)	
- B2	288 (41)	350 (48)	
- C	171 (25)	183 (25)	
Chronischer Verschluss	27 (4)	37 (5)	0,276
Ostium-Läsion	184 (26)	199 (27)	0,715
Bifurkation	253 (36)	219 (30)	0,011
Re-Stenose	91 (13)	87 (12)	0,515
Länge des gestenteten Segments (mm)	26,0 ±12,5	26,4 ± 14,1	0,822
Anzahl der Stents pro Läsion	1,2 ±0,6	1,2 ± 0,6	0,306

Fortsetzung Tabelle 6. Angiographische und prozedurale Merkmale bei Index-PCI (Läsionsbasiert)

	Ausschleichen (n=695)	Abruptes Absetzen (n=728)	P
Intervention#			0,996
- PTCA	55 (8)	57 (8)	
- BMS	4 (1)	4 (1)	
- DES	636 (92)	667 (92)	
DES			0.195
- Yukon DES	274 (43)	267 (40)	
- Xience	158 (25)	149 (22)	
- Resolute	86 (14)	86 (13)	
- Cypher	66 (10)	83 (12)	
- Taxus	31 (5)	53 (8)	
- Nobori	15 (2)	20 (3)	
- Endeavor	6 (1)	9 (1)	

Anmerkung. Die Daten sind angegeben als Mittelwert \pm SD oder Zahl (Prozentanteil an Gesamtgruppe)

*ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association; Diese Daten fehlten bei 14 Patienten (1%)

#Sechs Patienten (2 der Gruppe mit Ausschleichen und 4 der Gruppe mit abruptem Absetzen) erhielten einen BMS anstatt eines DES.

LAD: Left anterior descending

RCX: Ramus circumflexus

RCA: Right coronary artery

PTCA: Perkutane transluminale Coronarangioplastie

BMS: Bare metal stent

DES: Drug eluting stent

4.2. Klinisches Outcome

Die Daten zum 3 Monats Follow-up waren bei allen Patienten vorhanden. Insgesamt waren die Ereignisraten niedrig. Der primäre Endpunkt trat bei 9 Patienten (2,3%) der Gruppe mit Ausschleichen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie und bei 5 Patienten (1,3%) der Gruppe mit abruptem Absetzen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie auf (relatives Risiko 1,80; 95% Konfidenzintervall (CI), 0,61-5,29; $p=0,284$).

Abbildung 2 stellt die Kaplan-Meier Kurve zum primären Endpunkt der beiden Studiengruppen dar.

Abbildung 2. Kaplan-Meier Kurve des primären Endpunktes, der Kombination aus kardialem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, definitive Stent-Thrombose, schwere Blutung oder Rehospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms 3 Monate nach Randomisierung in beiden Studiengruppen

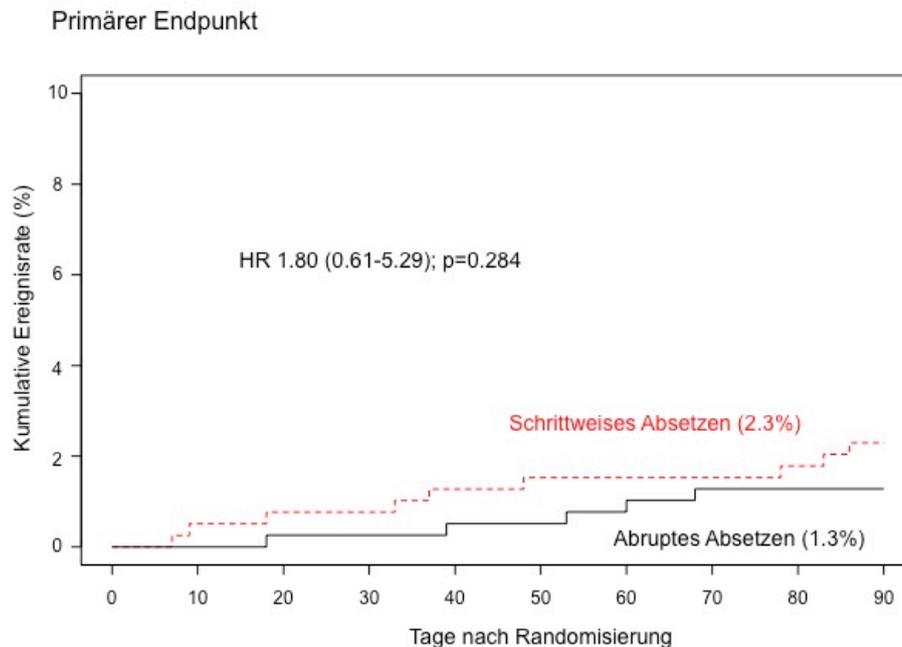


Tabelle 7 fasst die klinischen Ergebnisse des 3 Monats Follow-ups zusammen. Drei Todesfälle traten in der Gruppe mit Ausschleichen der Clopidogrel-

Erhaltungstherapie auf, es handelte sich dabei um plötzliche Tode, die Ursache konnte nicht geklärt werden. Trotzdem wurden sie als kardial bedingt klassifiziert, da sie die Kriterien einer Stent-Thrombose nach ARC-Definition erfüllten.(Cutlip et al., 2007) Es konnten in keiner der beiden Gruppen Fälle von definitiver Stent-Thrombose nachgewiesen werden. Während des Follow-ups erlitten drei Patienten einen Myokardinfarkt. Diese drei Patienten gehörten der Gruppe der abrupten Beendigung von Clopidogrel an. Das Auftreten von Apoplex, Revaskularisation oder schwerer Blutung war gering und zeigte keine quantitativen Unterschiede in beiden Gruppen. Unter den sieben Patienten, bei denen es zu einer Rehospitalisierung aufgrund eines ACS kam, präsentieren sich zwei mit akutem Myokardinfarkt und wurden einer Koronarangiographie und PCI unterzogen. Ein dritter Patient mit Myokardinfarkt wurde aufgrund der Diagnose periphere arterielle Verschlusskrankheit aufgenommen und nach der Koronarangiographie konservativ versorgt. Unter den fünf verbleibenden, wegen ACS rehospitalisierten Patienten unterzog sich ein Patient einer Koronarangiographie, zwei lehnten diese ab und zwei Patienten wurden wegen instabiler Angina Pectoris konservativ behandelt.

Tabelle 7. Klinische Ergebnisse

	Ausschleichen (n=392)	Abruptes Absetzen (n=390)	RR (95% CI)	P
Kombinierter primärer Endpunkt*	9 (2,3)	5 (1,3)	1,80 (0,61-5,29)	0,284
Sekundäre Endpunkte:				
- Tod	3 (0,8)	0		0,251
- Kardial bedingter Tod	3 (0,8)	0		0,251
- Stent-Thrombose (definitiv)	0	0		
- Myokardinfarkt	0	3 (0,8)		0,247
- Rehospitalisierung aufgrund eines ACS	4 (1,0)	3 (0,8)		0,994
- Apoplex	0	1 (0,3)		0,997
- TIMI schwere Blutung	2 (0,5)	1 (0,3)		0,996
Kombinierter Endpunkt aus Tod oder Myokardinfarkt	3 (0,8)	3 (0,8)		0,794
Mögliche Stent- Thrombose	3 (0,8)	0		0,251
Revaskularisation	1 (0,3)	2 (0,5)		0,996
TLR	1 (0,3)	1 (0,3)		0,668
Non-TLR#	0	1 (0,3)		0,997

* Beinhaltet kardial bedingten Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Stent-Thrombose, schwere Blutung oder Rehospitalisierung aufgrund eines ACS.

RR: Relatives Risiko

CI: Konfidenzintervall

TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

TLR: Target lesion revascularisation

5. Diskussion

ISAR-CAUTION ist die erste randomisierte, doppelblinde Studie, welche die klinischen Auswirkungen des Ausschleichens gegenüber dem abrupten Absetzen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie nach DES-Implantation untersucht. Es zeigt sich, dass die Ereignisrate bei Patienten mit DES nach dem Absetzen von Clopidogrel innerhalb von 90 Tagen sehr gering ist. Das Ausschleichen der Erhaltungstherapie mit Clopidogrel war im Vergleich zum abrupten Absetzen nicht mit einer signifikanten Risikoreduktion in Bezug auf den kombinierten Endpunkt kardial bedingter Tod, Myokardinfarkt, Stent-Thrombose, Apoplex, schwere Blutung oder Rehospitalisierung aufgrund eines ACS vergesellschaftet. Dennoch müssen bei der Betrachtung die niedrigen Ereignisraten und das vorzeitige Ende der Studie mit einbezogen werden.

Das Hinzufügen von ADP-Rezeptorantagonisten zur ASS-Therapie hat das Risiko von ischämischen Zwischenfällen in der frühen Nachbehandlungsphase erheblich reduziert. (Bowry et al., 2008, Schömig et al., 1996) Obwohl ADP-Rezeptorantagonisten seit vielen Jahren fester Bestandteil der dualen antithrombozytären Therapie nach Stent-Implantation sind, ist die Frage nach der Dauer und der Art des Absetzens immer noch nicht eindeutig geklärt. Weiterhin wurde ein vermehrtes Auftreten von kardialen Ereignissen nach abruptem Absetzen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie beobachtet. Verschiedene Studien berichten über einen Anstieg der Eventraten in den ersten 90 Tagen nach Beendigung der Clopidogrel-Therapie bei Patienten nach DES-Implantation im Vergleich zu BMS. (Pfisterer et al., 2006) Bei Ho et al wurde der Anstieg unerwünschter Ereignisse sowohl bei Patienten nach PTCA und Stenting als auch bei Patienten, die konservativ mit Clopidogrel nach ACS behandelt wurden, beobachtet. (Cundiff, 2008, Ho et al., 2008a)

Doch nicht nur nach dem Absetzen von Clopidogrel wird ein vermehrtes Auftreten von unerwünschten Ereignissen beobachtet, auch bei anderen antithrombotischen Substanzen wurde ein solches Phänomen festgestellt. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass sich bei KHK-Patienten nach Absetzen von ASS koronar bedingte Ereignisse häufen. (Ferrari et al., 2005) Ein

ähnlicher Anstieg ischämischer Ereignisse wurde nach dem Absetzen von Heparin (Theroux et al., 1992) und Glycoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren beobachtet.(Angiolillo et al., 2003)

Unklar ist, ob die Häufung von thrombotischen Ereignissen nach Absetzen der dualen antithrombozytären Therapie mit Clopidogrel Ausdruck eines Rebound-Phänomens oder lediglich Ausdruck des fortgesetzten Bedarfs an dualer antithrombozytärer Therapie sind.

Die Möglichkeit, dass die Ereignisse an die Implantation des DES selbst geknüpft sind, stützt sich auf die Erkenntnis, dass nach DES-Implantation v.a. der 1. Generation eine verzögerte arterielle Heilung, fehlende Reendothelialisierung, dauerhafter Inflammation (Joner et al., 2006) und eine de-novo Arteriosklerose (Park et al., 2012) im gestenteten Areal besteht. Die erhöhte Ereignisrate könnte somit nicht auf eine Plättchenübererregbarkeit zurückzuführen sein, sondern lediglich Ausdruck eines längeren Bedarfs an dualer antithrombozytärer Behandlung.

Diese Theorie stützt unter anderem eine dänische Kohortenstudie, bei der die Ereignisrate von Tod und Myokardinfarkt bei Patienten nach ACS und 12 Monaten Clopidogrel-Therapie nach Absetzen von Clopidogrel untersucht wurde. Dabei wurden zwei Gruppen unterschieden, Patienten mit PCI und Stent-Implantation und Patienten, die konservativ mit Clopidogrel behandelt wurden. Dabei zeigten sich erhöhte Ereignisraten in der ersten 90 Tagen nur bei der Gruppe der Patienten nach Stent-Implantation. Die Gruppe ohne Stent zeigte kein erhöhtes Risiko in den ersten 90 Tagen nach dem Absetzen im Vergleich mit den darauf folgenden 90 Tagen.(Charlot et al., 2012) Die neue Generation der Medikamenten-beschichteten Stents hat das Problem der verzögerten arteriellen Heilung deutlich reduziert. Mittlerweile ist auch die verbesserte klinische Sicherheit im Vergleich zu ihren Vorgängern gezeigt worden.(Tada et al., 2013)

Der Effekt des Absetzens von Clopidogrel auf die Thrombozytenfunktion ist vielfach untersucht worden. Dabei wird kontrovers diskutiert, ob das Absetzen von Clopidogrel ein Rebound-Phänomen der Thrombozyten auslöst.

Das Absetzen von Clopidogrel führt zweifellos zu einer Zunahme der Thrombozytenfunktion. Theoretisch würde es so lediglich zu einem Anstieg der Thrombozytenaktivität bis zu einem Level wie vor der Behandlung kommen (Baseline). Andererseits könnte die Thrombozytenfunktion auch das Niveau vor Beginn der Medikation übersteigen oder temporär sehr hohe Aggregationswerte erreichen, ein sogenanntes Rebound-Phänomen.

Mehrere Studien versuchen, das Verhalten der Thrombozyten nach der Beendigung der Erhaltungstherapie mit Clopidogrel zu beschreiben und die Frage zu beantworten, ob es tatsächlich zu einem Rebound Phänomen in der Plättchenfunktion kommt. Fünf nicht-verblindete Studien mit Patientenzahlen von 25-136 Probanden fanden eine transiente Erhöhung der Thrombozytenaggregation 1-6 Wochen nach Beendigung der Clopidogrel-Therapie.(Magd et al., 2010, Magd et al., 2009, Diehl et al., 2011, Mylotte et al., 2011, Lordkipanidze et al., 2009) Für zwei der Studien sind allerdings nur Abstracts verfügbar.(Magd et al., 2009, Lordkipanidze et al., 2009)

Bei vier der fünf Studien wurde zur Bestimmung der Plättchenfunktion eine Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA) durchgeführt.(Magd et al., 2010, Magd et al., 2009, Mylotte et al., 2011, Lordkipanidze et al., 2009) Eine Studie verwendete die Impedanzaggregometrie („multiplate electrode aggregometrie“ MEA).(Diehl et al., 2011) In beiden Messmethoden wird Adenosindiphosphat als Agonist verwendet. In Diehl et al wird zusätzlich zu ADP Thrombin-Rezeptor aktivierendes Peptid (TRAP) verwendet.(Diehl et al., 2011) In der Arbeit von Mylotte et al wird eine modifizierte Form der LTA genutzt.(Peace et al., 2009) Neben ADP wurden TRAP, Epinephrin, Kollagen und Arachidonsäure als Agonisten verwendet.(Peace et al., 2009)

Grundsätzlich ist zu beachten, dass der Baselinewert der Plättchenfunktion schwer zu bestimmen ist. Um einen Baseline-Wert zu generieren, bestimmten zwei der Studien die Thrombozytenfunktion vor PCI und somit vor Gabe von Clopidogrel.(Magd et al., 2009, Magd et al., 2010) Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass sich die meisten der eingeschlossenen Patienten in der akuten Phase eines Myokardinfarktes mit entsprechender Thrombozytenaktivierung

befanden.(Cetin et al., 2014) Die anderen drei Studien zogen als Baseline-Wert Kontrollgruppen von Patienten mit stabiler, koronarer Herzerkrankung unter ASS Therapie heran.(Diehl et al., 2011, Mylotte et al., 2011, Lordkipanidze et al., 2009)

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen eines möglichen Rebound Phänomens nach Beenden der Clopidogrel-Therapie sind diskutiert worden. (Baurand et al., 2000, Lordkipanidze and Harrison, 2011, Sambu et al., 2011)

Baurand et al beschreiben zum Beispiel die Hochregulation des ADP-Rezeptors und die Sensibilisierung des ADP-Rezeptors über verstärkte intrathrombozytäre Signalweitergabe.(Baurand et al., 2000)

Clopidogrel hat jedoch nicht nur Einfluss auf den ADP-Rezeptor. Auch die Wirkung von Clopidogrel auf andere Signalwege – neben dem der Thrombozytenhemmung – könnte eine Erklärung für die vermehrten Vorfälle thrombotischer Ereignisse nach dem Absetzen von Clopidogrel geben (Lordkipanidze and Harrison, 2011):

Ein Ansteigen inflammatorischer Marker (CD40L, P-Selektin)(Angiolillo et al., 2006, Wykrzykowska et al., 2009, Sambu et al., 2011), ein erhöhtes Auftreten unreifer Thrombozytenvorstufen und eine Verstärkung des Arachidonsäure-induzierten Reaktionsweges werden dabei untersucht.(Sambu et al., 2011)

In der randomisierten, doppel-blinden ISAR-REBOUND Studie wurde der Effekt des Ausschleichens gegenüber dem abrupten Absetzen einer Clopidogrel-Erhaltungstherapie auf die Thrombozytenfunktion bei 64 Patienten mit DES untersucht.(Sibbing et al., 2010) In dieser Studie wurden dieselben Tabletten-Schemata wie in der ISAR-CAUTION Studie verwendet. Es wurde bei Randomisierung, sowie wöchentlich ab der 2. Woche bis zur 8. Woche nach Absetzen von Clopidogrel die Thrombozytenaggregation gemessen (LTA, MEA). Der Verlauf der Thrombozytenregeneration konnte keinen Beweis für ein Rebound-Phänomen der thrombozytären Antwort geben, zudem ergab sich kein Unterschied bei den gemessenen Höchstwerten für die Thrombozytenaggregation beider Studiengruppen.(Sibbing et al., 2010)

Andere Studien zur Plättchenfunktion ergaben ähnliche Ergebnisse und fanden keinen Anstieg der Thrombozytenaggregation nach Clopidogrel-Beendigung.(Djukanovic et al., 2011, Yedidya et al., 2012) Bei einer kürzlich durchgeführten Studie an 15 gesunden Probanden fand sich ebenso keine überschießende Thrombozytenantwort nach einer Kurzzeit-Einnahme von Clopidogrel über 2 Wochen.(Frelinger et al., 2010)

Die ISAR-CAUTION und die ISAR-REBOUND Studie (Sibbing et al., 2010) können als komplementär eingestuft werden, da sie beide kein Rebound-Phänomen in Bezug auf klinische Ereignisse und Thrombozytenfunktion gezeigt haben.

Es wurden auch andere Strategien zur Vermeidung von thrombotischen Ereignissen nach Beendigung der Clopidogrel-Therapie vorgeschlagen wie zum Beispiel das zeitweise Erhöhen der ASS-Dosis aufgrund des möglichen Einflusses von Clopidogrel auf die Arachidonsäure-induzierte Thrombozyteninhibition.(Angiolillo et al., 2006) Dennoch wurde der klinische Wert dieser Theorie niemals untersucht.

Graduelles Ausschleichen der Clopidogrel-Therapie mit dem in dieser Studie verwendeten Schema scheint wegen seiner Einfachheit und geringer Kosten attraktiv. Jedoch war das Ausschleichen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie nicht mit einem besseren klinischen Verlauf assoziiert. Die drei Patienten mit kardial bedingtem Tod waren der Gruppe des Ausschleichens der Clopidogrel-Erhaltungstherapie zugeordnet.

Limitationen

Wegen langsamen Einschussraten wurde ISAR-CAUTION vorzeitig beendet. Zudem waren die Ereignisraten geringer als erwartet. Deswegen ist die Studie nicht geeignet, den Einfluss des Ausschleichens von Clopidogrel auf den primären Endpunkt und insbesondere das Auftreten von seltenen Ereignissen wie der Stent-Thrombose ausreichend zu beurteilen. Die aufgeführten Probleme machten es zudem unmöglich Subgruppenanalysen durchzuführen. Geringe Ereignisraten wurden zuletzt in mehreren großen aktuellen Studien bezüglich PCI beobachtet.(Trenk et al., 2012) Obwohl geringe Ereignisraten eine sehr große Probandengruppe benötigen, um signifikante Unterschiede zu beobachten, spiegeln sie doch die hohe Sicherheit der derzeitigen interventionellen Kardiologie wider. Eine Rekalkulation der Fallzahl mit der tatsächlich beobachteten Eventrate hätte den Einschluss von mehr als 11.000 Patienten erfordert. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass eine ähnliche randomisierte, doppel-blinde Studie jemals angefangen werden wird.

Inzwischen wird der irreversible ADP-Rezeptorantagonist Prasugrel und der reversible ADP-Rezeptorantagonist Ticagrelor anstatt Clopidogrel bei Patienten nach ACS wegen ihrer besseren Wirksamkeit empfohlen.(Wiviott et al., 2007, Wallentin et al., 2009) Der Effekt des Ausschleichens von Prasugrel oder Ticagrelor auf den klinischen Verlauf wurde noch nicht ausreichend untersucht. Eine kleine retrospektive Studie an männlichen, gesunden Probanden (n=23) konnte kein Rebound-Phänomen der Thrombozytenaktivität nach 7 tägiger Einnahme des irreversiblen ADP-Rezeptorantagonisten Prasugrel beobachten. Ein signifikanter Anstieg wurde als eine Erhöhung der Thrombozytenaktivitätsmarker über 20% der Baseline-Werte definiert.(Jakubowski et al., 2011)

6. Zusammenfassung

In der ISAR-CAUTION Studie, welche das Ausschleichen der Clopidogrel-Erhaltungstherapie nach DES-Implantation mit dem abrupten Absetzen vergleicht, war das Ausschleichen dem konventionellen, abrupten Absetzen nicht überlegen bezüglich des kombinierten primären Endpunktes. Dennoch müssen bei der Interpretation der Daten das vorzeitige Ende der Studie und die niedrigen Ereignisraten berücksichtigt werden.

7. Literaturverzeichnis

- Abizaid, A. & Costa, J. R. 2010. New Drug-Eluting Stents: An Overview on Biodegradable and Polymer-Free Next-Generation Stent Systems. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 3, 384-393.
- Ahmad, S. 1995. Safe discontinuation of antihypertensive therapy. *Arch Fam Med*, 4, 755.
- Airoldi, F., Colombo, A., Morici, N., Latib, A., Cosgrave, J., Buellesfeld, L., Bonizzoni, E., Carlino, M., Gerckens, U., Godino, C., Melzi, G., Michev, I., Montorfano, M., Sangiorgi, G. M., Qasim, A., Chieffo, A., Briguori, C. & Grube, E. 2007. Incidence and Predictors of Drug-Eluting Stent Thrombosis During and After Discontinuation of Thienopyridine Treatment. *Circulation*, 116, 745-754.
- Akin, I., Nienaber, C. A., Richardt, G., Tolg, R., Hochadel, M., Schneider, S., Senges, J., Tebbe, U., Zeymer, U., Sabin, G., Kuck, K. H. & Bergmann, M. W. 2014. Risk factors for clinical events at 1-year follow-up after drug-eluting stent implantation: results from the prospective multicenter German DES.DE registry. *Clin Res Cardiol*, 103, 363-72.
- Andersson, C., Shilane, D., Go, A. S., Chang, T. I., Kazi, D., Solomon, M. D., Boothroyd, D. B. & Hlatky, M. A. 2014. beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 64, 247-52.
- Angiolillo, D. J., Fernandez-Ortiz, A., Bernardo, E., Ramirez, C., Sabate, M., Jimenez-Quevedo, P., Hernandez, R., Moreno, R., Escaned, J., Alfonso, F., Banuelos, C., Costa, M. A., Bass, T. A. & Macaya, C. 2006. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes*, 55, 780-4.
- Angiolillo, D. J., Sabate, M., Fernandez-Ortiz, A. & Macaya, C. 2003. Acute stent thrombosis after early withdrawal of platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: potential rebound prothrombotic effect? *Catheter Cardiovasc Interv*, 58, 481-4.
- Axel, D., 1st, 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. *Circulation*, 96, 636-645.
- Badimon, L. & Vilahur, G. 2014. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*, 276, 618-32.
- Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., Emberson, J., Godwin, J., Peto, R., Buring, J., Hennekens, C., Kearney, P., Meade, T., Patrono, C., Roncaglioni, M. C. & Zanchetti, A. 2009. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 373, 1849-60.
- Baigent, C., Sudlow, C., Collins, R. & Peto, R. 2002. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 324, 71-86.
- Bangalore, S., Bhatt, D. L., Steg, P. G., Weber, M. A., Boden, W. E., Hamm, C. W., Montalescot, G., Hsu, A., Fox, K. A. & Lincoff, A. M. 2014. beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction:

- post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 7, 872-81.
- Baurand, A., Eckly, A., Bari, N., Leon, C., Hechler, B., Cazenave, J. P. & Gachet, C. 2000. Desensitization of the platelet aggregation response to ADP: differential down-regulation of the P2Y1 and P2cyc receptors. *Thromb Haemost*, 84, 484-91.
- Beck, C. S. 1943. Principles underlying the operative approach to the treatment of myocardial ischemia. *Ann Surg*, 118, 788-806.
- Benedetto, U., Raja, S. G., Albanese, A., Amrani, M., Biondi-Zoccai, G. & Frati, G. 2015. Searching for the second best graft for coronary artery bypass surgery: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg*, 47, 59-65.
- 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. *Circulation*, 98, 1597-603.
- Bertrand, M. E., Rupprecht, H. J., Urban, P. & Gershlick, A. H. 2000. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*, 102, 624-9.
- Beyder, A., Strege, P. R., Reyes, S., Bernard, C. E., Terzic, A., Makielski, J., Ackerman, M. J. & Farrugia, G. 2012. Ranolazine decreases mechanosensitivity of the voltage-gated sodium ion channel Na(v)1.5: a novel mechanism of drug action. *Circulation*, 125, 2698-706.
- Bhargava, B., Karthikeyan, G., Abizaid, A. S. & Mehran, R. 2003. New approaches to preventing restenosis. *Bmj*, 327, 274-9.
- Bonello, L., Tantry, U. S., Marcucci, R., Blindt, R., Angiolillo, D. J., Becker, R., Bhatt, D. L., Cattaneo, M., Collet, J. P., Cuisset, T., Gachet, C., Montalescot, G., Jennings, L. K., Kereiakes, D., Sibbing, D., Trenk, D., Van Werkum, J. W., Paganelli, F., Price, M. J., Waksman, R. & Gurbel, P. A. 2010. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*, 56, 919-33.
- Bowry, A. D., Brookhart, M. A. & Choudhry, N. K. 2008. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol*, 101, 960-6.
- Bundesärztekammer (BÄK), K. r. B. K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Kurzfassung. 2. Auflage. Version 1. 2013. Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>; [cited: 01.04.2014; DOI: 10.6101/AZQ/000153.
- Buxton, B. F. & Galvin, S. D. 2013. The history of arterial revascularization: from Kolesov to Tector and beyond. *Ann Cardiothorac Surg*, 2, 419-26.
- Cao, C., Manganas, C., Horton, M., Bannon, P., Munkholm-Larsen, S., Ang, S. C. & Yan, T. D. 2013. Angiographic outcomes of radial artery versus saphenous

- vein in coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 146, 255-61.
- Carrel, A. 1910. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Ann Surg*, 52, 83-95.
- Cetin, M., Bakirci, E. M., Baysal, E., Tasolar, H., Balli, M., Cakici, M., Abus, S., Akturk, E. & Ozgul, S. 2014. Increased platelet distribution width is associated with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombolysis failure. *Angiology*, 65, 737-43.
- Charlot, M., Nielsen, L. H., Lindhardsen, J., Ahlehoff, O., Olsen, A. M., Hansen, M. L., Hansen, P. R., Madsen, J. K., Kober, L., Gislason, G. H. & Torp-Pedersen, C. 2012. Clopidogrel discontinuation after myocardial infarction and risk of thrombosis: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*, 33, 2527-34.
- Chatterjee, S., Chaudhuri, D., Vedanthan, R., Fuster, V., Ibanez, B., Bangalore, S. & Mukherjee, D. 2013. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome--a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*, 168, 915-21.
- Cheng, T. O. 2003. First Selective Coronary Arteriogram. *Circulation*, 107, e42.
- Choo, E. H., Chang, K., Ahn, Y., Jeon, D. S., Lee, J. M., Kim, D. B., Her, S. H., Park, C. S., Kim, H. Y., Yoo, K. D., Jeong, M. H. & Seung, K. B. 2014. Benefit of beta-blocker treatment for patients with acute myocardial infarction and preserved systolic function after percutaneous coronary intervention. *Heart*, 100, 492-9.
- Collet, J. P., Hulot, J. S., Pena, A., Villard, E., Esteve, J. B., Silvain, J., Payot, L., Brugier, D., Cayla, G., Beygui, F., Bensimon, G., Funck-Brentano, C. & Montalescot, G. 2009. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*, 373, 309-17.
- Collins, R., Peto, R., Bagnat, C., Sandercock, P., Dunbabin, D. & Warlow, C. 1994. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 308, 81-106.
- Cox, J. L. & Gotlieb, A. I. 1986. Restenosis following percutaneous transluminal angioplasty: clinical, physiologic and pathological features. *CMAJ*.
- Cundiff, D. K. 2008. Benefit of clopidogrel for acute coronary syndrome and percutaneous coronary interventions in doubt due to rebound adverse events. *Am J Cardiol*, 102, 248.
- Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., van Es, G. A., Steg, P. G., Morel, M. A., Mauri, L., Vranckx, P., McFadden, E., Lansky, A., Hamon, M., Krucoff, M. W. & Serruys, P. W. 2007. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 115, 2344-51.
- Daemen, J., Wenaweser, P., Tsuchida, K., Abrecht, L., Vaina, S., Morger, C., Kukreja, N., Jüni, P., Sianos, G., Hellige, G., van Domburg, R. T., Hess, O. M., Boersma, E., Meier, B., Windecker, S. & Serruys, P. W. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *The Lancet*, 369, 667-678.
- de Jaegere, P. P., Hermans, W. R., Rensing, B. J., Strauss, B. H., de Feyter, P. J. & Serruys, P. W. 1993. Matching based on quantitative coronary

- angiography as a surrogate for randomized studies: comparison between stent implantation and balloon angioplasty of native coronary artery lesions. *Am Heart J*, 125, 310-9.
- Dibra, A., Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., Schühlen, H., von Beckerath, N., Ulm, K., Wessely, R., Dirschinger, J. & Schömig, A. 2005. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*, 353, 663-70.
- Diehl, P., Halscheid, C., Olivier, C., Helbing, T., Bode, C. & Moser, M. 2011. Discontinuation of long term clopidogrel therapy induces platelet rebound hyperaggregability between 2 and 6 weeks post cessation. *Clin Res Cardiol*, 100, 765-71.
- Djukanovic, N., Todorovic, Z., Obradovic, S., Zamaklar-Trifunovic, D., Njegomirovic, S., Milic, N. M., Prostran, M. & Ostojic, M. 2011. Abrupt cessation of one-year clopidogrel treatment is not associated with thrombotic events. *J Pharmacol Sci*, 117, 12-8.
- Dobesh, P. P. 2009. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y12 inhibitor. *Pharmacotherapy*, 29, 1089-102.
- Dorros, G., Cowley, M. J., Simpson, J., Bentivoglio, L. G., Block, P. C., Bourassa, M., Detre, K., Gosselin, A. J., Gruntzig, A. R., Kelsey, S. F., Kent, K. M., Mock, M. B., Mullin, S. M., Myler, R. K., Passamani, E. R., Stertz, S. H. & Williams, D. O. 1983. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry. *Circulation*, 67, 723-30.
- Drachman, D. E., Edelman, E. R., Seifert, P., Groothuis, A. R., Bornstein, D. A., Kamath, K. R., Palasis, M., Yang, D., Nott, S. H. & Rogers, C. 2000. Neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: change in composition and arrest of growth over six months. *J Am Coll Cardiol*, 36, 2325-32.
- Falk, E., Nakano, M., Bentzon, J. F., Finn, A. V. & Virmani, R. 2013. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*, 34, 719-28.
- Falsoleiman, H., Fatehi, G. H., Dehghani, M., Shakeri, M. T., Bayani, B., Ahmadi, M. & Rohani, A. 2012. Clinical outcome, and survival between primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis in patients older than 60 years with acute myocardial infarction. *Heart Views*, 13, 129-31.
- Fang, Y., DeBunne, M., Vercauteren, M., Brakenhielm, E., Richard, V., Lallemand, F., Henry, J. P., Mulder, P. & Thuillez, C. 2012. Heart rate reduction induced by the if current inhibitor ivabradine improves diastolic function and attenuates cardiac tissue hypoxia. *J Cardiovasc Pharmacol*, 59, 260-7.
- Ferrari, E., Benhamou, M., Cerboni, P. & Marcel, B. 2005. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 45, 456-9.
- Finn, A. V., Joner, M., Nakazawa, G., Kolodgie, F., Newell, J., John, M. C., Gold, H. K. & Virmani, R. 2007. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*, 115, 2435-41.
- 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., Cleman, M., Heuser, R., Almond, D., Teirstein, P. S., Fish, R. D., Colombo, A., Brinker, J., Moses, J., Shakhovich, A., Hirshfeld, J., Bailey, S., Ellis, S., Rake, R. & Goldberg, S. 1994. A randomized

- comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 331, 496-501.
- Frelinger, A. L., 3rd, Barnard, M. R., Fox, M. L. & Michelson, A. D. 2010. The Platelet Activity After Clopidogrel Termination (PACT) study. *Circ Cardiovasc Interv*, 3, 442-9.
- Gallo, R., Padurean, A., Jayaraman, T., Marx, S., Roque, M., Adelman, S., Chesebro, J., Fallon, J., Fuster, V., Marks, A. & Badimon, J. J. 1999. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation*, 99, 2164-70.
- Garabedian, T. & Alam, S. 2013. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc Diagn Ther*, 3, 23-37.
- Garg, A., Brodie, B. R., Stuckey, T. D., Garberich, R. F., Tobbia, P., Hansen, C., Kissling, G., Kadakia, H., Lips, D. & Henry, T. D. 2014. New generation drug-eluting stents for ST-elevation myocardial infarction: a new paradigm for safety. *Catheter Cardiovasc Interv*, 84, 955-62.
- Godfraind, T. 2014. Calcium Channel Blockers in Cardiovascular Pharmacotherapy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 19, 501-515.
- Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. & Busch, M. A. 2013. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40–79 years in Germany. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56, 650-655.
- Gross, L., Blum, L. & Silverman, G. 1937. Experimental attempts to increase the blood supply to the dog's heart by means of coronary sinus occlusion. *J Exp Med*, 65, 91-108.
- Grube, E., Silber, S., Hauptmann, K. E., Mueller, R., Buellesfeld, L., Gerckens, U. & Russell, M. E. 2003. TAXUS I: Six- and Twelve-Month Results From a Randomized, Double-Blind Trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions. *Circulation*, 107, 38-42.
- Grüntzig, A. R., King, S. B., 3rd, Schlumpf, M. & Siegenthaler, W. 1987. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. *N Engl J Med*, 316, 1127-32.
- Grüntzig, A. R., Senning, Å. & Siegenthaler, W. E. 1979. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 301, 61-68.
- Guida, P., Mastro, F., Scrascia, G., Whitlock, R. & Paparella, D. 2014. Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: a meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148, 3049-57.e1.
- Gurbel, P. A., Bliden, K. P., Hayes, K. M., Yoho, J. A., Herzog, W. R. & Tantry, U. S. 2005. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*, 45, 1392-6.
- Haasenritter, J., Stanze, D., Widera, G., Wilimzig, C., Abu Hani, M., Sonnichsen, A. C., Bosner, S., Rochon, J. & Donner-Banzhoff, N. 2012. Does the patient with chest pain have a coronary heart disease? Diagnostic value of single symptoms and signs--a meta-analysis. *Croat Med J*, 53, 432-41.

- Hamm, C. W., Bassand, J. P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., Gielen, S., Huber, K., Ohman, M., Petrie, M. C., Sonntag, F., Uva, M. S., Storey, R. F., Wijns, W., Zahger, D. & Guidelines, E. S. C. C. f. P. 2011. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 32, 2999-3054.
- Hamm, C. W. & Braunwald, E. 2000. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*, 102, 118-22.
- Hanai, Y., Mita, M., Hishinuma, S. & Shoji, M. 2010. Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of beta-blockers, nitrates and calcium antagonists. *Yakugaku Zasshi*, 130, 1549-63.
- Hasegawa, M., Sugidachi, A., Ogawa, T., Isobe, T., Jakubowski, J. A. & Asai, F. 2005. Stereoselective inhibition of human platelet aggregation by R-138727, the active metabolite of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel P2Y₁₂ receptor inhibitor. *Thromb Haemost*, 94, 593-8.
- Herdeg, C., Oberhoff, M., Baumbach, A., Blattner, A., Axel, D. I., Schroder, S., Heinle, H. & Karsch, K. R. 2000. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol*, 35, 1969-76.
- Ho, P., Peterson, E. D., Wang, L., Magid, D. J., Fihn, S. D., Larsen, G. C., Jesse, R. A. & Rumsfeld, J. S. 2008a. INcidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*, 299, 532-539.
- Ho, P. M., Peterson, E. D., Wang, L., Magid, D. J., Fihn, S. D., Larsen, G. C., Jesse, R. A. & Rumsfeld, J. S. 2008b. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *Jama*, 299, 532-9.
- Ho, P. M., Tsai, T. T., Wang, T. Y., Shetterly, S. M., Clarke, C. L., Go, A. S., Sedrakyan, A., Rumsfeld, J. S., Peterson, E. D. & Magid, D. J. 2010. Adverse events after stopping clopidogrel in post-acute coronary syndrome patients: Insights from a large integrated healthcare delivery system. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 3, 303-8.
- Holmes, D. R., Jr., Holubkov, R., Vlietstra, R. E., Kelsey, S. F., Reeder, G. S., Dorros, G., Williams, D. O., Cowley, M. J., Faxon, D. P., Kent, K. M., Bentivoglio, L. G. & Detre, K. 1988. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol*, 12, 1149-55.
- Hulot, J. S., Collet, J. P., Silvain, J., Pena, A., Bellemain-Appaix, A., Barthelemy, O., Cayla, G., Beygui, F. & Montalescot, G. 2010. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 56, 134-43.
- Iakovou, I., Schmidt, T., Bonizzoni, E., Ge, L., Sangiorgi, G. M., Stankovic, G., Airoldi, F., Chieffo, A., Montorfano, M., Carlino, M., Michev, I., Corvaja, N., Briguori,

- C., Gerckens, U., Grube, E. & Colombo, A. 2005. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*, 293, 2126-30.
- Jakubowski, J. A., Li, Y. G., Payne, C. D., Small, D. S. & Winters, K. J. 2011. Absence of "rebound" platelet hyperreactivity following cessation of prasugrel. *Thromb Haemost*, 106, 174-6.
- Jansen, W., Eggeling, T., Meyer, L., Tauchert, M. & Hilger, H. H. 1987. Acute and chronic effects of molsidomine on pulmonary artery pressure and work capacity in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J*, 8, 870-7.
- Jernberg, T., Payne, C. D., Winters, K. J., Darstein, C., Brandt, J. T., Jakubowski, J. A., Naganuma, H., Siegbahn, A. & Wallentin, L. 2006. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 27, 1166-73.
- 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. *J Am Coll Cardiol*, 48, 193-202.
- Jones, D. S. 2015. The Puzzle of Positive Results — Myocardial Revascularization. *New England Journal of Medicine*, 372, 501-503.
- Jones, R. H., Kesler, K., Phillips, H. R., 3rd, Mark, D. B., Smith, P. K., Nelson, C. L., Newman, M. F., Reves, J. G., Anderson, R. W. & Califf, R. M. 1996. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 111, 1013-25.
- Jones, W. B., Riley, C. P., Reeves, T. J., Sheffield, L. T. & Turner, M. E. 1972. Natural history of coronary artery disease. *Bull N Y Acad Med*, 48, 1109-25.
- Kadel, C., Vallbracht, C., Buss, F., Kober, G. & Kaltenbach, M. 1992. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Am Heart J*, 124, 1159-69.
- Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., Kaiser, C., Valgimigli, M., Kelbaek, H., Menichelli, M., Sabate, M., Suttorp, M. J., Baumgart, D., Seyfarth, M., Pfisterer, M. E. & Schomig, A. 2007. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 356, 1030-9.
- Katritsis, D. G. & Ioannidis, J. P. A. 2005. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*, 111, 2906-12.
- Keeley, E. C., Boura, J. A. & Grines, C. L. 2003. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 361, 13-20.
- Keeley, E. C. & Grines, C. L. 2005. Should patients with acute myocardial infarction be transferred to a tertiary center for primary angioplasty or receive it at qualified hospitals in the community? The case for emergency transfer for primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 112, 3520-32; discussion 3533.
- Kerner, W. & Bruckel, J. 2014. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122, 384-6.

- Kesselheim, A. S., Xu, S. & Avorn, J. 2014. Clinicians' contributions to the development of coronary artery stents: a qualitative study of transformative device innovation. *PLoS One*, 9, e88664.
- Khera, S., Kolte, D. & Aronow, W. S. 2014. Use of ranolazine in patients with stable angina pectoris. *Cardiology*, 128, 251-8.
- King, S. B., 3rd, Lembo, N. J., Weintraub, W. S., Kosinski, A. S., Barnhart, H. X., Kutner, M. H., Alazraki, N. P., Guyton, R. A. & Zhao, X. Q. 1994. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med*, 331, 1044-50.
- King, S. B., 3rd & Schlumpf, M. 1993. Ten-year completed follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *J Am Coll Cardiol*, 22, 353-60.
- Leimgruber, P. P., Roubin, G. S., Hollman, J., Cotsonis, G. A., Meier, B., Douglas, J. S., King, S. B., 3rd & Gruentzig, A. R. 1986. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation*, 73, 710-7.
- 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. *N Engl J Med*, 339, 1665-71.
- Libby P, T. P. 2005. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*, 111:3481-3488.
- Ling, H., Packard, K. A., Burns, T. L. & Hilleman, D. E. 2013. Impact of ranolazine on clinical outcomes and healthcare resource utilization in patients with refractory angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs*, 13, 407-12.
- Lordkipanidze, M., Diodati, J. G., Schampaert, E., Palisaitis, D. A., Sia, E. & Pharand, C. 2009. Effect of Clopidogrel Discontinuation on Platelet Function. *Circulation*, 120: S1032 (abstract).
- Lordkipanidze, M. & Harrison, P. 2011. Beware of being caught on the rebound. *J Thromb Haemost*, 9, 21-3.
- Magd, A. K. A., Elsayy, E., Ramzy, A., Jr., Ragy, H. & Okasha, N. 2009. Is There a Platelet Rebound Effect to Stopping Clopidogrel? *Am J Cardiol*, 104:173D (abstract).
- Magd, A. K. A., Osman, M., Ramzy, A., Jr., Sawasamy, M., Tamam, K., Ragy, H., Kabeel, H. & Sobhy, M. 2010. Does gradual tapering of clopidogrel ameliorate the potential for rebound enhanced platelet aggregation post sudden discontinuation? *Am Coll Cardiol*, 56: B2 (abstract TCT-8).
- Marx, S. O., Jayaraman, T., Go, L. O. & Marks, A. R. 1995. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 76, 412-7.
- 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. *N Engl J Med*, 356, 1020-9.
- Mauri, L., Kereiakes, D. J., Yeh, R. W., Driscoll-Shempp, P., Cutlip, D. E., Steg, P. G., Normand, S. L., Braunwald, E., Wiviott, S. D., Cohen, D. J., Holmes, D. R., Jr., Krucoff, M. W., Hermiller, J., Dauerman, H. L., Simon, D. I., Kandzari, D. E., Garratt, K. N., Lee, D. P., Pow, T. K., Ver Lee, P., Rinaldi, M. J., Massaro, J. M.

- & Investigators, D. S. 2014. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 371, 2155-66.
- Mehilli, J., Dibra, A., Kastrati, A., Pache, J., Dirschinger, J. & Schomig, A. 2006. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J*, 27, 260-6.
- Mehran, R., Rao, S. V., Bhatt, D. L., Gibson, C. M., Caixeta, A., Eikelboom, J., Kaul, S., Wiviott, S. D., Menon, V., Nikolsky, E., Serebruany, V., Valgimigli, M., Vranckx, P., Taggart, D., Sabik, J. F., Cutlip, D. E., Krucoff, M. W., Ohman, E. M., Steg, P. G. & White, H. 2011. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123, 2736-47.
- Mehta, S. R., Yusuf, S., Peters, R. J. G., Bertrand, M. E., Lewis, B. S., Natarajan, M. K., Malmberg, K., Rupprecht, H. J., Zhao, F., Chrolavicius, S., Copland, I. & Fox, K. A. A. 2001. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 358, 527-33.
- Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, A., Simes, J., Barnes, E. H., Voysey, M., Gray, A., Collins, R. & Baigent, C. 2012. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380, 581-90.
- Mintz, G. S., Popma, J. J., Pichard, A. D., Kent, K. M., Satler, L. F., Wong, C., Hong, M. K., Kovach, J. A. & Leon, M. B. 1996. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 94, 35-43.
- Mock, M. B., Ringqvist, I., Fisher, L. D., Davis, K. B., Chaitman, B. R., Kouchoukos, N. T., Kaiser, G. C., Alderman, E., Ryan, T. J., Russell, R. O., Mullin, S., Fray, D. & Killip, T. 1982. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation*, 66, 562-8.
- 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., Achenbach, S., 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., Knuuti, J., Valgimigli, M., Bueno, H., Claeys, M. J., Donner-Banzhoff, N., Erol, C., Frank, H., Funck-Brentano, C., Gaemperli, O., Gonzalez-Juanatey, J. R., Hämilos, M., Hasdai, D., Husted, S., James, S. K., Kervinen, K., Kolh, P., Kristensen, S. D., Lancellotti, P., Maggioni, A. P., Piepoli, M. F., Pries, A. R., Romeo, F., Rydén, L., Simoons, M. L., Sirnes, P. A., Steg, P. G., Timmis, A., Wijns, W., Windecker, S., Yildirir, A. & Zamorano, J. L. 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*, 34, 2949-3003.
- Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F. & Falotico,

- R. 2002. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 346, 1773-80.
- Moussa, I., Oetgen, M., Roubin, G., Colombo, A., Wang, X., Iyer, S., Maida, R., Collins, M., Kreps, E. & Moses, J. W. 1999. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation*, 99, 2364-6.
- Müller-Werdan, U., Stöckl, G., Ebelt, H., Nuding, S., Höpfner, F. & Werdan, K. 2014. Ivabradine in combination with beta-blocker reduces symptoms and improves quality of life in elderly patients with stable angina pectoris: age-related results from the ADDITIONS study. *Exp Gerontol*, 59, 34-41.
- Mylotte, D., Peace, A. J., Tedesco, A. T., Mangiacapra, F., Dicker, P., Kenny, D. & Foley, D. P. 2011. Clopidogrel discontinuation and platelet reactivity following coronary stenting. *J Thromb Haemost*, 9, 24-32.
- O’Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Chung, M. K., de Lemos, J. A., Ettinger, S. M., Fang, J. C., Fesmire, F. M., Franklin, B. A., Granger, C. B., Krumholz, H. M., Linderbaum, J. A., Morrow, D. A., Newby, L. K., Ornato, J. P., Ou, N., Radford, M. J., Tamis-Holland, J. E., Tommaso, C. L., Tracy, C. M., Woo, Y. J. & Zhao, D. X. 2013. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127, e362-e425.
- Palmerini, T., Dangas, G., Mehran, R., Caixeta, A., Généreux, P., Fahy, M. P., Xu, K., Cristea, E., Lansky, A. J. & Stone, G. W. 2011. Predictors and Implications of Stent Thrombosis in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: The ACUITY Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 4, 577-584.
- Paparella, D., Guida, P., Di Eusanio, G., Caparrotti, S., Gregorini, R., Cassese, M., Fanelli, V., Speziale, G., Mazzei, V., Zaccaria, S., Schinosa Lde, L. & Fiore, T. 2014. Risk stratification for in-hospital mortality after cardiac surgery: external validation of EuroSCORE II in a prospective regional registry. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46, 840-8.
- Parekh, A. K., Galloway, J. M., Hong, Y. & Wright, J. S. 2013. Aspirin in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 368, 204-205.
- Park, S. J., Kang, S. J., Virmani, R., Nakano, M. & Ueda, Y. 2012. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol*, 59, 2051-7.
- Patrono, C., Ciabattini, G., Patrignani, P., Pugliese, F., Filabozzi, P., Catella, F., Davì, G. & Forni, L. 1985. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*, 72, 1177-84.
- Peace, A. J., Egan, K., Kavanagh, G. F., Tedesco, A. F., Foley, D. P., Dicker, P., Berndt, M. C. & Kenny, D. 2009. Reducing intra-individual variation in platelet aggregation: implications for platelet function testing. *J Thromb Haemost*, 7, 1941-3.
- Pfisterer, M., Brunner-La Rocca, H. P., Buser, P. T., Rickenbacher, P., Hunziker, P., Mueller, C., Jeger, R., Bader, F., Osswald, S. & Kaiser, C. 2006. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 48, 2584-91.

- Poon, M., Marx, S. O., Gallo, R., Badimon, J. J., Taubman, M. B. & Marks, A. R. 1996. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest*, 98, 2277-83.
- Price, M. J., Berger, P. B., Teirstein, P. S., Tanguay, J. F., Angiolillo, D. J., Spriggs, D., Puri, S., Robbins, M., Garratt, K. N., Bertrand, O. F., Stillabower, M. E., Aragon, J. R., Kandzari, D. E., Stinis, C. T., Lee, M. S., Manoukian, S. V., Cannon, C. P., Schork, N. J. & Topol, E. J. 2011. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 305, 1097-105.
- Roguin, A. 2011. Stent: The Man and Word Behind the Coronary Metal Prosthesis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 4, 206-209.
- Ruygrok, P. N., de Jaegere, P. T., van Domburg, R. T., van den Brand, M. J., Serruys, P. W. & de Feyter, P. J. 1996. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. *J Am Coll Cardiol*, 27, 1669-77.
- Ryan, T. J. 2002. The Coronary Angiogram and Its Seminal Contributions to Cardiovascular Medicine Over Five Decades. *Circulation*, 106, 752-756.
- Ryan, T. J., Bauman, W. B., Kennedy, J. W., Kereiakes, D. J., King, S. B., 3rd, McCallister, B. D., Smith, S. C., Jr. & Ullyot, D. J. 1993. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*, 88, 2987-3007.
- Ryan, T. J., Faxon, D. P., Gunnar, R. M., Kennedy, J. W., King, S. B., 3rd, D., L. F., L., P. K., Reeves, T. J., O., W. D., Winters W. L., J., Fisch, C., DeSanctis, R. W., Dodge, H. T., Reeves, T. J. & Weinberg, S. L. 1988. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol*, 12, 529-45.
- Sabik, J. F., 3rd, Lytle, B. W., Blackstone, E. H., Houghtaling, P. L. & Cosgrove, D. M. 2005. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg*, 79, 544-51; discussion 544-51.
- Sambu, N., Warner, T. & Curzen, N. 2011. Clopidogrel withdrawal: is there a "rebound" phenomenon? *Thromb Haemost*, 105, 211-20.
- Sarno, G., Lagerqvist, B., Nilsson, J., Frobert, O., Hambraeus, K., Varenhorst, C., Jensen, U. J., Tödt, T., Götberg, M. & James, S. K. 2014. Stent thrombosis in new-generation drug-eluting stents in patients with STEMI undergoing primary PCI: a report from SCAAR. *J Am Coll Cardiol*, 64, 16-24.
- Schömig, A., Kastrati, A., Dirschinger, J., Mehilli, J., Schricke, U., Pache, J., Martinoff, S., Neumann, F. J. & Schwaiger, M. 2000. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med*, 343, 385-91.

- Schömig, A., Kastrati, A., Elezi, S., Schühlen, H., Dirschinger, J., Dannegger, F., Wilhelm, M. & Ulm, K. 1997a. Bimodal distribution of angiographic measures of restenosis six months after coronary stent placement. *Circulation*, 96, 3880-7.
- 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. *N Engl J Med*, 334, 1084-9.
- Schömig, A., Neumann, F. J., Walter, H., Schühlen, H., Hadamitzky, M., Zitzmann-Roth, E. M., Dirschinger, J., Hausleiter, J., Blasini, R., Schmitt, C., Alt, E. & Kastrati, A. 1997b. Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction: comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to antiplatelet or anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol*, 29, 28-34.
- Schühlen, H., Hadamitzky, M., Walter, H., Ulm, K. & Schömig, A. 1997. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement: analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation*, 95, 2015-21.
- Schühlen, H., Kastrati, A., Pache, J., Dirschinger, J. & Schömig, A. 2001. Sustained benefit over four years from an initial combined antiplatelet regimen after coronary stent placement in the ISAR trial. *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen. Am J Cardiol*, 87, 397-400.
- Schulz-Schüpke, S., Byrne, R. A., Ten Berg, J. M., Neumann, F. J., Han, Y., Adriaenssens, T., Tölg, R., Seyfarth, M., Maeng, M., Zrenner, B., Jacobshagen, C., Mudra, H., von Hodenberg, E., Wöhrle, J., Angiolillo, D. J., von Merzljak, B., 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. *Eur Heart J*, 36, 1252-63.
- Schwartz, C. J., Valente, A. J., Sprague, E. A., Kelley, J. L. & Nerem, R. M. 1991. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol*, 14, 11-16.
- Secemsky, E. A., Matteau, A., Yeh, R. W., Steg, P. G., Camenzind, E., Wijns, W., McFadden, E. & Mauri, L. 2015. Comparison of Short- and Long-Term Cardiac Mortality in Early Versus Late Stent Thrombosis (from Pooled PROTECT Trials). *Am J Cardiol*, 115, 1678-84.
- Serebruany, V. L., Midei, M. G., Meilman, H., Malinin, A. I. & Lowry, D. R. 2006. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO Trial. *Int J Clin Pract*, 60, 863-6.
- Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P., Belardi, J., Sigwart, U., Colombo, A., Goy, J. J., van den Heuvel, P., Delcan, J. & Morel, M. A. 1994. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 331, 489-495.

- Sibbing, D., Stegherr, J., Braun, S., Mehilli, J., Schulz, S., Seyfarth, M., Kastrati, A., von Beckerath, N. & Schömig, A. 2010. A double-blind, randomized study on prevention and existence of a rebound phenomenon of platelets after cessation of clopidogrel treatment. *J Am Coll Cardiol*, 55, 558-65.
- Sibbing, D., Stegherr, J., Latz, W., Koch, W., Mehilli, J., Dörrler, K., Morath, T., Schömig, A., Kastrati, A. & von Beckerath, N. 2009. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 30, 916-22.
- Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F. & Kappenberger, L. 1987. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*, 316, 701-6.
- Simon, T., Verstuyft, C., Mary-Krause, M., Quteineh, L., Drouet, E., Meneveau, N., Steg, P. G., Ferrieres, J., Danchin, N. & Becquemont, L. 2009. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 360, 363-75.
- Sousa, J. E., Costa, M. A., Abizaid, A., Abizaid, A. S., Feres, F., Pinto, I. M. F., Seixas, A. C., Staico, R., Mattos, L. A., Sousa, A. G. M. R., Falotico, R., Jaeger, J., Popma, J. J. & Serruys, P. W. 2001. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*, 103, 192-5.
- Spencer, F. C., Yong, N. K. & Prachuabmoh, K. 1964. Internal mammary-coronary artery anastomoses performed during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg*, 5, 292-7.
- Statistisches Bundesamt Deutschland. 2014. *gestorbene nach ausgewählten Todesursachen* [Online]. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html>. Available: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html> [Accessed Jan 18. 2016].
- Steg, P. G., James, S. K., Atar, D., Badano, L. P., Blomstrom-Lundqvist, C., Borger, M. A., Di Mario, C., Dickstein, K., Ducrocq, G., Fernandez-Aviles, F., Gershlick, A. H., Giannuzzi, P., Halvorsen, S., Huber, K., Juni, P., Kastrati, A., Knuuti, J., Lenzen, M. J., Mahaffey, K. W., Valgimigli, M., van 't Hof, A., Widimsky, P. & Zahger, D. 2012. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 33, 2569-619.
- Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S., Kastrati, A., Morice, M. C., Schömig, A., Pfisterer, M. E., Stone, G. W., Leon, M. B., de Lezo, J. S., Goy, J. J., Park, S. J., Sabate, 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. & Juni, P. 2007. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 370, 937-48.
- Stone, G. W., Lansky, A. J., Pocock, S. J., Gersh, B. J., Dangas, G., Wong, S. C., Witzenbichler, B., Guagliumi, G., Peruga, J. Z., Brodie, B. R., Dudek, D., Möckel, M., Ochala, A., Kellock, A., Parise, H. & Mehran, R. 2009. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 360, 1946-59.

- Stone, G. W., Moses, J. W., Ellis, S. G., Schofer, J., Dawkins, K. D., Morice, M. C., Colombo, A., Schampaert, E., Grube, E., Kirtane, A. J., Cutlip, D. E., Fahy, M., Pocock, S. J., Mehran, R. & Leon, M. B. 2007. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 356, 998-1008.
- Stone, G. W., Rizvi, A., Newman, W., Mastali, K., Wang, J. C., Caputo, R., Doostzadeh, J., Cao, S., Simonton, C. A., Sudhir, K., Lansky, A. J., Cutlip, D. E. & Kereiakes, D. J. 2010. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 362, 1663-74.
- Stoney, W. S. 2009. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 119, 2844-53.
- Tada, T., Byrne, R. A., Simunovic, I., King, L. A., Cassese, S., Joner, M., Fusaro, M., Schneider, S., Schulz, S., Ibrahim, T., Ott, I., Massberg, S., Laugwitz, K. L. & Kastrati, A. 2013. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 6, 1267-74.
- Tamis-Holland, J. E. & O'Gara, P. 2014. Highlights From the 2013 ACCF/AHA Guidelines for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction and Beyond. *Clinical Cardiology*, 37, 252-259.
- Tardif, J. C., Ford, I., Tendera, M., Bourassa, M. G. & Fox, K. 2005. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *European Heart Journal*, 26, 2529-2536.
- Tardif, J. C., Ponikowski, P. & Kahan, T. 2013. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol*, 168, 789-94.
- Ten Berg, J. M., Gin, M. T., Ernst, S. M., Kelder, J. C., Suttorp, M. J., Mast, E. G., Bal, E. & Plokker, H. W. 1996. Ten-year follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty for proximal left anterior descending coronary artery stenosis in 351 patients. *J Am Coll Cardiol*, 28, 82-8.
- Theroux, P., Waters, D., Lam, J., Juneau, M. & McCans, J. 1992. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med*, 327, 141-5.
- Tousoulis, D., Androulakis, E., Kontogeorgou, A., Papageorgiou, N., Charakida, M., Siamas, K., Latsios, G., Siasos, G., Kampoli, A. M., Tourikis, P., Tsioufis, K. & Stefanadis, C. 2013. Insight to the pathophysiology of stable angina pectoris. *Curr Pharm Des*, 19, 1593-600.
- Tran, H. & Anand, S. S. 2004. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *Jama*, 292, 1867-74.
- Trenk, D., Stone, G. W., Gawaz, M., Kastrati, A., Angiolillo, D. J., Müller, U., Richardt, G., Jakubowski, J. A. & Neumann, F. J. 2012. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*, 59, 2159-64.

- Urban, P., Macaya, C., Rupprecht, H. J., Kiemeneij, F., Emanuelsson, H., Fontanelli, A., Pieper, M., Wesseling, T. & Sagnard, L. 1998. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*, 98, 2126-32.
- Valgimigli, M., Campo, G., Arcozzi, C., Malagutti, P., Carletti, R., Ferrari, F., Barbieri, D., Parrinello, G., Percoco, G. & Ferrari, R. 2007. Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol*, 50, 138-45.
- van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. A. & van Gijn, J. 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604-7.
- van Werkum, J. W., Heestermans, A. A., Zomer, A. C., Kelder, J. C., Suttorp, M. J., Rensing, B. J., Koolen, J. J., Brueren, B. R., Dambrink, J. H., Hautvast, R. W., Verheugt, F. W. & ten Berg, J. M. 2009. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1399-409.
- Vignali, L., Saia, F., Belotti, L. M. B., Solinas, E., Guastaroba, P., Rubboli, A., Manari, A., Mehran, R., Ardissino, D. & De Palma, R. 2015. New-generation drug-eluting stents reduce stent thrombosis and myocardial infarction: A propensity-score-adjusted analysis from the multicenter REAL registry (REgistro Regionale AngiopLastiche Dell'Emilia-Romagna). *Catheter Cardiovasc Interv*, 85, 797-806.
- Vineberg, A., Munro, D. D., Cohen, H. & Buller, W. 1955. Four years' clinical experience with internal mammary artery implantation in the treatment of human coronary artery insufficiency including additional experimental studies. *J Thorac Surg*, 29, 1-32; discussion, 32-6.
- von Beckerath, N., Kastrati, A., Wiecezorek, A., Pogatsa-Murray, G., Sibbing, D., Graf, I. & Schömig, A. 2007. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J*, 28, 1814-9.
- von Beckerath, N., Taubert, D., Pogatsa-Murray, G., Schömig, E., Kastrati, A. & Schömig, A. 2005. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*, 112, 2946-50.
- 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. 2009. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 361, 1045-57.
- Windecker, S., Hernandez-Antolin, R. A., Stefanini, G. G., Wijns, W. & Zamorano, J. L. 2014a. Management of ST-elevation myocardial infarction according to European and American guidelines. *EuroIntervention*, 10 Suppl T, T23-31.
- Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J. P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S. J., Juni, 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. & Authors/Task Force, m. 2014b. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 35, 2541-619.
- Windecker, S., Remondino, A., Eberli, F. R., Jüni, P., Raber, L., Wenaweser, P., Togni, M., Billinger, M., Tüller, D., Seiler, C., Roffi, M., Corti, R., Sütsch, G., Maier, W., Lüscher, T., Hess, O. M., Egger, M. & Meier, B. 2005. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 353, 653-62.
- Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Horvath, I., Keltai, M., Herrman, J. P. R., Van de Werf, F., Downey, W. E., Scirica, B. M., Murphy, S. A. & Antman, E. M. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *The Lancet*, 371, 1353-1363.
- Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., Neumann, F. J., Ardissino, D., De Servi, S., Murphy, S. A., Riesmeyer, J., Weerakkody, G., Gibson, C. M. & Antman, E. M. 2007. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 357, 2001-15.
- Wykrzykowska, J. J., Warnholtz, A., de Jaeger, P., Curzen, N., Oldroyd, K. G., Collet, J. P., Ten Berg, J. M., Rademaker, T., Goedhart, D., Lissens, J., Kint, P. P. & Serruys, P. W. 2009. Effect of clopidogrel discontinuation at 1 year after drug eluting stent placement on soluble CD40L, P-selectin and C-reactive protein levels: DECADES (Discontinuation Effect of Clopidogrel After Drug Eluting Stent): a multicenter, open-label study. *J Thromb Thrombolysis*, 28, 410-7.
- Yedidya, I., Netzer, A., Vaduganathan, M., Solodky, A., Kornowski, R. & Lev, E. I. 2012. Clopidogrel tapering as a strategy to attenuate platelet rebound phenomenon in patients with bare-metal stents. *J Thromb Thrombolysis*, 33, 16-21.
- Yusuf, S., Zhao, F., R., M. S., 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. *New England Journal of Medicine*, 345, 494-502.

8. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Schema des Ausschleichens der Clopidogrel-Erhaltungstherapie

Abbildung 2 Kaplan-Meier Kurve des primären Endpunktes, der Kombination aus kardialen Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, definitive Stent-Thrombose, schwere Blutung oder Rehospitalisierung aufgrund eines ACS bis 3 Monate nach Randomisierung in beiden Studiengruppen

9. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1** Kardiovaskuläre Risikofaktoren für vorzeitige Arteriosklerose
- Tabelle 2** Modifizierte Rankin-Skala zur Bestimmung der neurologischen Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall
- Tabelle 3** Patienten Baseline Charakteristika
- Tabelle 4** Begleitmedikation bei Randomisierung
- Tabelle 5** Angiographische und prozedurale Merkmale bei Index-PCI (Patientenbasiert)
- Tabelle 6** Angiographische und prozedurale Merkmale bei Index-PCI (Läsionsbasiert)
- Tabelle 7** Klinische Ergebnisse

10. Danksagung

Für die freundliche Bereitstellung des Themas dieser Arbeit danke ich dem Direktor der Klinik für Erwachsenenkardiologie am Deutschen Herzzentrum München Herrn Professor Dr. med. Heribert Schunkert.

Bei Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati möchte ich mich für seine Unterstützung sehr herzlich bedanken.

Bei meiner persönlichen Betreuerin, Frau Dr. med. Stefanie Schüpke möchte ich mich für die intensive Betreuung während der Zeit meiner Studie sowie für die Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders bedanken. Ihre freundliche, geduldige und herzliche Art haben mir das Verfassen dieser Dissertation sehr erleichtert.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe, ganz besonders Frau Holle, möchte ich für ihre freundliche und geduldige Unterstützung bei der Durchführung der Studie ganz herzlich danken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne ihre bedingungslose Unterstützung wäre das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen.