

High on-Aspirin Treatment Platelet Reactivity und In-Stent Restenosen – Ergebnisse des ISAR-ASPI Registers

Mira Schroeter

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. apl. Prof. Dr. Maria Isabell Bernlochner

Die Dissertation wurde am 29.06.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 05.06.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
1.1. Aspirin	1
1.1.1. Entwicklung.....	1
1.1.2. Wirkungsweise.....	2
1.1.3. Behandlungsindikationen.....	3
1.2. High on-Aspirin Treatment Platelet Reactivity.....	4
1.2.1. Definition.....	4
1.2.2. Prävalenz.....	5
1.2.3. Messmethoden	5
1.2.4. Einflussfaktoren	7
1.2.5. Klinische Konsequenz	9
1.3. In-Stent Restenose.....	11
1.3.1. Perkutane Koronarintervention und die Problematik der In-Stent Restenosen	11
1.3.2. Definition.....	13
1.3.3. Pathophysiologie und Histopathologie.....	14
1.3.4. Zeitliches Auftreten bei BMS und DES	19
1.3.5. Risikofaktoren	20
1.3.6. Klinische Präsentation	21
1.3.7. Einfluss antithrombozytärer Therapie und High Platelet Reactivity	21
1.4. Zielsetzung der Dissertation.....	23
2. Methodik	24
2.1. Studiendesign.....	24
2.2. Studienpopulation.....	24
2.3. Studienablauf und Patientennachsorge	26
2.4. Datenauswertung mittels quantitativer Koronarangiographie.....	27
2.5. Material.....	28
2.6. Endpunkte	29
2.7. Studienrelevante Definitionen	29
2.8. Statistische Auswertung.....	30
3. Ergebnisse	32

3.1. Basischarakteristika der Studienpopulation	32
3.2. Angiographische und prozedurale Charakteristika.....	34
3.3. Primärer Endpunkt	36
3.4. Sekundäre Endpunkte.....	37
4. Diskussion.....	40
5. Schlussfolgerung	46
6. Zusammenfassung	47
7. Literaturverzeichnis.....	48
8. Danksagung	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Entwicklung der Anzahl durchgeführter PCIs im Vergleich zur Koronarchirurgie von 2011 bis 2018 in Deutschland	12
Abbildung 2 Histopathologie der In-Stent Restenosen in BMS und DES	16
Abbildung 3 Histopathologie der In-Stent Neoatherosklerose	17
Abbildung 4 Kumulative Inzidenz klinisch indizierter Zielläsions-Revaskularisationen	20
Abbildung 5 Zusammensetzung des ISAR-ASPI Registers	25
Abbildung 6 Später Lumenverlust (kumulative Verteilungskurven).....	38
Abbildung 7 Zusammenfassung der Studienpopulation und Studienergebnisse	39

Abkürzungsverzeichnis

A

ADP..... Adenosindiphosphat
ARC..... Academic Research Consortium
AS.....Arachidonsäure
AU aggregation unit (abstrakte Einheit für die Thrombozytenaggregation)

B

BAR.....binary angiographic in-stent restenosis (deutsch: binäre angiographische In-Stent Restenose)
BMS..... bare metal stent (deutsch: unbeschichteter Metallstent)

C

COX.....Cyclooxygenase

D

DES drug-eluting stent (deutsch: medikamentenfreisetzender Stent)

H

HAPR High on-Aspirin Treatment Platelet Reactivity
HCPR High on-Clopidogrel Treatment Platelet Reactivity

I

ISAR-ASPI..... Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen – Aspirin and Platelet Inhibition
ISARResearch Center Intracoronary Stenting and Antithrombotic Research Center
ISR In-Stent Restenose

K

KHK.....Koronare Herzerkrankung

L

LLL late lumen loss (deutsch: später Lumenverlust)
LTA..... light transmittance aggregometry (deutsch: induzierte Aggregation nach Born)

N

NSAR Nichtsteroidales Antirheumatikum

P

PCI percutaneous coronary intervention (deutsch: perkutane Koronarintervention)
PDGFplatelet derived growth factor
PFA-100 Platelet Function Analyzer-100

PTCA..... percutaneous transluminal coronary angioplasty (deutsch: *perkutane transluminale Koronarangioplastie*)

Q

QCA.....*quantitative coronary angiography (deutsch: quantitative Koronarangiographie)*

S

SES*sirolimus-eluting stent (deutsch: Sirolimus-freisetzender Stent)*

T

TGF- β*transforming growth factor- β*

TLR.....*target lesion revascularization (deutsch: Zielläsions-Revaskularisation)*

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien	25
Tabelle 2 Basischarakteristika.....	33
Tabelle 3 Angiographische und prozedurale Charakteristika.....	35
Tabelle 4 Sekundäre Endpunkte der Nachfolge-Angiographie nach 6-8 Monaten	37

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Angesprochen sind grundsätzlich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – beide Geschlechter.

1. Einleitung

1.1. Aspirin

1.1.1. Entwicklung

Bereits um 1534 v. Chr. behandelten die Ägypter Entzündungen und Schmerzen mit Extrakten aus Weidenblättern und machten sich so die Wirkung von Salicylderivaten zunutze (Bryan & Joachim, 1930). Auch Hippokrates nutzte um 400 v. Chr. die antipyretische und analgetische Wirkung der Weidenrinde zur Schmerzlinderung während Geburten (Elwood, 2001). Im Zuge der technologischen und wissenschaftlichen Entwicklungen im 19. Jahrhundert kam es zu wichtigen Fortschritten auf dem Weg zur synthetisch hergestellten Acetylsalicylsäure: Joseph Buchner extrahierte 1828 erstmals den Wirkstoff aus der Weidenrinde und nannte die Kristalle Salicin (Vane & Botting, 1992). Daraufhin stellte Raffaele Piria im Jahr 1838 aus Salicin die stabilere Verbindung Salicylsäure her (Fuster & Sweeny, 2011). Im Jahr 1876 publizierte MacLagan Ergebnisse einer Studie, in der er Patienten mit rheumatischem Fieber Salicin verabreichte (MacLagan, 1876). Er beobachtete bei allen acht Patienten eine komplette Remission des Fiebers und der Gelenkschmerzen, was jedoch bei einigen der Patienten mit den Nebenwirkungen Übelkeit und Magen-Darm-Reizungen einherging (MacLagan, 1876). Im Bemühen, ein Derivat der Salicylate ohne diese Nebenwirkungen zu entwickeln, gelang es Felix Hoffmann 1897 im Auftrag der Bayer AG durch Acetylierung der Phenolgruppe der Salicylsäure Acetylsalicylsäure herzustellen (Montinari et al., 2019). Bayer AG begann 1899 mit dem Verkauf der Acetylsalicylsäure unter dem Namen Aspirin zunächst als Puder, ab 1904 auch in Tablettenform (Fuster & Sweeny, 2011). Der Name Aspirin ist eine Zusammensetzung aus dem ersten Buchstaben der Acetylierung und *Spiraea ulmaria*- einer Pflanze, aus der Acetylsalicylsäure extrahiert werden kann (Montinari et al., 2019). Bayer AG vermarktet die Acetylsalicylsäure auch heute noch unter dem Handelsnamen Aspirin, welcher oft als Synonym für das Medikament Acetylsalicylsäure verwendet wird. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit fortan der Begriff Aspirin für die Acetylsalicylsäure benutzt.

Aspirin ist laut einer Umfrage mit 7091 Befragten in den Jahren 2008 bis 2011 in Deutschland bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren nach Ibuprofen das am zweithäufigsten konsumierte Schmerzmittel (Sarganas et al., 2015). In den USA nahmen laut einer Studie 36,2% der über 67000 Befragten täglich oder jeden zweiten Tag Aspirin ein. 82,9% der Befragten mit einer koronaren Herzerkrankung gaben an, täglich oder jeden zweiten Tag Aspirin einzunehmen (Ajani et al., 2006).

1.1.2. Wirkungsweise

Aspirin gehört zur Medikamentengruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Es hemmt die Cyclooxygenasen (COX)-1 und -2 durch Acetylierung eines Serinrestes irreversibel (DeWitt et al., 1990). Hierbei ist die Affinität zur COX-1 circa 150-200-fach größer als die Affinität zur COX-2 (Schrör, 1997). Die COX-1 setzt Arachidonsäure (AS) zunächst zu Prostaglandin H₂ und im Anschluss weiter zu Prostaglandin G₂ um (Rouzer & Marnett, 2009; Smith et al., 1994). Die Thromboxansynthase in den Thrombozyten katalysiert die Reaktion von Prostaglandin G₂ zu Thromboxan A₂, das wiederum die Thrombozytenaggregation und weitere Thromboxansynthese induziert (Majerus, 1983; Simmons et al., 2004). Dies begründet die antithrombotische Wirkung des Aspirins (Patrono, 1994).

Die Hemmung der COX-2 durch Aspirin verhindert die Synthese von mehreren Prostaglandinen (vor allem PGE₂, PGF₂α, PGD₂ und PGI₂), die in Entzündungsprozessen und in der Tumorgenese eine Rolle spielen (Rouzer & Marnett, 2009; Simmons et al., 2004). Dies erklärt die antipyretische, antiinflammatorische und analgetische Wirkung des Aspirins (Simmons et al., 2004; Stock et al., 2001; Vane, 1971). Aspirin induziert eine vermehrte Produktion von Lipoxinen (Chiang et al., 2004; Clària & Serhan, 1995). Diese stimulieren Stickstoffmonoxid in Endothelzellen, was wiederum die Leukozytenadhäsion an vaskulären Endothelzellen hemmt (Paul-Clark et al., 2004). Darüber hinaus hemmen Lipoxine die Sekretion des Tumornekrosefaktors aus T-Zellen (Ariel et al., 2003). Lipoxine tragen somit zum Abklingen eines Entzündungsprozesses bei, was neben der Hemmung der Prostaglandinsynthese eine weitere Erklärung für die antiinflammatorische Wirkung des Aspirins ist (Paul-Clark et al., 2004; Serhan et al., 2008).

1.1.3. Behandlungsindikationen

Aus den in Kapitel 1.1.2. aufgeführten Wirkungsweisen des Aspirins lassen sich dessen Behandlungsindikationen ableiten und begründen:

Aspirin nimmt wegen seiner antithrombotischen Wirkung einen großen Stellenwert in der Therapie der koronaren Herzerkrankung (KHK) ein. Im Rahmen der Sekundärprävention nach perkutaner Koronarintervention (PCI) und/oder Myokardinfarkt wird es als wichtiges Medikament eingesetzt. Hierbei ist Aspirin zum einen Teil der dualen antithrombozytären Therapie nach PCI, die in den meisten Fällen für sechs bis zwölf Monate empfohlen wird. Zum anderen kommt es als lebenslang einzunehmendes Medikament nach PCI und Myokardinfarkt zum Einsatz. (Knuuti et al., 2020; Neumann et al., 2019) Eine Metaanalyse mit insgesamt 135000 Patienten legte dar, dass Aspirin das Risiko für nicht-letalen Myokardinfarkt um ein Drittel, für nicht-letalen Apoplex um ein Viertel und für vaskulären Tod um ein Sechstel senkt (Antithrombotic Trialists` Collaboration, 2002).

Die Rolle des Aspirins in der primären Prävention der KHK wird kontrovers diskutiert. In der ARRIVE-Studie konnten bei Patienten mit moderatem kardiovaskulärem Risiko nach Aspirin-Einnahme im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die kardiovaskuläre Ereignisrate gezeigt werden (Gaziano et al., 2018). Allerdings war das Risiko für gastrointestinale Blutungen bei Einnahme von Aspirin mehr als doppelt so hoch (0,97% vs. 0,46%; Hazard Ratio 2,11) (Gaziano et al., 2018). Im Rahmen der ASCEND-Studie traten bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Aspirin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant weniger schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse auf (8,5% vs. 9,6%; p-Wert 0,01) (Bowman et al., 2018). Aber auch in dieser Studie ereigneten sich signifikant mehr schwerwiegende Blutungen in der Aspirin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (4,1% vs. 3,2%; p-Wert 0,003) (Bowman et al., 2018). Aufgrund des erhöhten Risikos schwerwiegender Blutungen wird Aspirin in der Primärprävention der KHK in den aktuellen europäischen Leitlinien nicht generell empfohlen (Visseren et al., 2021). In Einzelfallentscheidungen kann die Einnahme von Aspirin bei Patienten mit hohem Risikoprofil für eine KHK, vor allem bei Vorliegen von Diabetes mellitus, in Erwägung gezogen werden (Visseren et al., 2021).

Auch in der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls und der transitorischen ischämischen Attacke wird Aspirin verwendet. Bei Patienten mit einem kardiovaskulären Gesamtrisiko $>20\%/10$ Jahre kann die Einnahme von Aspirin zur Primärprävention zerebrovaskulärer Ereignisse in Betracht gezogen werden (*Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, 2020*).

Des Weiteren wird Aspirin bei der Behandlung leichter bis mittlerer Schmerzen, wie zum Beispiel bei einer Migräneattacke, verwendet (*Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2022*).

Außerdem weisen Studien darauf hin, dass Aspirin einen positiven Effekt in der Primärprävention von Karzinomen, insbesondere dem sporadischen kolorektalen Karzinom, hat (Chan et al., 2008; Drew & Chan, 2021; Katona & Weiss, 2020). Die Studienlage führte in den USA im Jahr 2016 zu einer Empfehlung für die Einnahme von Aspirin zur Primärprävention der KHK und des kolorektalen Karzinoms für 50-59 Jahre alte Erwachsene mit einem kardiovaskulären Risiko von $>10\%/10$ Jahre und nicht erhöhtem Blutungsrisiko (Bibbins-Domingo, 2016).

1.2. High on-Aspirin Treatment Platelet Reactivity

1.2.1. Definition

Unterschiedliches Ansprechen auf Aspirin, auch als Aspirinresistenz bezeichnet, wird in der Literatur viel diskutiert und uneinheitlich definiert. Es kann zwischen laborchemisch gemessener Aspirinresistenz und klinischer Aspirinresistenz unterschieden werden (Kuliczkowski et al., 2009). Nach Floyd und Ferro bezeichnet dabei die laborchemisch gemessene Aspirinresistenz das Vorliegen von Thromboxan A₂ durch unzureichende Hemmung der COX-1 und somit erhaltene Thrombozytenaggregation trotz Aspirineinnahme (Floyd & Ferro, 2014). Der Begriff klinische Aspirinresistenz umfasst das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse trotz langfristiger Aspirintherapie. Laut Patrono sollte dies zutreffender als Therapieversagen beschrieben werden (Patrono, 2003). In der vorliegenden Dissertation wird für die laborchemisch messbare, unzureichende Thrombozytenaggregationshemmung nach Aspirineinnahme bevorzugt der Begriff High on-Aspirin Treatment Platelet Reactivity (HAPR) verwendet.

1.2.2. Prävalenz

Bedingt durch die unterschiedlichen und uneinheitlichen Definitionen sowie Messmethoden der HAPR hat die Prävalenz dieser in der Literatur eine große Spannweite. Diese reicht von 5,5% bis 60%, abhängig von der jeweiligen Studienpopulation (Gum et al., 2003; Mueller et al., 1997). In einer Metaanalyse, die 65 Studien inkludierte, ergab sich eine Gesamtprävalenz der HAPR von 24,7% (Ebrahimi et al., 2020).

1.2.3. Messmethoden

Für die Messung der HAPR können zum einen Metaboliten des Thromboxan A₂, wie Thromboxan B₂ oder 11-Dehydro-Thromboxan B₂ im Blut bzw. letzteres im Urin gemessen werden (Catella et al., 1986; Floyd & Ferro, 2014). Bei der Auswertung der Ergebnisse muss jedoch die Produktion von Thromboxan A₂ in Erythrozyten und Monozyten mit einbezogen werden (Catella et al., 1986; Patrignani, 2003). Im Folgenden werden die wichtigsten Thrombozytenfunktionstests vorgestellt:

Die Methode der Vollblutaggregometrie (im Englischen whole blood aggregometry oder multiple electrode aggregometry genannt) wird in der vorliegenden Arbeit anhand des Multiplate Analyzers verwendet. Die Firma Roche Diagnostics (Basel, Schweiz) stellt diesen her. Mittels elektrischer Impedanz wird die AS-induzierte Thrombozytenaggregation im Vollblut gemessen (ASPItest) (Gillet et al., 2016; Jámbor et al., 2009; Mayer et al., 2014). Der Test ist ein sogenannter Point-of-care-Test, bei welchem die Durchführung in kurzer Zeit erfolgt und die keiner spezialisierten Laborausstattung bedarf (Jámbor et al., 2009). Eine detaillierte Beschreibung dieser Messmethodik erfolgt in Kapitel 2.5.. Alternativ zur AS können zur Induktion der Thrombozytenaggregation in vitro auch das synthetisch hergestellte Thrombinanalagon thrombin receptor-activating peptide (TRAP-test), Adenosindiphosphat (ADP) und Kollagen verwendet werden (Johnston et al., 2013; Tóth et al., 2006).

Ein weiterer Thrombozytenfunktionstest ist die light transmittance aggregometry (LTA; deutsch: induzierte Aggregation nach Born). Im Unterschied zur Vollblutaggregometrie verwendet diese Methode das plättchenreiche Plasma. Es wird die Änderung der Lichttransmis-

sion im plättchenreichen Plasma gemessen, nachdem Agonisten wie AS, Adrenalin, Kollagen und ADP die Thrombozytenaggregation induziert haben (Breddin & Harder, 2003; Linnemann et al., 2008). Weil die Methode nicht standardisiert ist, unterscheiden sich die Konzentrationen der Agonisten zwischen den Laboren (Divani et al., 2013; Moffat et al., 2005). Dies führt zu einer herabgesetzten Vergleichbarkeit der Testergebnisse (Nicholson et al., 1998). Außerdem handelt es sich auch wegen der vorbereitenden Zentrifugation um einen zeitaufwendigen Test, der durch einen entsprechend trainierten Labormitarbeiter und somit nur in spezialisierten Laboren durchgeführt werden kann (Gum et al., 2003; Hankey & Eikelboom, 2006; Nicholson et al., 1998).

Der Thrombozytenfunktionstest Platelet Function Analyzer (PFA)-100 misst die Zeit, nach der eine Öffnung in einer mit Kollagen und ADP oder Epinephrin beschichteten Membran verschlossen ist (Kundu et al., 1995). Die Anheftung, Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten resultiert im Verschluss der Öffnung (Feuring et al., 2005). Die Durchflussbedingungen des Vollbluts sind standardisiert und erzeugen hohe Scherkräfte, womit eine Situation am verletzten Endothel in vivo simuliert wird (Eugster & Reinhart, 2005; Homoncik et al., 2000). Verschiedene andere Variablen wie der von Willebrand Faktor und die Thrombozytenanzahl im Blut können jedoch die Testergebnisse beeinflussen (Eugster & Reinhart, 2005; Favalaro, 2006; Harrison et al., 1999; Mason et al., 2005).

Der VerifyNow Aspirin Test misst die Änderung der Lichttransmission in citrathaltigem Vollblut. Durch Hinzugabe von AS agglutinieren Fibrinogen-beschichtete Kügelchen mit Thrombozyten, was wiederum zur Erhöhung der Lichtdurchlässigkeit führt (Nielsen et al., 2008; Rollini et al., 2012). Es handelt sich um einen Point-of-care-Test (Rollini et al., 2012).

Lordkipanidzé und Kollegen verglichen in einer Studie die Prävalenz der HAPR bei 201 Patienten mit KHK. Dabei wurden folgende Thrombozytenfunktionstests untersucht: LTA mit den Agonisten AS und ADP, Vollblutaggregometrie, PFA-100, VerifyNow Aspirin und die 11-Dehydro-Thromboxan B2-Konzentration im Urin. Die Prävalenzen der HAPR differierten stark von 4% beim LTA Test mit AS als Agonist bis 59,5% beim PFA-100 Test. Die Ergebnisse der verschiedenen Tests zeigten keine oder lediglich eine schwache Korrelation unter-

einander. So lagen die Korrelationskoeffizienten bei -0,12 bis 0,29, wobei ein Korrelationskoeffizient zwischen 0 und 0,2 keine Korrelation und ein Korrelationskoeffizient zwischen 0,2 bis 0,4 eine geringe Korrelation anzeigte. Letzendlich korrelierten lediglich die Vollblutaggregation und LTA schwach miteinander (Korrelationskoeffizient 0,29). Die Autoren führten die größtenteils nicht vorhandenen Korrelationen auf die unterschiedlichen Methoden der Tests sowie klinisch nicht validierten Cut-off-Werte zurück. (Lordkipanidzé et al., 2007)

Die zur Verfügung stehenden Thrombozytenfunktionstests präsentieren somit mehrere Limitationen. Bei einem idealen Thrombozytenfunktionstest für die Messung von HAPR wären die Ergebnisse prinzipiell reproduzierbar und unabhängig vom Untersucher. Außerdem wäre ein idealer Test standardisiert und einfach in der Handhabung. Des Weiteren sollten die Ergebnisse nicht beeinflusst werden von anderen Variablen der Hämostase wie Thrombozytenanzahl, Leukozytenanzahl und dem von Willebrand Faktor.

1.2.4. Einflussfaktoren

Es werden vielfältige Einflussfaktoren auf HAPR diskutiert. Bislang konnte jedoch kein eindeutiger Mechanismus für das Phänomen der HAPR identifiziert werden. Mason und Kollegen machen die Kombination aus klinischen, biologischen, pharmakodynamischen und genetischen Faktoren für die unzureichende Thrombozytenaggregationshemmung während einer Aspirintherapie verantwortlich (Mason et al., 2005).

Zahlreiche Autoren führen HAPR jedoch primär auf die fehlende Compliance der Patienten zurück. Cotter und Kollegen konnten in einer Studie zeigen, dass der Großteil der Patienten, die nach täglicher Aspirineinnahme keinen erhöhten Thromboxan B2 Wert im Blut hatten, zugaben, das Aspirin gar nicht einzunehmen (Cotter et al., 2004). Dieses Patientenkollektiv hatte folglich auch ein größeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als die Patienten, die Aspirin tatsächlich einnahmen (Cotter et al., 2004). Weitere Studien weisen ebenfalls darauf hin, dass HAPR vornehmlich durch Incompliance der Patienten zu begründen ist (Tantry et al., 2005; von Pape et al., 2005). Shantsila und Kollegen sprachen hierzu passend die Empfehlung aus, von den Thrombozytenfunktionstestungen abzusehen und stattdessen auf eine

höhere Aufmerksamkeit in Bezug auf die Therapiecompliance zu setzen (Shantsila & Lip, 2008).

Eine Compliance-unabhängige, pharmakodynamische Ursache für HAPR könnte die Therapiedauer mit Aspirin sein (Mason et al., 2005). Pulcinelli und Kollegen berichteten über einen nachlassenden Effekt des Aspirins nach 2 bis 24 Monaten in der Thrombozytenfunktionstestung mit LTA (Pulcinelli et al., 2004).

Als weitere pharmakodynamische Ursache für HAPR wird die Medikamenteninteraktion mit anderen NSAR diskutiert. So konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Ibuprofen, einem NSAR, zwei Stunden vor Aspirineinnahme zu einer herabgesetzten Hemmung der Thrombozytenaggregation (gemessen mit dem LTA Test) führt (Catella-Lawson et al., 2001). MacDonald und Kollegen belegten die klinischen Konsequenzen der Interaktion von Aspirin mit Ibuprofen in einer Studie mit 7107 Patienten. Hierbei hatten Patienten mit KHK, die Aspirin und Ibuprofen einnahmen, eine höhere kardiovaskuläre Mortalität als Patienten mit alleiniger Aspirintherapie (MacDonald & Wei, 2003). So betrug die Mortalitätsrate pro 1000 Personenjahre bei Patienten, die Aspirin und Ibuprofen einnahmen, 98,0 und bei Patienten mit alleiniger Aspirineinnahme 85,9 (p-Wert 0,0011) (MacDonald & Wei, 2003). Auch Naproxen und Indometacin interagieren mit Aspirin (Gladding et al., 2008; Saxena et al., 2013). Eine Begründung dieser Interaktion ist die Konkurrenz von Aspirin, NSAR und deren Substrat AS um die Bindungsstelle der COX-1 (Geisler & Wieland, 2020; Goltsov et al., 2009). Daraus schließen Goltsov und Kollegen, die NSAR- und Aspirin-Konzentrationen sowie die Affinität derer zur COX-1 seien ausschlaggebend für die resultierende Inhibition der COX-1 (Goltsov et al., 2009). Geisler und Wieland empfehlen einen kritischen und zurückhaltenden Einsatz von NSAR bei Patienten, die Aspirin im Rahmen der Sekundärprävention einnehmen (Geisler & Wieland, 2020). Insbesondere sollten bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bevorzugt NSAR zum Einsatz kommen, für die bisher keine Interaktion nachgewiesen wurde (z.B. Diclofenac und Ketorolac) (Geisler & Wieland, 2020).

Thromboxan A₂ wird allerdings nicht ausschließlich von der COX-1 in den Thrombozyten produziert. So können auch Monozyten und Endothelzellen mittels COX-2 Thromboxan A₂

produzieren (Cipollone et al., 2004; Hankey & Eikelboom, 2006; Orlandi et al., 1994). Aus der ca. 150-200-fach niedrigeren Affinität des Aspirins zur COX-2 verglichen mit der Affinität zur COX-1 (Schrör, 1997) resultiert vermutlich die verringerte Wirksamkeit des Aspirins. Dies könnte ein weiterer Faktor sein, der zur HAPR beiträgt.

Neben Thromboxan A2 gibt es noch weitere Mediatoren, wie zum Beispiel Thrombin, ADP, Epinephrin, von Willebrand Faktor und Kollagen, die die Thrombozytenaggregation induzieren (Beigel et al., 2007; Mason et al., 2005).

Darüber hinaus könnten genetische Faktoren zur HAPR beitragen. Hier spielen zum einen Mutationen in den Genen, die für COX-1 und COX-2 codieren, eine Rolle bei der verringerten Thrombozytenaggregationshemmung durch Aspirin (Cambria-Kiely & Gandhi, 2002; Halushka et al., 2003). Zum anderen haben Polymorphismen in Thrombozytenantigenen (PIA2) einen Einfluss auf die Wirkung des Aspirins auf Thrombozyten (Cooke et al., 2006).

1.2.5. Klinische Konsequenz

Von der laborchemisch gemessenen HAPR kann nicht direkt auf deren klinische Konsequenz geschlossen werden. Studien zum Einfluss der HAPR auf das klinische Outcome der Patienten ergaben widersprüchliche Ergebnisse. So berichteten Mayer und Kollegen in einer vorangegangenen Publikation des ISAR-ASPI Registers von einer Assoziation zwischen HAPR und einem erhöhten Risiko für Stentthrombose oder Tod (6,2% in der HAPR-Gruppe vs. 3,7% in der Vergleichsgruppe ohne HAPR) (Mayer et al., 2014). Die Messung der Thrombozytenaggregationswerte erfolgte mit dem Multiplate Analyzer (Mayer et al., 2014). Ähnliche Ergebnisse erzielten Breet und Kollegen in ihrer Studie mit 951 Patienten anhand des LTA Tests und des VerifyNow Aspirin Tests: HAPR war signifikant mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert, die nach PCI auftraten (Breet et al., 2011). Weitere Studien fanden heraus, dass es eine Assoziation zwischen HAPR und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gibt (Gum et al., 2003; Pamukcu et al., 2006). Bei den genannten Studien wurden verschiedene Thrombozytenfunktionstests verwendet, darunter PFA-100 und LTA mit den Agonisten AS und ADP. Mehrere Metaanalysen bestätigten die Assoziation zwischen HAPR

und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Krasopoulos et al., 2008; Snoep et al., 2007; Sofi et al., 2008).

Im Gegensatz dazu kam die ADAPT-DES Studie mit einem Kollektiv von 8526 Patienten nach PCI zu folgendem Ergebnis: Patienten mit HAPR, welche mittels VerifyNow definiert wurde, hatten kein erhöhtes Risiko für Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose nach 2 Jahren (Chung et al., 2018; Stone et al., 2013). Christiaens und Kollegen konnten dies in ihrer kleineren Studie mit 97 Patienten mit KHK mithilfe des PFA-100 Tests bestätigen (Christiaens et al., 2008).

Im Vergleich zu HAPR ist die laborchemisch gemessene High on-Clopidogrel Treatment Platelet Reactivity (HCPR) bereits fundierter untersucht. HCPR ist assoziiert mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nach PCI (Tantry et al., 2013). Sibbing und Kollegen berichteten über ein höheres Risiko für Stentthrombosen innerhalb von 30 Tagen nach PCI bei Patienten mit HCPR, welche mit dem Multiplate Analyzer gemessen wurde, verglichen mit Patienten ohne HCPR (2,2% vs. 0,2%; p-Wert <0,0001) (Sibbing et al., 2009). Die positiven Studienergebnisse für HCPR fanden entsprechend auch Eingang in kardiologische Leitlinienempfehlungen (Collet et al., 2021; Neumann et al., 2019): So kann mithilfe von Thrombozytenfunktionstests eine Therapie mit P2Y₁₂-Inhibitoren im Rahmen der dualen antithrombozytären Therapie deeskaliert werden (z.B. Änderung der Therapie mit Ticagrelor oder Prasugrel auf eine Therapie mit Clopidogrel). Dies gilt vor allem bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, für die eine weniger potente Thrombozytenhemmung geeigneter ist (Empfehlungsgrad IIb) (Collet et al., 2021; Neumann et al., 2019). Des Weiteren können Thrombozytenfunktionstests als Entscheidungshilfe für die Länge der Therapieunterbrechung mit P2Y₁₂-Inhibitoren vor einer Herzoperation dienen (Empfehlungsgrad IIb) (Neumann et al., 2019).

1.3. In-Stent Restenose

1.3.1. Perkutane Koronarintervention und die Problematik der In-Stent Restenosen

Krankheiten des Kreislaufsystems stellen seit Jahren die häufigste Todesursache dar. So starben im Jahr 2021 33,3% der Menschen in Deutschland an den Folgen der Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems (*Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023*). Auch weltweit führen Herz-Kreislaferkrankungen die Todesursachenstatistik an. Im Jahr 2019 starben 16% der Bevölkerung weltweit an den Folgen von ischämischen Herzerkrankungen (*World Health Organization, 2020*). Wenn eine KHK konservativ nicht ausreichend therapierbar ist, wird eine Myokardrevaskularisation mittels PCI oder einer aortokoronaren Bypass-Operation angestrebt (Neumann et al., 2019). Mittlerweile wird für zahlreiche Indikationen, die lange Zeit mit einer Bypass-Operation therapiert wurden, die PCI eingesetzt. Die Bypasschirurgie ist in den aktuellen europäischen Leitlinien vor allem bei Dreigefäß-KHK und Hauptstammstenose und abhängig von Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus indiziert (*Deutsche Herzstiftung, 2019; Neumann et al., 2019*). Abbildung 1 zeigt die Mengenverteilung der Koronarchirurgie vs. PCI und deren Quotienten von 2011-2018 (*Deutsche Herzstiftung, 2019*). Demnach zeigen die beiden verglichenen Therapieverfahren eine gegenläufige Entwicklung. Der Quotient PCI/isolierter aortokoronarer Bypass stieg kontinuierlich von 2011 bis 2018 und lag 2018 bei einem Wert von über 10. Die Anzahl der durchgeführten PCIs liegt ab 2015 bis 2018 bei über 300000 pro Jahr (*Deutsche Herzstiftung, 2019*).

Mengenverteilung Koronarchirurgie versus PCI – 2011–2018

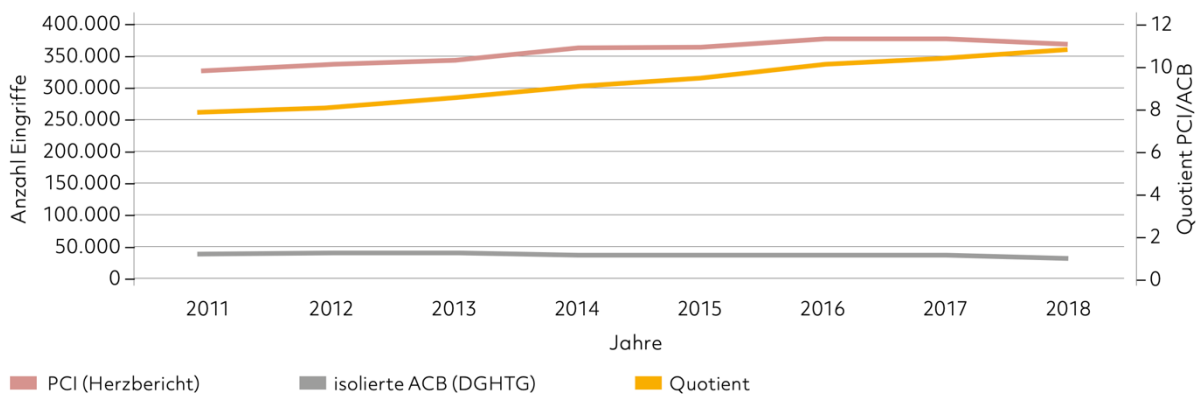


Abbildung 1 Entwicklung der Anzahl durchgeführter PCIs im Vergleich zur Koronarchirurgie von 2011 bis 2018 in Deutschland
(Deutsche Herzstiftung, 2019)

Abkürzungen: ACB: aortokoronarer Bypass; DGHTG: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; IACB: isolierter aortokoronarer Bypass; PCI: percutaneous coronary intervention (deutsch: perkutane Koronarintervention)

Der PCI ging die isolierte perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) voraus. Hierbei wird die Stenose in der Koronarie mithilfe eines aufblasbaren Ballonkatheters aufgedehnt. Grüntzig führte die PTCA 1977 das erste Mal am Menschen durch und begründete damit die interventionelle Kardiologie (Grüntzig, 1978). Allerdings kam es zu einer hohen Rate von Komplikationen. So berichteten Serruys und Kollegen bei der PTCA über eine Restenoserate, die je nach Restenose-Definition und Zeitintervall der Nachfolge-Angiographie zwischen 12% und 48% lag (Serruys et al., 1988). Daraufhin wurde der erste Koronarstent entwickelt, der aus Edelstahl besteht und in der Koronararterie an der Stelle der Stenose implantiert wird (Schatz et al., 1987; Sigwart et al., 1987). Dieser Koronarstent aus Edelstahl wird auch bare metal stent (BMS) genannt. Jedoch blieb die Inzidenz der In-Stent Restenosen (ISR) relativ hoch. In einer Studie von Kastrati und Kollegen betrug die ISR-Rate, definiert als $\geq 50\%$ Durchmesser der Stenose, bei Patienten mit BMS 33,2% nach 12 Monaten (Kastrati et al., 1993). In einer weiteren Studie mit 520 Patienten war die Inzidenz der ISR ($\geq 50\%$ Durchmesser der Stenose) mit 22% signifikant niedriger bei Patienten mit BMS als bei Patienten mit PTCA (32%; p-Wert 0,02) (Serruys et al., 1994). Um die Problematik der ISR zu verringern, wurden medikamentenfreisetzende Stents (DES; engl. drug-eluting stent) entwickelt. DES setzen antiproliferative Wirkstoffe aus einer Trägersubstanz frei, die die über-

schießende Reendothelialisierung, also eine neointimale Hyperplasie, verringern (Joner et al., 2006; Suzuki et al., 2001). Zu den Wirkstoffen zählen unter anderem Sirolimus und Paclitaxel (DES der 1. Generation) sowie Zotarolimus und Everolimus (DES der 2. Generation) (Nikam et al., 2014). Die Inzidenz der ISR konnte mit den DES im Vergleich zu BMS deutlich gesenkt werden. In einer Studie mit 10004 Patienten lag die Inzidenz der ISR bei DES der 1. Generation bei 14,6%, bei DES der 2. Generation sogar bei 12,2% (Cassese et al., 2014). In einem systematischen Review, das 158 Studien im Zeitraum 2002 bis 2013 umfasste, wurde ebenfalls über eine Reduktion der ISR-Rate berichtet (Byrne, Serruys, et al., 2015). Die Zahl der Zielläsions-Revaskularisationen (TLR; engl. target lesion revascularization) angegeben in Medianen, sank von 12,32% für BMS auf 4,34% für DES der 1. Generation und auf 2,91% für DES der 2. Generation. Laut einer Hochrechnung der Deutschen Herzstiftung wurden in Deutschland im Jahr 2018 317.751 Stents implantiert, davon 97,4% DES (*Deutsche Herzstiftung*, 2019). ISR bleiben also nicht zuletzt wegen der hohen absoluten Zahl an Interventionen von großer klinischer Relevanz; auch die notwendige Folgetherapie derer stellt eine große Herausforderung dar (Dangas et al., 2010).

1.3.2. Definition

Die Definition der ISR kann in klinische ISR und angiographische ISR unterteilt werden. Das Academic Research Consortium (ARC) ist ein Zusammenschluss von internationalen Experten, der Endpunkte und Definitionen für klinische Studien standardisiert. Das ARC publizierte im Jahr 2007 die erste Version und definierte in dieser die ISR als Durchführung einer TLR. Die TLR bezeichnet eine Revaskularisation (PCI oder Bypass-Operation) des Segments 5 mm proximal bis 5 mm distal des implantierten Stents (Cutlip et al., 2007). Folgende Indikationen wurden für die Durchführung einer klinisch indizierten TLR definiert (Cutlip et al., 2007):

- Läsion, die eine Stenose mit einem Durchmesser $>70\%$ des Lumens aufweist (mit quantitativer Koronarangiographie (QCA) gemessen), unabhängig von der klinischen Symptomatik

- Läsion, die eine Stenose mit einem Durchmesser $\geq 50\%$ des Lumens aufweist, mit klinischer Angina-Pectoris-Symptomatik oder Anzeichen für eine Myokardischämie im Elektrokardiogramm in Ruhe oder Belastung oder bei invasiven funktionellen Tests wie zum Beispiel der Messung der Fraktionellen Flussreserve

Empfohlen wird die Festlegung und Auswertung dieses Endpunktes ein Jahr nach Stentimplantation (Cutlip et al., 2007). Diese Definition der klinischen ISR legt in der vorliegenden Dissertation den primären Endpunkt fest. In der 2018 erschienenen zweiten Version wurde die oben aufgeführte Definition überarbeitet und angepasst: Bei Läsionen mit einem $\geq 50\%$ Durchmesser der Stenose soll vor der klinischen Symptomatik der Patienten bevorzugt die funktionellen Parameter Fraktionelle Flussreserve ($\leq 0,80$) oder instantaneous wave-free ratio (iFR, $\leq 0,89$) zur Entscheidung über die klinische Indikation der TLR herangezogen werden (Garcia-Garcia et al., 2018).

Angiographisch wird die ISR meist als binäre angiographische In-Stent Restenose (BAR) definiert: Eine Reduktion von $>50\%$ des Durchmessers des Gefäßes wird demnach als ISR bezeichnet (Ardissino et al., 2004; Byrne, Joner, et al., 2015; Kim et al., 2006; Morice et al., 2006; Suttorp et al., 2006). Alternativ verwendeten viele Studien auch die Definition der Reduktion von $\geq 50\%$ des Durchmessers des Gefäßes (Dibra et al., 2005; Kastrati et al., 2005; Menichelli et al., 2007; Pache et al., 2005).

Eine weitere angiographische Definition der ISR ist der late lumen loss (LLL; deutsch: später Lumenverlust). Der LLL wird definiert als Differenz des minimalen Lumendurchmessers unmittelbar nach Stentimplantation und des minimalen Lumendurchmessers bei der Nachfolge-Angiographie. Diese Definition findet ebenfalls in vielen Studien Anwendung (Baumgart et al., 2007; Dibra et al., 2005; Mehilli et al., 2006; Morice et al., 2002; Ortolani et al., 2007; Sabaté et al., 2005; Vermeersch et al., 2006).

1.3.3. Pathophysiologie und Histopathologie

Die pathophysiologischen Mechanismen der ISR sind multifaktoriell und noch nicht in Gänze erforscht. Nach Implantation eines Stents verursacht die Endothelverletzung durch die Bal-

Ballondilatation und Stentimplantation eine Proliferation der glatten Muskelzellen und eine neointimale Hyperplasie (Farb et al., 1999; Monraats et al., 2004). Die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine, Leukozyten, Proliferationsmediatoren und Apoptoseregulatoren spielen bei der Entstehung der neointimalen Hyperplasie eine entscheidende Rolle (Forrester et al., 1991; Kornowski et al., 1998; Toutouzas et al., 2004). Kornowski und Kollegen fanden mittels einer Untersuchung an Schweinen heraus, dass nach Stentimplantation der Grad der arteriellen Schädigung mit dem Grad der Inflammationsreaktion und dieser wiederum mit der Dicke der Neointima und dem prozentualen Stenosegrad positiv korreliert (Kornowski et al., 1998).

Außerdem könnten Thrombozyten eine wichtige Rolle in der Entstehung von ISR spielen. Friedman und Kollegen untersuchten in ihrer Studie an Hasen die Auswirkung von Thrombozytopenie auf die Ausbildung der Neointima. In Hasen mit induzierter Thrombozytopenie zeigte sich ein geringeres Wachstum der Neointima nach Ballondilatation der Aorta und Iliakalarterien (Friedman et al., 1977).

Nach Verletzung des Endothels durch PCI kommt es zu einer Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten, die darauffolgend einen Thrombus bilden (Lee et al., 2004). Der Grad des neointimalen Schadens korreliert mit dem Grad der Thrombozytenakkumulation (Wilentz et al., 1987). Bedingt durch die Aktivierung und Adhäsion der Thrombozyten kommt es nachfolgend zu einer Ausschüttung von verschiedenen Zytokinen und Wachstumsfaktoren, darunter platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF- β) und Interleukin-1 (Casscells, 1992; Ip et al., 1991; Le Breton et al., 1996; Lee et al., 2004). An Arterien von Ratten sowie an humanen Arterien konnte gezeigt werden, dass PDGF die Migration und Proliferation der neointimalen glatten Muskelzellen stimuliert (Bornfeldt et al., 1994; Uchida et al., 1996). Des Weiteren induziert TGF- β die Migration von glatten Muskelzellen in die Neointima (Nikol et al., 1992; Ward et al., 1998). Diese Prozesse induzieren somit die vermehrte Proliferation der glatten Muskelzellen in der Neointima und könnten ein wichtiger Teil der Pathophysiologie der ISR sein.

Insgesamt wurde die Rolle der Thrombozyten in der Entwicklung von Restenosen bisher vor allem in Bezug auf die perkutane transluminale koronare Angioplastie und die PCI mit BMS-Implantation untersucht. Ob von dieser Pathophysiologie auf die Pathophysiologie von ISR in DES geschlossen werden kann, ist nicht geklärt.

Histopathologisch unterscheidet sich die ISR der beiden Stenttypen BMS und DES. In der BMS-ISR findet sich eine zellreiche Hyperplasie glatter Muskelzellen in der Neointima, während die DES-ISR von einer proteoglykanreichen, hypozellulären neointimalen Hyperplasie gekennzeichnet ist (Byrne et al., 2012; Nakano et al., 2013). In Abbildung 2 sind repräsentative histopathologische Schnitte von BMS-ISR ((i),(ii)) und DES-ISR ((iii),(iv)) abgebildet. In Bild (ii) sind die zahlreichen glatten Muskelzellen in der Neointima zu erkennen. Im Kontrast dazu sind in Bild (iv) vornehmlich Proteoglykane, Neovaskularisierungen und Schaumzellen zu erkennen (Byrne, Joner, et al., 2015).

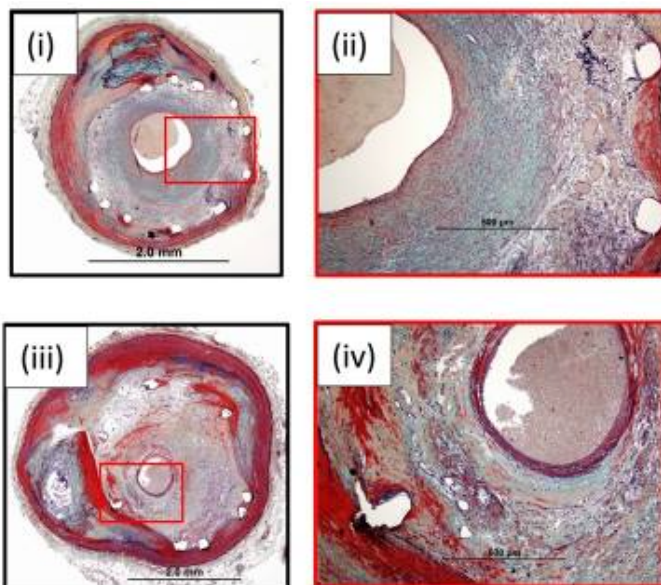


Abbildung 2 Histopathologie der In-Stent Restenosen in BMS und DES (Byrne, Joner, et al., 2015)

Die Abbildung zeigt die histopathologischen Merkmale von In-Stent Restenosen. (i) bare-metal stent-Restenose in geringer Auflösung, (ii) der in (i) rot markierte Ausschnitt in größerer Auflösung, (iii) drug-eluting stent-Restenose in geringer Auflösung, (iv) der in (iii) rot markierte Ausschnitt in größerer Auflösung

Sirolimus und Paclitaxel, Medikamente der DES der 1. Generation, inhibieren die Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen in die Neointima und reduzieren somit die neointimale Hyperplasie (Marx et al., 1995; Poon et al., 1996; Wiskirchen et al., 2004). Moses und Kollegen verglichen in einer Studie mit 1058 Patienten ISR bei sirolimus-eluting

stents (SES; deutsch: Sirolimus-freisetzender Stent) mit BMS-ISR (Moses et al., 2003). Mittels intravaskulären Ultraschalls konnten sie eine Reduktion des neointimalen Volumens bei SES-ISR verglichen mit BMS-ISR aufzeigen (4,4 mm³ vs. 57,6 mm³; p<0,001). Die Reendothelialisierung ist bei DES im Vergleich zu BMS verzögert (Joner et al., 2006). Takano und Kollegen konnten in ihrer Studie mittels Angioskopie zeigen, dass die Prävalenz unbedeckter Stentstreben bei Patienten mit DES nach zwei Jahren 20% betrug (Takano et al., 2007). Die verspätete Reendothelialisierung bei DES bedingt eine Dysfunktion des Endothels, welches sich durch gering ausgeprägte Zell-zu-Zell Verbindungen und verminderte Stickstoffmonoxidproduktion auszeichnet (Otsuka et al., 2012). Dies bedingt eine Barriere-störung des Endothels, wodurch vermehrt Lipoproteine subendothelial migrieren können (Otsuka et al., 2015; Traub & Berk, 1998). Außerdem können die Proteoglykane in der Neointima die Lipoproteine binden (Nakano et al., 2013; Otsuka et al., 2015). Diese Prozesse könnten zur Entstehung von Neoatherosklerose beitragen (Otsuka et al., 2015). Die Neoatherosklerose ist vornehmlich charakterisiert durch lipidreiche Makrophagen, auch Schaumzellen genannt, und Fibroatherome (Nakazawa et al., 2011). Die Apoptose von Makrophagen und glatten Muskelzellen kann zudem zur Ausbildung von nekrotischen Kernen führen (Otsuka et al., 2015; Tabas, 2005). Die histopathologischen Charakteristika der In-Stent Neoatherosklerose sind in Abbildung 3 in den Bildern A-D dargestellt. In Bild A und B sind die lipidreichen Schaumzellen durch Pfeile markiert. Ein nekrotischer Kern ist in Bild C erkennbar. In Bild D ist ein Fibroatherom mit Mikrokalzifikationen (s. Pfeile) zu erkennen.

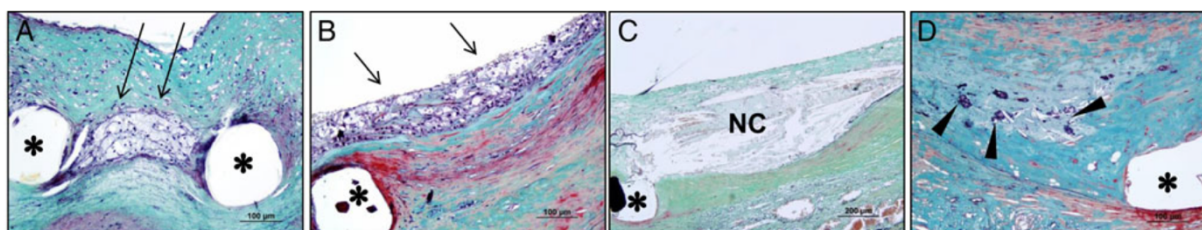


Abbildung 3 Histopathologie der In-Stent Neoatherosklerose (Otsuka et al., 2015)

Bilder A bis D stellen verschiedene repräsentative histopathologische Merkmale der In-Stent Neoatherosklerose in Sirolimus-eluting Stents (A, C und D) und Paclitaxel-eluting Stents (B) dar. In Bild A und B sind durch Pfeile markierte Schaumzellen zu erkennen. In Bild C ist ein nekrotischer Kern dargestellt. Die Pfeile in Bild D markieren Mikrokalzifikationen innerhalb eines Fibroatheroms. *Stentstrebe. NC: nekrotischer Kern. Mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press

In einer Studie von Nakazawa und Kollegen wurden 66 DES Läsionen und 77 BMS Läsionen histopathologisch miteinander verglichen. Dabei zeigten signifikant mehr DES Läsionen atherosklerotische Veränderungen als BMS Läsionen (35% vs. 10%; p-Wert 0,0004) (Nakazawa et al., 2009). Auch das zeitliche Auftreten der Neoatherosklerose unterschied sich signifikant zwischen DES und BMS Läsionen. So wurden die ersten atherosklerotischen Veränderungen bei einer vier Monate alten DES Läsion gefunden. Im Gegensatz dazu wies keine der unter zwei Jahre alten BMS Läsionen Merkmale der Neoatherosklerose auf (Nakazawa et al., 2009). Mehrere Autopsiestudien bestätigten das frühere und häufigere Auftreten von Neoatherosklerose in DES Läsionen als in BMS Läsionen (Nakazawa et al., 2011; Otsuka et al., 2015).

Otsuka und Kollegen untersuchten die Assoziation zwischen Neoatherosklerose und der Prävalenz von ISR. So waren keine der BMS-ISR, die innerhalb von drei Jahren auftraten, mit Neoatherosklerose assoziiert; von den BMS-ISR, die nach drei Jahren auftraten, waren 38% mit Neoatherosklerose assoziiert. 6% der ISR bei DES der 1. Generation innerhalb eines Jahres wiesen neoatherosklerotische Veränderung auf. Je später die ISR bei diesen auftraten, desto mehr ISR waren prozentual mit neoatherosklerotischen Veränderungen assoziiert. So wiesen 78% der ISR bei DES der 1. Generation nach 3 Jahren neoatherosklerotische Veränderungen auf. 25% der ISR der DES der 2. Generation innerhalb eines Jahres waren mit Neoatherosklerose assoziiert. Die späteren ISR der DES der 2. Generation wiesen keine Assoziation mit Neoatherosklerose auf. (Otsuka et al., 2015)

Zahlreiche andere Mechanismen, wie Stentfraktur und unzureichende Entfaltung des Stents tragen zur Entstehung von ISR bei (Alfonso et al., 2022). Goto und Kollegen untersuchten ISR bei BMS und DES mittels intravaskulären Ultraschalls. Bei 18% der DES-ISR dominierte eine unzureichende Entfaltung des Stents, definiert als $<5 \text{ mm}^3$ Stentquerschnittsfläche an der Stelle mit minimaler Lumenfläche, während diese bei 14% der BMS-ISR dominierte (Goto et al., 2015). In derselben Studie dominierte eine neointimale Hyperplasie, definiert als $\geq 50\%$ neointimale Hyperplasie an der Stelle mit minimaler Lumenfläche, bei 59% der DES-ISR und 69% der BMS-IRS. Neointimale Hyperplasie und die unzureichende Entfaltung des

Stents stellen laut dieser Studie folglich wichtige Mechanismen in der Entstehung von ISR bei BMS und DES dar (Goto et al., 2015). Darüber hinaus wiesen 5% der DES der 1. Generation und 7,4% der DES der 2. Generation eine Stentfraktur auf, während keine der BMS frakturiert war (Goto et al., 2015).

1.3.4. Zeitliches Auftreten bei BMS und DES

Natsuaki und Kollegen verglichen in ihrer Studie (s. Abbildung 4) die 10470 Patienten inkludierte, Langzeitdaten von BMS (roter Graph) vs. SES (blauer Graph) bis sieben Jahre nach Stentimplantation. SES gehören den DES der 1. Generation an. In Abbildung 4 sind die kumulativen Inzidenzen der klinischen ISR, definiert als TLR, in sieben Jahren nach Stentimplantation dargestellt. Die kumulative Inzidenz der TLR nach einem Jahr war bei BMS mit 7,9% signifikant höher als bei SES (2,3%). Nach 7 Jahren waren die kumulativen Inzidenzen der TLR der BMS und SES fast gleich (10,2% vs. 10,6%). Zwischen Jahr 1 und Jahr 7 stieg die kumulative Inzidenz der TLR bei SES jährlich um durchschnittlich 1,38 Prozentpunkte an, verglichen mit 0,38 Prozentpunkten bei BMS. In Abbildung 4 ist der Graphik rechts oben gut zu entnehmen, dass der rote Graph der BMS nach Jahr 1 ein Plateau erreicht, während sich der blaue Graph der SES mit einer kontinuierlich höheren Inzidenz dem Graphen der BMS annähert und schließlich knapp darüber endet. Die kumulative Inzidenz der späten TLR, definiert als TLR nach dem ersten Jahr, war bei SES signifikant höher als bei BMS (8,5% vs. 2,6%). Verglichen mit der kumulativen Inzidenz der späten TLR der SES nach einem Jahr, war die kumulative Inzidenz der späten TLR der SES um ein Vielfaches höher (8,5% vs. 2,3%). (Natsuaki et al., 2014)

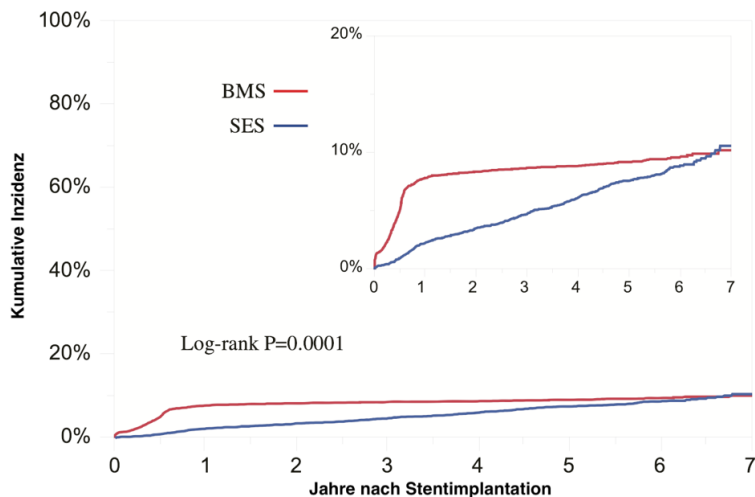


Abbildung 4 Kumulative Inzidenz klinisch indizierter Zielläsions-Revaskularisationen (Natsuaki et al., 2014)

X-Achse: Jahre nach Stentimplantation. Y-Achse: Kumulative Inzidenz klinisch indizierter Zielläsions-Revaskularisationen. Der rote Graph stellt bare metal stents dar. Sirolimus-eluting stents werden mit dem blauen Graph abgebildet. Mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

Cutlip und Kollegen untersuchten in einer Metaanalyse mit 1228 Patienten das klinische Outcome bei Patienten mit DES 2. Generation nach fünf Jahren. Zwischen Jahr 2 und Jahr 5 wurden lediglich 5,7% der Patienten im Rahmen einer TLR interveniert, wobei die meisten Interventionen zusammen mit einer Intervention in einem anderen Koronargefäß erfolgten. Dies könnte die Zahl der TLR erhöht haben. Die Mehrzahl der Ereignisse zwischen Jahr 2 und Jahr 5 waren auf Läsionen in anderen Gefäßen als dem der Index-Läsion zurückzuführen (durchschnittliche jährliche Hazard Rate 6,3% vs. 1,7%). (Cutlip et al., 2004)

1.3.5. Risikofaktoren

In einer Metaanalyse mit 10004 Patienten konnten verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung von ISR identifiziert werden (Cassese et al., 2014). Ein längerer Abschnitt der gestenteten Läsion, eine komplexere Morphologie der Läsion und kleinere Gefäße waren jeweils signifikant mit dem Auftreten von ISR assoziiert. Diabetes mellitus stellte sich ebenfalls als ein Risikofaktor für ISR heraus (Cassese et al., 2014). Kastrati und Kollegen fanden in ihrer Studie heraus, dass die geringere Größe des Gefäßes, der kleinere minimale Lumendurchmesser direkt nach Intervention und der Stenttyp die größten Risikofaktoren für die Entwicklung von ISR waren (Kastrati et al., 2006). Dabei stellten Paclitaxel-eluting Stents im Vergleich zu SES in kleineren Gefäßen einen größeren Risikofaktor für das Auftreten der

ISR dar: Die Inzidenz der TLR betrug bei Paclitaxel-eluting Stents 15,6%, während die Inzidenz der TLR bei SES bei 7,8% lag (Kastrati et al., 2006). Zusammenfassend stellen Prozedur-bezogene Faktoren die relevantesten Risikofaktoren dar, weswegen ein möglichst optimales angiographisches Ergebnis nach Intervention das Ziel sein sollte (Byrne, Joner, et al., 2015; Dangas et al., 2010).

1.3.6. Klinische Präsentation

Chen und Kollegen untersuchten in ihrer Studie mit 984 Patienten die klinische Präsentation der Patienten mit BMS-ISR. 9,5% der Patienten präsentierten sich mit einem Myokardinfarkt, während 26,4% der Patienten eine instabile Angina Pectoris aufwiesen (Chen et al., 2006). Somit hatten mehr als ein Drittel der Patienten mit BMS-ISR ein akutes Koronarsyndrom (Chen et al., 2006). In einer Studie, die 39 Patienten mit DES-ISR umfasste, präsentierten sich 77% der Patienten mit stabiler Angina Pectoris, 5% mit instabiler Angina Pectoris und 10% mit Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (Lee et al., 2008). Ein akutes Koronarsyndrom wiesen 15% der Patienten mit ISR auf (Lee et al., 2008). Diese Studien unterstreichen, dass die ISR keine harmlose Erscheinung und von großer klinischer Relevanz ist.

Magalhaes und Kollegen verglichen die klinischen Präsentationen der ISR bei BMS und DES der 1. und 2. Generation (Magalhaes et al., 2014). Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Stenttypen. Ein akutes Koronarsyndrom wiesen 66,7%-71% der Patienten auf. 5,2%-10,6% der Patienten präsentierten sich mit einem Myokardinfarkt (Magalhaes et al., 2014).

1.3.7. Einfluss antithrombozytärer Therapie und High Platelet Reactivity

Präklinische Studien gaben Hinweise auf eine Rolle der Thrombozyten in der Entwicklung von In-Stent Restenosen (Bornfeldt et al., 1994; Friedman et al., 1977; Nikol et al., 1992; Uchida et al., 1996; Ward et al., 1998; Wilentz et al., 1987). An Tiermodellen konnte die inhibitorische Wirkung von Clopidogrel auf die Thrombozytenadhäsion und neointimale Proliferation gezeigt werden, während Aspirin keinen Effekt aufwies (Herbert et al., 1993; Hermann et al., 2002). Folgende antithrombozytäre Medikamente wurden in klinischen Studien unter-

sucht: Ticlopidin, Thromboxan A2 Blocker und eine Kombination von Aspirin und Dipyridamol (Kastrati et al., 1997; Savage et al., 1995; Schwartz et al., 1988; Serruys et al., 1994). Keine der Studien konnte eine Reduktion der ISR-Rate aufzeigen. Eine Studie von Taylor und Kollegen konnte allerdings belegen, dass Aspirin im Vergleich zu Placebo die ISR-Rate bei Patienten sechs Monate nach Angioplastie reduziert (25% vs. 38%; $p < 0,025$) (Taylor et al., 1991). Außerdem war in dieser Studie der LLL bei mit Aspirin therapierten Patienten signifikant geringer als bei den Patienten, die mit Placebo therapiert wurden ($16 \pm 22\%$ vs. $22 \pm 25\%$; p -Wert $< 0,025$). In einer Subanalyse der PRODIGY-Studie untersuchten Campo und Kollegen die Auswirkung der Dauer der dualen antithrombozytären Therapie mit Aspirin und Clopidogrel von 6 oder 24 Monaten auf das klinische Outcome von Patienten, die aufgrund einer ISR behandelt wurden (Campo et al., 2014). Die kumulative Inzidenz des primären Endpunkts Tod, nicht-letaler Myokardinfarkt und zerebrovaskuläres Ereignis war nach 24 Monaten mit 7,3% in der Gruppe mit 24-monatiger dualen antithrombozytären Therapie geringer als in der Gruppe mit 6-monatiger dualen antithrombozytären Therapie (16,7%; p -Wert 0,034). Daraus schlossen die Autoren einen möglichen Vorteil durch eine prolongierte duale Plättchenaggregationshemmung für Patienten, die aufgrund einer ISR behandelt werden.

Eine High Platelet Reactivity trotz antithrombozytärer Therapie könnte eine vermehrte Thrombozytenadhäsion und -aggregation am verletzten Endothel bedingen. Die fehlende Inhibition der Ausschüttung von PDGF und TGF- β könnte wiederum mehr Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen erwirken und in einer ausgeprägteren neointimalen Hyperplasie resultieren. Aufgründessen könnte von einer High Platelet Reactivity eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ISR erwartet werden.

Studien zu HCPR ergaben widersprüchliche Ergebnisse. So konnten Fu und Kollegen in ihrer Studie HCPR, gemessen mittels Thromboelastographie, als unabhängigen Risikofaktor für ISR aufzeigen (Fu et al., 2014). Im Gegensatz dazu war bei einer Studie von Schulz und Kollegen mit 1608 Patienten HCPR, gemessen mit dem Multiplate Analyzer, nicht mit einer erhöhten ISR-Rate assoziiert (Schulz et al., 2010).

Die Studienlage zu HAPR und ISR ist sehr limitiert. Pamuckcu und Kollegen maßen HAPR mit dem PFA-100 und unterteilten die 204 Patienten in eine Gruppe mit HAPR und eine Gruppe ohne HAPR. Unter den Patienten mit ISR waren mehr Patienten mit HAPR als bei den Patienten ohne ISR (31,3% vs. 10,7%). (Pamuckcu et al., 2005)

Die vorliegende Arbeit ist die erste, die anhand einer großen Patientenzahl die Assoziation zwischen HAPR und klinischer sowie angiographischer ISR bei Patienten mit DES untersucht.

1.4. Zielsetzung der Dissertation

Die Studienlage zur Assoziation zwischen High on-Aspirin Platelet Reactivity und In-Stent Restenose ist sehr begrenzt. Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Assoziation zwischen HAPR und der Rate der In-Stent Restenosen nach PCI mit Implantation von überwiegend medikamentenfreisetzenden Stents. Zu diesem Zweck wurden die Patienten der Studienpopulation aus dem ISAR-ASPI Register mithilfe der Ergebnisse des Multiplate Analyzers in eine Gruppe mit HAPR und eine Gruppe ohne HAPR eingeteilt und die beiden Gruppen miteinander verglichen. Zum einen wurde der primäre Endpunkt klinische In-Stent Restenose nach einem Jahr untersucht, zum anderen wurden die sekundären angiographischen Endpunkte binäre angiographische Restenose und später Lumenverlust bei einer Nachfolge-Angiographie nach 6-8 Monaten untersucht.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse aus dem Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-ASpirin and Platelet Inhibition (ISAR-ASPI) Register. Es wurde untersucht, ob es eine Assoziation zwischen HAPR und ISR gibt. Die Studie wurde im Einklang mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2. Studienpopulation

Die Patienten dieser Studie sind Teil des ISAR-ASPI Registers, in das Patienten im Zeitraum von Februar 2007 bis Mai 2013 aufgenommen wurden. Abbildung 5 veranschaulicht das Prozedere einer vorausgegangenen prospektiven Studie mit dem primären Endpunkt Tod oder Stentthrombose, welche letztendlich die Population des ISAR-ASPI Registers definierte. Im Folgenden wird die Zusammensetzung des ISAR-ASPI Registers näher erläutert:

Von 11588 Patienten, die im Studienzeitraum mit einer PCI behandelt wurden, erfüllten 7250 Patienten die Einschlusskriterien. Diese setzten eine Vorbehandlung mit 500 mg Aspirin (n=9700) und die Verfügbarkeit eines Thrombozytenfunktionstests (n=7250) voraus. Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien Stentthrombose (n=24) und kardiogener Schock (n=136) enthält das ISAR-ASPI Register insgesamt 7090 Patienten. (Mayer et al., 2014)

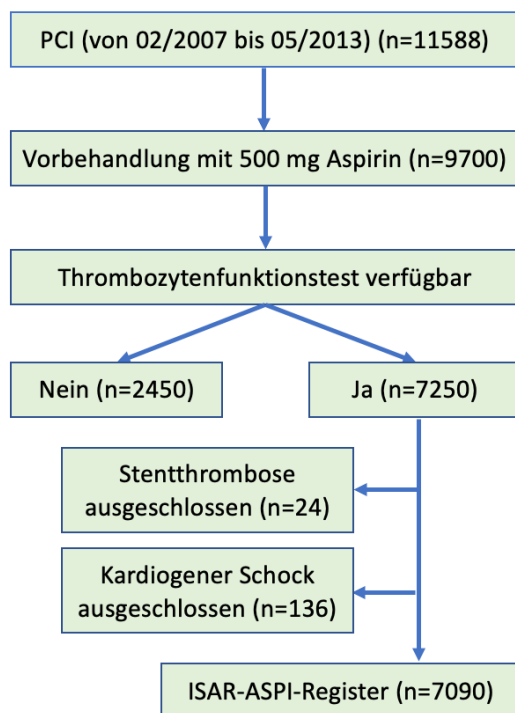


Abbildung 5 Zusammensetzung des ISAR-ASPI Registers
 übersetzt nach (Mayer et al., 2014)

Abkürzung: ISAR-ASPI-Register: Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Aspirin and Platelet Inhibition-Register; PCI: perkutane Koronarintervention (engl. percutaneous coronary intervention). Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Zusammenfassend mussten die Patienten die klinischen Einschlusskriterien stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, ST-Hebungs-Myokardinfarkt, Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt und durchgeführte PCI erfüllen. Zudem wurde ein verfügbarer Thrombozytenfunktionstest mit dem Multiplate Analyzer und eine Vorbehandlung mit 500 mg Aspirin vorausgesetzt. Zum Ausschluss aus der Studie führte eine Stentthrombose oder ein kardiogener Schock. Nur bei Vorliegen aller Einschlusskriterien und Abwesenheit aller Ausschlusskriterien, wie in Tabelle 1 zusammengefasst, konnten Patienten in das ISAR-ASPI Register eingeschlossen werden.

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Stabile AP, instabile AP, STEMI oder NSTEMI	Stentthrombose

Vorbehandlung mit 500 mg Aspirin

Abkürzungen: AP: Angina Pectoris; NSTEMI: non-ST-segment elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt); STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction (ST-Hebungs-Myokardinfarkt)

Die aktuelle Analyse umfasst 4839 Patienten aus dem ISAR-ASPI Register. Die Studienpopulation besteht folglich aus 68,3% des Registers. Ab Januar 2012 wurde die Durchführung einer Nachfolge-Angiographie nicht mehr empfohlen. Aus diesem Grund wurden die Daten der Patienten, die von Januar 2012 bis Mai 2013 in das ISAR-ASPI Register eingeschlossen wurden, nicht in die vorliegende Analyse mit einbezogen. Dadurch wurde der Anteil der Patienten, bei denen eine Nachfolge-Angiographie durchgeführt wurde, erhöht und lag bei 73,2%. Dementsprechend konnten bei 73,2% der 4839 Patienten die Nachfolge-Angiographie mittels QCA ausgewertet werden und im Hinblick auf die sekundären Endpunkte untersucht werden. Der primäre Endpunkt wurde für alle 4839 Patienten analysiert. Die Patienten dieser Studie wurden im Zeitraum Februar 2007 bis Dezember 2011 in zwei deutschen Kliniken mit einer PCI behandelt. Das Deutsche Herzzentrum München und die Medizinische Klinik und Poliklinik Innere Medizin I am Klinikum rechts der Isar in München (beide Technische Universität München) nahmen an der Studie teil.

2.3. Studienablauf und Patientennachsorge

Das Prozedere der vorliegenden Studie entspricht der bereits erwähnten vorausgegangenen Analyse des ISAR-ASPI Registers von Mayer und Kollegen (Mayer et al., 2014). Unmittelbar vor der PCI wurden die Patienten aus dem ISAR-ASPI Register mit 500mg Aspirin intravenös sowie mit einem Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor-Antagonist vorbehandelt. Nach der PCI erhielten die Patienten standardmäßig eine duale Plättchenaggregationshemmung. Außerdem wurde 100mg Aspirin zweimal täglich auf unbestimmte Zeit empfohlen.

Wenige Minuten nach Verabreichung von Aspirin und unmittelbar vor Start der PCI wurde Blut aus der arteriellen Schleuse entnommen. Eine vollständige Hemmung der Thrombozy-

ten über die Hemmung der Cyclooxygenase-1 erfolgt bereits innerhalb von fünf Minuten nach intravenöser Verabreichung von Aspirin (Nagelschmitz et al., 2014; Sibbing & Massberg, 2012). Für die Blutabnahme wurden 4,5 ml Lepirudin-haltige Blutampullen (25µg/ml, Repludan; Dynabyte Informationssysteme, Rechtsform: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; München, Deutschland) verwendet.

Die Patienten verblieben für mindestens zwei Tage nach PCI im Krankenhaus. Nach Entlassung wurden sie nach 30 Tagen, nach sechs Monaten und nach einem Jahr telefonisch im Rahmen der Nachsorge kontaktiert. Patienten, die bei diesen Interviews Beschwerden angaben, unterzogen sich in der Ambulanz der jeweiligen Klinik einer umfassenden Untersuchung. Die Untersuchungen umfassten klinische, elektrokardiographische und Laborkontrollen. Während des Krankenhausaufenthaltes wurde bei den Patienten standardmäßig eine Nachfolge-Angiographie nach 6-8 Monaten geplant. Des Weiteren wurde die Angiographie unabhängig davon bei Auftreten von Symptomen oder Anzeichen für eine myokardiale Ischämie durchgeführt.

Bezüglich des HAPR-Status verblindete Mitarbeiter des Labors für QCA führten die Beurteilung der Angiographien der Index PCI und der Nachfolge-Angiographie nach 6-8 Monaten hinsichtlich der Graduierung vorhandener Stenosen für die Auswertung der sekundären Endpunkte durch.

Das Personal des Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen Research Centers (ISAResearch Center) pflegte die Daten der telefonischen Interviews sowie der Nachfolge-Untersuchungen in eine elektronische Datenbank ein. Das Personal ergänzte die Datenbank ebenso mit externen Befunden, Informationen von Angehörigen sowie Informationen über erneute stationäre Aufnahmen ins Krankenhaus.

2.4. Datenauswertung mittels quantitativer Koronarangiographie

Von allen Patienten, bei denen eine elektive Nachfolge-Angiographie nach 6-8 Monaten durchgeführt wurde, wurden die Daten der Angiographie der Index PCI mit den Daten der der Nachfolge-Angiographie verglichen. Die Auswertung der Angiogramme erfolgte offline im

QCA-Labor des ISAResearch Centers im Deutschen Herzzentrum in München. Das Personal war nicht über den HAPR-Status der Patienten informiert. Es wurde das validierte automatische Kantendetektionssystem CMS Version 7.1 (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande) verwendet. Die Angiogramme wurden im Herzkatheterlabor nach intrakoronarer Gabe von Nitroglyzerin aufgenommen, um eine koronare Vasodilatation herbeizuführen und einen Vasospasmus nicht fälschlicherweise als Stenose zu interpretieren. Die Aufnahmen erfolgten in mehreren Projektionen. Die QCA-Messungen der Angiographie der Index PCI und der Nachfolge-Angiographie erfolgten jeweils mit der Projektion, die die Läsion am unvorteilhaftesten darstellte. Für die Kalibrierung der Messungen wurde die mit Kontrastmittel gefüllte Katheterspitze herangezogen.

2.5. Material

Der Multiplate Analyzer des Herstellers Roche Diagnostics (Basel, Schweiz; Rechtsform: Aktiengesellschaft) diente zur Durchführung des Thrombozytenfunktionstests mittels der Methode der Vollblutaggregometrie. Durch Hinzugabe von AS wird hierbei eine Thrombozytenaggregation induziert, die über die Erhöhung der elektrischen Impedanz gemessen werden kann. Diese Methodik fand bereits in mehreren Studien Anwendung und wird im folgenden Abschnitt näher erläutert (Jámbor et al., 2009; Mayer et al., 2014):

In jeder Testeinheit befinden sich zwei Kupferdrähte, die mit Silber beschichtet sind und eine hohe elektrische Leitfähigkeit aufweisen. Die Länge dieser Drähte beträgt 3,2 mm. Zunächst wird das Vollblut-Lepirudin-Gemisch mit 0,9%-Natriumchlorid-Lösung im Verhältnis von 1:2 in die Testeinheit gegeben. Während einer dreiminütigen Inkubationszeit wird das Gemisch umgerührt. Durch Hinzugabe von 0,5 mM AS wird die Thrombozytenaggregation an den Kupferdrähten induziert. Dies bewirkt eine Erhöhung der Impedanz, die innerhalb der nächsten sechs Minuten nach AS-Gabe kontinuierlich gemessen wird. Die Ergebnisse der Messung werden in abstrakten Einheiten (AU; engl.: aggregation unit) quantifiziert und gegen die Zeit aufgetragen (AU x min).

Alle Materialien, die für den Thrombozytenfunktionstest verwendet wurden, wurden vom Hersteller Roche Diagnostics (Basel, Schweiz; Rechtsform: Aktiengesellschaft) bezogen.

2.6. Endpunkte

Als **primärer Endpunkt** wurde die klinische In-Stent Restenose festgelegt. Diese wurde als TLR innerhalb eines Jahres definiert. Die TLR bezeichnet eine Revaskularisation (PCI oder Bypass-Operation) des Segments 5 mm proximal bis 5 mm distal des implantierten Stents (Cutlip et al., 2007). Hierbei gab es verschiedene Indikationen zur Durchführung einer TLR, wie das ARC definierte (Cutlip et al., 2007):

- Läsion, die eine Stenose mit einem Durchmesser $>70\%$ des Lumens aufweist, unabhängig von der klinischen Symptomatik
- Läsion, die eine Stenose mit einem Durchmesser $\geq 50\%$ des Lumens aufweist, mit klinischer Angina-Pectoris-Symptomatik oder Anzeichen für eine Myokardischämie im Elektrokardiogramm in Ruhe oder Belastung oder bei invasiven funktionellen Tests wie zum Beispiel der Fraktionellen Flussreserve

Sekundäre Endpunkte waren die BAR sowie der LLL jeweils zum Zeitpunkt der Nachfolge-Angiographie nach 6-8 Monaten. Die BAR wurde als Stenose mit $\geq 50\%$ Obstruktion des Lumens definiert. Der LLL wurde als Differenz zwischen dem minimalen Lumendurchmesser (engl. minimal lumen diameter) unmittelbar nach Stent-Implantation und dem minimalen Lumendurchmesser bei der Nachfolge-Angiographie berechnet.

2.7. Studienrelevante Definitionen

Weitere für die Studie relevante Definitionen werden im Folgenden näher erläutert. Die mit dem Multiplate Analyzer gemessenen Thrombozytenaggregationswerte wurden in Quintile eingeteilt. Das obere Quintil (20%) wurde als HAPR definiert.

Auftretende Blutungen im Krankenhaus wurden nach den Thrombolysis in Myocardial Infarction-Kriterien definiert (Chesebro et al., 1987): Demnach wurde eine Blutung mit einem Abfall des Hämoglobinwerts um ≥ 5 g/dl oder einem Abfall des Hämatokritwerts um $>15\%$ mit kli-

nisch overten Blutungszeichen sowie jegliche intrakranielle Blutungen als „größer“ klassifiziert. Als „kleinere“ Blutung wurde eine klinisch overte Blutung mit einem Hämoglobinabfall von 3-5 g/dl bzw. Hämatokritabfall von 10-15%, eine okkulte Blutung mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 4 g/dl bzw. einem Hämatokritabfall von $\geq 12\%$ sowie eine spontane Hämaturie oder Hämatemesis $>120\text{ml}$ bezeichnet.

Die Berechnung des Body-Mass-Indexes basierte auf den Daten der Körpergröße und des Körpergewichts der Patienten. Die Messung dieser Daten erfolgte während des Krankenhausaufenthaltes. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mithilfe der Formel aus der Modification of Diet in Renal Disease-Studie geschätzt (Levey et al., 1999). Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertension und Hypercholesterinämie wurden nach allgemein anerkannten Kriterien definiert. Die Flächen-Längen-Methode wurde benutzt, um anhand der linksventrikulären Angiogramme die globale linksventrikuläre Auswurfraction zu messen.

2.8. Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (25.-75. Perzentile) angegeben. Das Verteilungsmuster der kontinuierlichen Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Ein Vergleich der kontinuierlichen Variablen erfolgte mittels des t-Tests oder des Wilcoxon-Rangsummen-Tests.

Kategoriale Variablen werden in Anzahl und prozentualen Anteilen (%) dargestellt. Verglichen wurden diese mithilfe des Chi-Quadrat-Tests.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die kumulative Inzidenz des primären Endpunkts zu berechnen. Mithilfe des Log-Rank-Tests wurden Unterschiede im Überleben verglichen.

Die proportionale Cox-Regressionsanalyse wurde angewandt, um die Variablen des primären Endpunkts zu untersuchen. Die Assoziation zwischen HAPR und BAR wurde mittels des multiplen linearen Regressionsmodells bewertet. Folgende Variablen wurden in die Regressionsanalysen mit einbezogen: HAPR, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, arterielle

Hypertension, Hypercholesterinämie, Rauchen, klinische Präsentation, glomeruläre Filtrationsrate, der Ausgangswert des C-reaktiven Proteins, die ADP-induzierten Thrombozytenaggregationswerte und der Stent-Typ. Außerdem wurde die Interaktion zwischen klinischer Präsentation und HAPR in Bezug auf den primären Endpunkt und BAR untersucht.

Für die statistische Auswertung wurde die R Statistical Software der Foundation for Statistical Computing (Wien, Österreich) verwendet. Ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ galt als statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

Das obere Quintil der Thrombozytenaggregationswerte wurde als HAPR definiert. In dieser Studie entspricht dies einem Cut-off-Wert von 191 AU x min. 952 Patienten mit Thrombozytenaggregationswerten ≥ 191 AU x min gehören der Gruppe mit HAPR an, 3887 Patienten mit Werten < 191 AU x min werden als Patienten ohne HAPR bezeichnet.

3.1. Basischarakteristika der Studienpopulation

In Tabelle 2 werden die Basischarakteristika der Studienpopulation dargestellt. In Bezug auf mehrere Charakteristika unterscheiden sich die Patientengruppe mit HAPR und diejenige ohne HAPR signifikant. Der Body-Mass-Index war bei den Patienten mit HAPR im Mittel niedriger als bei den Patienten ohne HAPR ($27,1 \pm 4,2$ kg/m² vs. $27,7 \pm 4,4$ kg/m²; p-Wert 0,002). 39,1% der Patienten mit HAPR hatten eine arterielle Hypertonie, während diese bei 46,8% der Patienten ohne HAPR vorlag (p-Wert $< 0,001$). Mehr Patienten ohne HAPR als Patienten mit HAPR wiesen eine Hypercholesterinämie auf (73,4% vs. 66,8%; p-Wert $< 0,001$). Die glomeruläre Filtrationsrate war mit einem Mittelwert von $84,2 \pm 34,3$ ml/min niedriger bei Patienten mit HAPR als bei Patienten ohne HAPR ($88,5 \pm 35,4$ ml/min; p-Wert $< 0,001$). Die Werte des C-reaktiven Proteins waren in der Gruppe der Patienten ohne HAPR im Vergleich geringer ($8,1 \pm 22,8$ mg/l vs. $13,7 \pm 35,4$ mg/l; p-Wert 0,001). Die ADP-induzierten Thrombozytenaggregationswerte waren im Mittel bei der Gruppe mit HAPR höher als bei der Gruppe ohne HAPR ($367,5 \pm 272,7$ AU x min vs. $259,6 \pm 223,1$ AU x min; p-Wert $< 0,001$).

Im Hinblick auf die klinische Präsentation stellten sich 2863 (59,2%) Patienten mit einem chronischen Koronarsyndrom (entsprechend einer stabilen Angina Pectoris) vor, während 1976 Patienten (40,8%) aufgrund eines akuten Koronarsyndroms behandelt wurden. Zu einem akuten Koronarsyndrom werden der Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, der ST-Hebungs-Myokardinfarkt sowie die instabile Angina Pectoris gezählt.

Tabelle 2 Basischarakteristika

Charakteristikum	AS-induzierte Thrombozytenaggregation		p-Wert
	mit HAPR (n=952)	ohne HAPR (n=3887)	
Alter (in Jahren)	68,5 ± 11,1	67,8 ± 10,8	0,07
Weibliches Geschlecht	201 (21,1)	929 (23,9)	0,07
Diabetes mellitus	268 (28,2)	1124 (28,9)	0,64
Mit Insulin therapiert	89 (9,3)	347 (8,9)	0,68
Arterielle Hypertension	372 (39,1)	1821 (46,8)	<0,001
Hypercholesterinämie	636 (66,8)	2855 (73,4)	<0,001
Aktive Raucher	139 (14,6)	665 (17,1)	0,06
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,1 ± 4,2	27,7 ± 4,4	0,002
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	52,6 ± 12,2	53,6 ± 11,2	0,11
Serumkreatinin (mg/dl)	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,7	0,10
GFR (ml/min)	84,2 ± 34,3	88,5 ± 35,4	<0,001
C-reaktives Protein (mg/l)	13,7 ± 35,4	8,1 ± 22,8	0,001
ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (AU x min)	367,5 ± 272,7	259,6 ± 223,1	<0,001
Früherer Myokardinfarkt	256 (26,9)	1020 (26,2)	0,68

Frühere Bypassoperation	138 (14,5)	566 (14,6)	0,96
KHK	-	-	0,67
1-Gefäß-KHK	163 (17,1)	619 (15,9)	-
2-Gefäß-KHK	253 (26,6)	1043 (26,8)	-
3-Gefäß-KHK	536 (56,3)	2225 (57,2)	-
Anzahl der Läsionen	1,8 ± 1,0	1,8 ± 0,9	0,98
Klinische Präsentation	-	-	0,05
ST-Hebungs-Myokardinfarkt	104 (10,9)	367 (9,4)	-
Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt	50 (5,3)	149 (3,8)	-
Instabile Angina Pectoris	234 (24,6)	1072 (27,6)	-
Stabile Angina Pectoris	564 (59,2)	2299 (59,2)	-

übersetzt nach (Mayer et al., 2023)

Die Daten sind in Mittelwert ± Standardabweichung oder Anzahl der Patienten angegeben. Die Daten in Klammern sind in Prozent (%) angegeben. Abkürzungen: ADP: Adenosindiphosphat; AS: Arachidonsäure; AU: aggregation unit (Einheit); GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HAPR: high on-aspirin treatment platelet reactivity; KHK: koronare Herzkrankheit

Bei 68 der 952 Patienten mit HAPR und bei 232 der 3887 Patienten ohne HAPR trat eine kleinere oder größere Blutung im Krankenhaus auf (7,1% vs. 6,0%; p-Wert 0,18). Somit unterschieden sich beide Gruppen in Bezug auf Blutungen nicht statistisch signifikant.

3.2. Angiographische und prozedurale Charakteristika

Tabelle 3 präsentiert die angiographischen und prozeduralen Charakteristika. In Bezug auf die Lokalisation des Zielgefäßes unterschieden sich beide Patientengruppen nicht signifikant (p-Wert 0,71). 1242 Läsionen in der Gruppe mit HAPR (73,3%) wurden im Vergleich zu 5058 Läsionen in der Gruppe ohne HAPR (74,2%) als komplex (Typ B2 oder C) eingeordnet (p-

Wert 0,42). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der prozentualen Anzahl der chronischen Verschlüsse (5,7% vs. 5,4%; p-Wert 0,72), der Anzahl an ostialen Läsionen (23,1% vs. 23,6%; p-Wert 0,66) und der Bifurkationsläsionen (29,1 vs. 29,7%; p-Wert 0,67). Hinsichtlich der Art der Intervention wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt (p-Wert 0,02). So erfolgte in der Gruppe mit HAPR bei 95,9% der Läsionen eine Implantation eines medikamentenfreisetzenden Stents, in der Gruppe ohne HAPR bei 95,4%. 2,7% der Läsionen in der Gruppe mit HAPR wurden mit einer Ballonangioplastie behandelt im Vergleich zu 3,8% der Läsionen in der Gruppe ohne HAPR. Die Läsionen in der Gruppe mit HAPR waren im Mittel mit $16,0 \pm 9,7$ mm ähnlich lang wie die Läsionen in der Gruppe ohne HAPR ($16,2 \pm 25,5$ mm; p-Wert 0,88). Der Referenzdurchmesser war mit einem Mittelwert von $2,8 \pm 0,6$ mm in der Gruppe mit HAPR signifikant kleiner als derjenige in der Gruppe ohne HAPR ($2,9 \pm 0,6$ mm; p-Wert 0,04).

Tabelle 3 Angiographische und prozedurale Charakteristika

Charakteristikum	AS-induzierte Thrombozytenaggregation		p-Wert
	mit HAPR (1695 Läsionen)	ohne HAPR (6814 Läsionen)	
Zielgefäßlokalisierung	-	-	0,71
Linke Koronararterie (Hauptstamm)	86 (5,1)	353 (5,2)	-
Ramus interventricularis anterior	692 (40,8)	2702 (39,7)	-
Ramus circumflexus	422 (24,9)	1711 (25,1)	-
Rechte Koronararterie	466 (27,5)	1898 (27,9)	-
Venöser Bypass	29 (1,7)	150 (2,2)	-
Komplexe (Typ B2 oder C) Läsionen	1242 (73,3)	5058 (74,2)	0,42

Chronische Verschlüsse	96 (5,7)	371 (5,4)	0,72
Ostiale Läsionen	392 (23,1)	1610 (23,6)	0,66
Bifurkationsläsionen	494 (29,1)	2022 (29,7)	0,67
Art der Intervention	-	-	0,02
Implantation eines medikamenten- freisetzenden Stents	1626 (95,9)	6497 (95,4)	-
Implantation eines Stents ohne medikamentöse Beschichtung	23 (1,4)	58 (0,9)	-
Ballonangioplastie	46 (2,7)	259 (3,8)	-
Länge der Läsion (mm)	16,0 ± 9,7	16,2 ± 25,5	0,88
Referenzdurchmesser (mm)	2,8 ± 0,6	2,9 ± 0,6	0,04

übersetzt nach (Mayer et al., 2023)

Die Daten sind in Mittelwert ± Standardabweichung oder Anzahl der Läsionen angegeben. Die Daten in Klammern sind in Prozent (%) angegeben. Abkürzungen: AS: Arachidonsäure; HAPR=high on-aspirin treatment platelet reactivity

3.3. Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt klinische Restenose trat innerhalb eines Jahres bei 94 von 952 Patienten mit HAPR auf (Kumulative Inzidenz 9,9%) im Vergleich zur Gruppe der Patienten ohne HAPR, in welcher 405 der 3887 Patienten eine klinische Restenose zeigten (Kumulative Inzidenz 10,4%). Die Hazard Ratio beträgt 0,96 mit einem Konfidenzintervall von 0,77-1,19 (p-Wert 0,70).

In die Cox-Regressionsanalyse wurden im Rahmen einer multivariaten Analyse die Variablen HAPR, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, arterielle Hypertension, Hypercholesterinämie, Rauchen, klinische Präsentation, glomeruläre Filtrationsrate, der Ausgangswert des C-reaktiven Proteins, die ADP-induzierten Thrombozytenaggregationswerte und der Stent-Typ

mit einbezogen. Die Cox-Regressionsanalyse ergab, dass HAPR kein unabhängiges Korrelat des primären Endpunkts war (angepasste Hazard Ratio=0,98; 95%-Konfidenzintervall 0,78-1,23; p-Wert 0,85, berechnet pro HAPR-Quintil). Zudem ergab dabei eine weitere Analyse, dass HAPR nicht mit der klinischen Präsentation (chronische Koronarsyndrome oder akute Koronarsyndrome) in Bezug auf den primären Endpunkt interagierte (p-Wert 0,32).

3.4. Sekundäre Endpunkte

Bei 73,2% der Patienten wurde nach 6-8 Monaten eine Nachfolge-Koronarangiographie durchgeführt. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der sekundären Endpunkte binäre Restenose (BAR) und später Lumenverlust (LLL) aufgeführt. In Bezug auf die BAR gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (15,2% vs. 14,9%; p-Wert 0,79). Im Hinblick auf den LLL unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant (p-Wert 0,93). Die Mittelwerte für den LLL betragen $0,32 \pm 0,57$ mm in der Gruppe mit HAPR und $0,32 \pm 0,59$ mm in der Gruppe ohne HAPR. In Abbildung 6 sind die kumulativen Raten des LLL in Form von kumulativen Verteilungskurven veranschaulicht. Hierbei sind die kumulativen Raten des LLL in der Gruppe mit HAPR mit der blauen Kurve dargestellt und diejenigen in der Gruppe ohne HAPR mit der schwarzen Kurve. Der Durchmesser der Stenose betrug im Mittel sowohl in der Gruppe mit HAPR als auch in der Gruppe ohne HAPR 32,8%, lediglich in der Standardabweichung unterschieden sich die Werte geringfügig (18,4% vs. 18,6%; p-Wert 0,92). Der minimale Durchmesser des Lumens war mit $1,99 \pm 0,69$ mm in der Gruppe mit HAPR geringer als in der Gruppe ohne HAPR ($2,01 \pm 0,71$ mm), wenngleich der Unterschied nicht signifikant war (p-Wert 0,54).

Tabelle 4 Sekundäre Endpunkte der Nachfolge-Angiographie nach 6-8 Monaten

Charakteristikum	AS-induzierte Thrombozytenaggregation		p-Wert
	mit HAPR (1085 Läsionen)	ohne HAPR (5216 Läsionen)	
Binäre Restenose (%)	165 (15,2)	777 (14,9)	0,79

Später Lumenverlust (mm)	0,32 ± 0,57	0,32 ± 0,59	0,93
Später Lumenverlust (mm)*	0,18 [-0,04 – 0,50]	0,17 [-0,04 – 0,49]	0,46
Durchmesser der Stenose (%)	32,8 ± 18,4	32,8 ± 18,6	0,92
Minimaler Durchmesser des Lumens (mm)	1,99 ± 0,69	2,01 ± 0,71	0,54

übersetzt nach (Mayer et al., 2023)

Die Daten sind, sofern nicht anders bezeichnet, in Mittelwert ± Standardabweichung oder Anzahl der Läsionen angegeben. Die Daten in Klammern sind in Prozent (%) angegeben. * Die Daten zum späten Lumenverlust in dieser Zeile sind als Mediane mit 25.-75. Perzentilen dargestellt. Abkürzungen. AS: Arachidonsäure; HAPR=high on-aspirin treatment platelet reactivity.

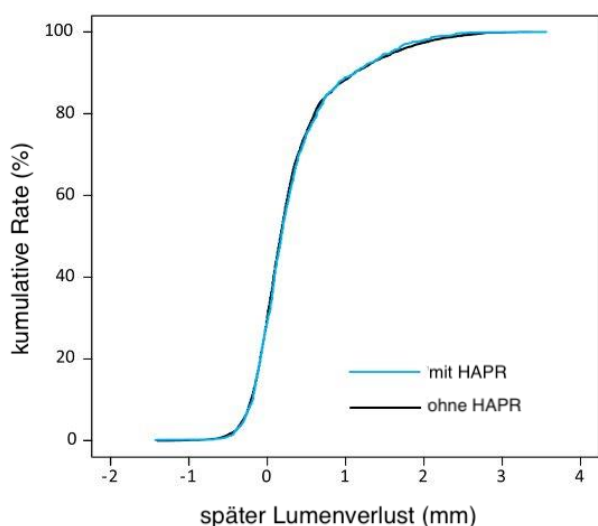


Abbildung 6 Später Lumenverlust (kumulative Verteilungskurven)

übersetzt nach (Mayer et al., 2023)

Dargestellt sind die kumulativen Raten des späten Lumenverlusts (LLL) in Form von kumulativen Verteilungskurven. X-Achse: später Lumenverlust in mm. Y-Achse: kumulative Rate in %. Blaue Kurve: kumulative Raten des LLL in der Gruppe mit HAPR. Schwarze Kurve: kumulative Raten des LLL in der Gruppe ohne HAPR. Abkürzungen: HAPR: high on-aspirin treatment platelet reactivity

Es wurde eine multivariate Analyse mit den Variablen HAPR, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, arterielle Hypertension, Hypercholesterinämie, Rauchen, klinische Präsentation, glomeruläre Filtrationswerte, Ausgangswert des C-reaktiven Proteins, ADP-induzierte Thrombozytenaggregationswerte und Stent-Typ durchgeführt. Diese ergab, dass HAPR kein unabhängiges Korrelat der BAR war (angepasste Odds Ratio 0,99 (0,97-1,01; p-Wert 0,30, errechnet pro HAPR-Einheit). Außerdem gab es keine Interaktion zwischen HAPR und klini-

scher Präsentation (chronische Koronarsyndrome oder akute Koronarsyndrome) in Bezug auf die BAR (p-Wert 0,14).

In Abbildung 7 sind die wesentlichen Informationen zur Studienpopulation und die Ergebnisse der Studie übersichtlich zusammengefasst. Die Balkendiagramme veranschaulichen die Ergebnisse des primären Endpunkts klinische Restenose (linkes Diagramm) und der sekundären Endpunkte binäre angiographische Restenose (mittiges Diagramm) und später Lumenverlust (rechtes Diagramm). Die roten Balken stellen die Patientengruppe mit HAPR dar. Die grünen Balken bilden die Patientengruppe ohne HAPR ab.

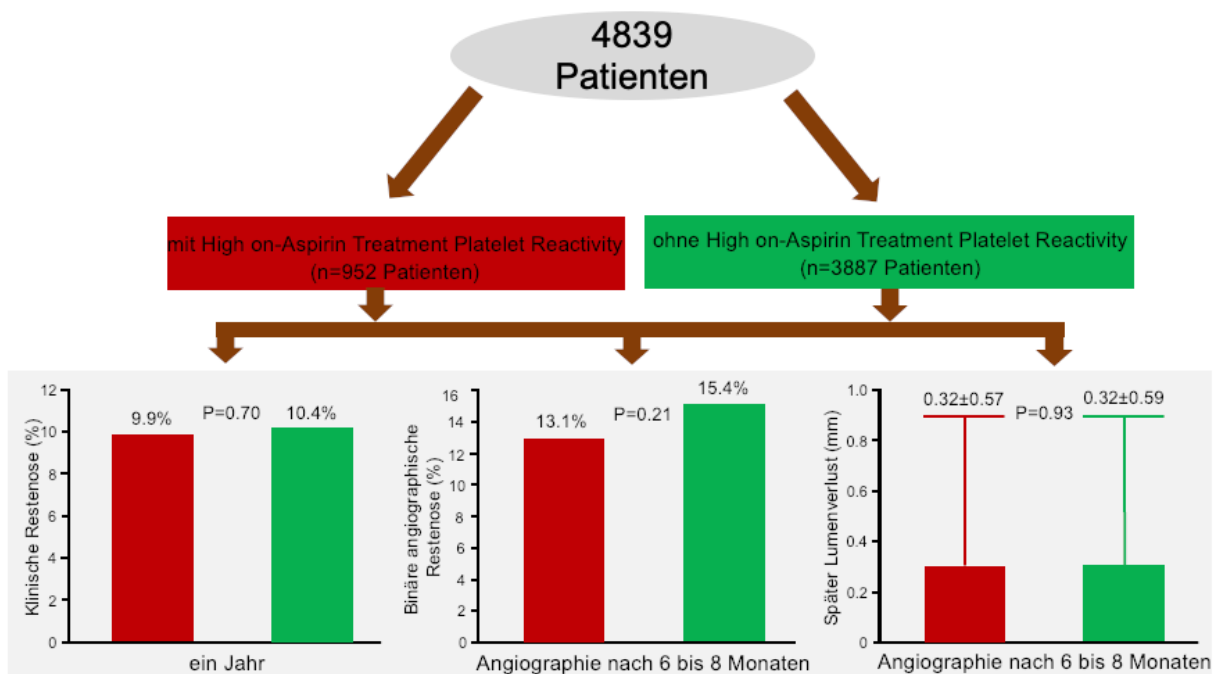


Abbildung 7 Zusammenfassung der Studienpopulation und Studienergebnisse

übersetzt nach (Mayer et al., 2023)

Dargestellt ist die Unterteilung der Studienpopulation in die Patientengruppen mit HAPR und ohne HAPR. Außerdem befinden sich in der Abbildung folgende Balkendiagramme, die die Studienergebnisse veranschaulichen:

linkes Diagramm: Darstellung der Ergebnisse für den primären Endpunkt klinische Restenose. x-Achse: ein Jahr. y-Achse: Rate der klinischen Restenosen in %. **mittiges Diagramm:** Darstellung der Ergebnisse für den sekundären Endpunkt binäre angiographische Restenose. x-Achse: Angiographie nach 6 bis 8 Monaten. y-Achse: Rate der binären angiographische Restenosen in %. **rechtes Diagramm:** Darstellung der Ergebnisse für den sekundären Endpunkt später Lumenverlust in mm mit Standardabweichung. x-Achse: Angiographie nach 6-8 Monaten. y-Achse: später Lumenverlust in mm. In allen Diagrammen stellen die roten Balken die Patientengruppe mit HAPR und die grünen Balken die Patientengruppe ohne HAPR dar.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte keine Assoziation zwischen HAPR und der klinischen Restenose Rate nach einem Jahr belegt werden. Außerdem war HAPR nicht mit den angiographischen Endpunkten BAR und LLL bei der Nachfolge-Angiographie nach 6-8 Monaten assoziiert. Nachfolgend werden mögliche Gründe für die in dieser Studie fehlende Assoziation erläutert.

Wenige Studien mit kleiner Patientenzahl untersuchten bisher den möglichen Einfluss von Aspirintherapie auf die Rate der In-Stent Restenosen. So berichteten Taylor und Kollegen über eine niedrigere Restenoserate nach sechs Monaten bei Patienten, die nach PTCA mit Aspirin therapiert wurden, im Vergleich zu Patienten, die Placebo bekamen (25% vs. 38%) (Taylor et al., 1991). Bei Patienten, die Aspirin einnahmen, war der angiographische Endpunkt LLL ebenso signifikant geringer als bei Patienten, die Placebo einnahmen ($16 \pm 22\%$ vs. $22 \pm 25\%$; p-Wert $<0,01$). Im Gegensatz dazu konnten Savage und Kollegen keine Assoziation zwischen Aspirintherapie und angiographischer Restenose nach PTCA belegen, wobei die Rate der späten ischämischen Ereignisse in dieser Studie niedriger war (Savage et al., 1995). Die genannten Studien untersuchten jeweils die Restenoseraten nach PTCA, es wurden folglich keine BMS oder DES implantiert. Die Ergebnisse der eben genannten Studien können nicht ohne Weiteres auf die ISR-Rate bei DES übertragen werden. Auch andere gerinnungshemmende Medikamente, wie Warfarin (Urban et al., 1988), Heparin (Ellis et al., 1989), Bivalirudin (Serruys et al., 1995), Ticlopidin (Kastrati et al., 1997), Thromboxan A2 Blocker (Serruys et al., 1991) und eine Kombination aus Aspirin und Dipyridamol (Schwartz et al., 1988) wurden in Bezug auf die Auswirkung auf die Restenoserate im Rahmen von klinischen Studien getestet (Mayer et al., 2023). Alle soeben genannten Studien, außer diejenige mit Ticlopidin, bezogen sich auf die Restenoserate nach PTCA. In der Studie, in der Ticlopidin verabreicht wurde, erfolgte die Analyse in Bezug auf die ISR-Rate nach BMS-Implantation (Kastrati et al., 1997). Für Bivalirudin, Thromboxan A2 Blocker und die Kombination von Aspirin und Dipyridamol konnte zwar eine geringere Rate an thrombotischen Er-

eignissen nachgewiesen werden, jedoch konnten diese Medikamente nicht die Rate der Restenosen verringern (Schwartz et al., 1988; Serruys et al., 1995; Serruys et al., 1991).

Seitdem DES die ISR-Rate im Vergleich zur Rate bei BMS und Angioplastie drastisch reduzierten, kommen im klinischen Alltag überwiegend DES zum Einsatz (Byrne, Serruys, et al., 2015; Cassese et al., 2014; *Deutsche Herzstiftung*, 2019). Das Verständnis der Pathophysiologie der ISR bei DES ist daher von großer klinischer Relevanz. Die Medikamente, die aus DES freigesetzt werden, reduzieren die neointimale Hyperplasie, indem sie die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen in die Neointima verringern (Marx et al., 1995; Poon et al., 1996; Wiskirchen et al., 2004). Dies resultiert in einer hypozellulären Neointima bei DES-ISR im Vergleich zu einer zellreichen Neointima bei BMS-ISR (Alfonso et al., 2014; Byrne, Joner, et al., 2015; Byrne et al., 2012). Der Einfluss der Thrombozyten wurde bislang vor allem im Rahmen der Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen in die Neointima durch vermehrte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wie TFG- β und PDGF diskutiert (Ip et al., 1991; Le Breton et al., 1996; Lee et al., 2004). Aus der Hypozellulärität der Neointima bei DES-ISR könnte man schließen, dass Thrombozyten im Entstehungsprozess der DES-ISR verglichen mit anderen Mechanismen eine eher untergeordnete Rolle spielen. Folglich könnte dies auch eine Erklärung dafür sein, dass in der vorliegenden Studie keine Assoziation zwischen HAPR und der Rate der DES-ISR belegt werden konnte. Zudem wiesen mehrere Autopsiestudien ein häufigeres und früheres Auftreten neoatherosklerotischer Veränderungen in DES-ISR verglichen zu BMS-ISR nach (Nakazawa et al., 2011; Nakazawa et al., 2009; Otsuka et al., 2015). Von dieser Korrelation kann jedoch nicht auf eine Kausalität geschlossen werden. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass die Neoatherosklerose einen Teil der Pathophysiologie der ISR bei DES darstellt (Otsuka et al., 2015). Zusammenfassend könnten die pathophysiologischen Mechanismen der DES-ISR eine Begründung dafür sein, dass in der vorliegenden Studie keine Assoziation zwischen HAPR und ISR nachgewiesen werden konnte.

HCPR ist mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nach PCI assoziiert (Tantry et al., 2013). Sibbing und Kollegen berichteten über ein höheres Risiko für

Stentthrombosen innerhalb von 30 Tagen nach PCI bei Patienten mit HCPR, welche mit dem Multiplate Analyzer gemessen wurde, verglichen mit Patienten ohne HCPR (2,2% vs. 0,2%; p-Wert <0,0001) (Sibbing et al., 2009). Im Vergleich zu HCPR ist die Auswirkung von HAPR auf das klinische Outcome von Patienten nach PCI uneindeutiger. Studien ergaben widersprüchliche Ergebnisse. So berichteten Mayer und Kollegen in einer vorangegangenen Publikation des ISAR-ASPI Registers von einer Assoziation zwischen HAPR und einem erhöhten Risiko für Stentthrombose oder Tod (6,2% in der HAPR-Gruppe vs. 3,7% in der Vergleichsgruppe ohne HAPR) (Mayer et al., 2014). Im Gegensatz dazu kam die ADAPT-DES Studie mit einem Kollektiv von 8526 Patienten nach PCI zu folgendem Ergebnis: Patienten mit HAPR, welche mittels VerifyNow definiert wurde, hatten kein erhöhtes Risiko für Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose nach 2 Jahren (Chung et al., 2018; Stone et al., 2013). Christiaens und Kollegen konnten dies in ihrer kleineren Studie mit 97 Patienten mit KHK mithilfe des PFA-100 Tests bestätigen (Christiaens et al., 2008).

Einige Studien untersuchten den Einfluss von HCPR auf ISR und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen (Fu et al., 2014; Schulz et al., 2010). So konnten Fu und Kollegen in ihrer Studie HCPR, gemessen mittels Thromboelastographie, als unabhängigen Risikofaktor für ISR aufzeigen (Fu et al., 2014). Im Gegensatz dazu war bei einer Studie von Schulz und Kollegen mit 1608 Patienten HCPR, gemessen mit dem Multiplate Analyzer, nicht mit einer erhöhten ISR-Rate assoziiert (Schulz et al., 2010).

Pamukcu und Kollegen untersuchten in ihrer Studie die Assoziation zwischen HAPR und ISR anhand von 204 Patienten mit KHK nach Stentimplantation (Pamukcu et al., 2005). Der Anteil der Patienten mit HAPR war höher in der Patientengruppe mit ISR als in der Gruppe ohne ISR (31,3% vs. 10,7%). Die widersprüchlichen Ergebnisse in der genannten Studie von Pamukcu und Kollegen und der vorliegenden Studie könnten in Zusammenhang mit der unterschiedlichen Methodik zu werten sein. Pamukcu und Kollegen verwendeten den PFA-100 Test, während in der vorliegenden Studie der Multiplate Analyzer mit der Methode der Vollblutaggregometrie angewandt wurde. Die Messmethoden PFA-100 und die Vollblutaggregometrie zeigten in der Vergleichsstudie von Lordkipanidze und Kollegen keine Korrelation

miteinander (Lordkipanidzé et al., 2007). Ferner erfolgte die Messung der Thrombozytenaggregation zu unterschiedlichen Zeitpunkten, und zwar 6 bis 25 Monate nach Index PCI in der Studie von Pamukcu und Kollegen sowie direkt vor Index PCI in der vorliegenden Studie. Pamukcu und Kollegen konnten Therapieincompliance zum Zeitpunkt der Thrombozytenaggregationsmessungen in ihrer Studie nicht sicher ausschließen, wohingegen in der vorliegenden Studie die Thrombozytenaggregationsmessung bei allen Patienten nach intravenöser Verabreichung des Aspirins erfolgte und Incompliance der Patienten, zumindest zum Zeitpunkt der Thrombozytenaggregationsmessung, dadurch ausgeschlossen werden konnte. Die uneinheitlichen, größtenteils nicht miteinander korrelierenden Messmethoden und die unterschiedlichen Definitionen von HAPR erschweren die Vergleiche der vorhandenen Studien und sind vermutlich eine Begründung der Heterogenität der Studienergebnisse.

Die Messung der Thrombozytenaggregation wurde in der vorliegenden Studie wenige Minuten nach intravenöser Verabreichung des Aspirins und unmittelbar vor PCI durchgeführt. Die vollständige Inhibition der Thrombozytenaggregation erfolgt bereits fünf Minuten nach der Aspirin-Infusion (Nagelschmitz et al., 2014; Sibbing & Massberg, 2012). Der gewählte Zeitpunkt ist somit geeignet, die Thrombozytenaggregation zu messen und die Patienten in eine Gruppe mit HAPR und ohne HAPR zu unterteilen. Des Weiteren stellt dieser eine Stärke der Methodik dar, weil durch die Messung unmittelbar nach intravenöser Gabe des Aspirins eine Noncompliance der Patienten zum Zeitpunkt der Unterteilung in die Gruppen ohne HAPR und mit HAPR ausgeschlossen werden kann. Die einmalige Messung bedeutet jedoch auch, dass es keine Nachfolgemessungen und Daten der Thrombozytenaggregation im Verlauf gab. Außerdem erfolgte keine Messung der Thrombozytenaggregation vor Aspiringabe, somit konnte kein Vergleich der Werte vor und nach Aspiringabe durchgeführt werden.

Nachfolgend werden Limitationen der vorliegenden Studie dargelegt. In der vorliegenden Studie wurden mehrere Definitionen der ISR untersucht. Der primäre Endpunkt klinische Restenose, definiert als TLR nach einem Jahr, entspricht den Empfehlungen des Academic Research Consortiums (Cutlip et al., 2007). Darüber hinaus wurden die angiographischen Endpunkte BAR und LLL nach 6-8 Monaten mithilfe der QCA ausgewertet. In der überarbei-

teten Version des Academic Research Consortiums aus dem Jahr 2018 empfahlen die Autoren, die Nachfolge-Angiographien und angiographischen Endpunkte erst nach Abschluss des klinischen Endpunkts (in der vorliegenden Studie nach einem Jahr) durchzuführen, um einen Bias und dadurch bedingte höhere TLR Rate zu vermeiden (Garcia-Garcia et al., 2018). Dieser Bias hätte jedoch in der vorliegenden Studie vermutlich gleichermaßen Einfluss auf die Patienten ohne HAPR und mit HAPR. Die hier verwendeten Endpunkte sind im Rahmen klinischer Studien allgemein anerkannt und finden in vielen Studien Anwendung.

Natsuaki und Kollegen fanden in einer Langzeitstudie heraus, dass ein Großteil der klinischen Restenosen bei SES nach dem ersten Jahr auftreten (Natsuaki et al., 2014). Die kumulative Inzidenz der ISR bei SES betrug 2,3% zum Zeitpunkt ein Jahr nach Stentimplantation, während die kumulative Inzidenz der späten ISR zwischen Jahr 1 und Jahr 7 8,5% betrug. In der vorliegenden Studie wurden nicht ausschließlich SES verwendet, sondern auch andere DES. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass mit den Endpunkten nach einem Jahr sowie 6-8 Monaten nur ein Teil der ISR entdeckt wurden. Somit sind weitere prospektive Studien notwendig, die eine längere Patientennachsorge und Endpunkte zu späteren Zeitpunkten vorsehen, um auch späte ISR in die Analyse mit einzubeziehen.

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse aus Daten des ISAR-ASPI Registers. Somit treffen die allgemeinen Limitationen von retrospektiven Studien zu wie eine mögliche Stichprobenverzerrung und fehlende Kontrolle von Confounding-Faktoren. Des Weiteren wurde für die Thrombozytenfunktionsmessung in der Studie ausschließlich der Multiplate Analyser verwendet. Weitere Messmethoden fanden keine Anwendung. Somit können die Ergebnisse der Studie auch nicht auf weitere Messmethoden übertragen werden. Außerdem wurde die Nachfolge-Angiographie bei lediglich 73,2% der Patienten durchgeführt. Folglich fehlen die Daten der Nachfolge-Angiographie bei 26,8% der Patienten. Diese konnten nicht in die Analyse der sekundären Endpunkte mit einbezogen werden. Darüber hinaus wurde den Patienten nach der PCI eine Aspirineinnahme von 100 mg zweimal täglich auf unbestimmte Zeit täglich empfohlen. Dies entsprach dem lokalen Standard zur Zeit des Studieneinschlusses. Mittlerweile wird eine Aspirin Dosis von 100 mg täglich nach PCI empfohlen (Neumann et al.,

2019). Die Einteilung in die Patientengruppen mit und ohne HAPR erfolgte jedoch zum Zeitpunkt vor der PCI. Die Erhaltungsdosis des Aspirins hatte somit keine Auswirkung auf den HAPR-Status. Es ist zudem unwahrscheinlich, dass die höhere Erhaltungsdosis eine Auswirkung auf die negativen Ergebnisse der Studie gehabt haben könnte, da dies eher bei einer niedrigeren Erhaltungsdosis zu erwarten gewesen wäre.

5. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie konnte keine Assoziation zwischen HAPR und dem primären Endpunkt klinische Restenose nach einem Jahr zeigen. Es gab keine Assoziation zwischen HAPR und den sekundären Endpunkten binäre angiographische Restenose und später Lumenverlust nach 6-8 Monaten. Weitere prospektive Studien zum Thema HAPR und In-Stent Restenosen sind notwendig, um die Auswirkung von HAPR auf die Rate der In-Stent Restenosen zu klären.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Studien ergaben widersprüchliche Ergebnisse im Hinblick auf den Einfluss antithrombozytärer Therapie auf die Rate der In-Stent Restenosen (ISR) nach Implantation von DES. Vor allem der Einfluss von HAPR auf die ISR-Rate ist bislang unzureichend untersucht und in ihrem Ausmaß unklar. In dieser retrospektiven Analyse wird die Assoziation zwischen HAPR und ISR-Rate nach Implantation von überwiegend DES untersucht.

Methodik: Die Studie umfasst 4839 Patienten aus dem ISAR-ASPI Register, die im Rahmen einer PCI behandelt wurden. Mithilfe der Methode der Vollblutaggregometrie wurden die Patienten mit dem Multiplate Analyzer in eine Gruppe mit HAPR und eine Gruppe ohne HAPR unterteilt. Die Messung fand unmittelbar vor PCI und nach einer intravenösen Gabe von 500mg Aspirin statt. Der primäre Endpunkt war die klinische Restenose, definiert als TLR nach einem Jahr. Die sekundären Endpunkte waren binäre angiographische Restenose (BAR) und später Lumenverlust (LLL) zum Zeitpunkt der Nachfolge-Angiographie nach 6-8 Monaten.

Ergebnisse: Das obere Quintil der Thrombozytenaggregationswerte (Cut-off Wert: 191 AU x min) wurde als HAPR definiert. Anhand dessen erfolgte die Unterteilung der Patientenspopulation in eine Gruppe mit HAPR (>191 AU x min; n=952) und eine Gruppe ohne HAPR (≤191 AU x min; n=3887). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des primären Endpunkts. Die kumulative Inzidenz der klinischen Restenose betrug 9,9% in der Gruppe mit HAPR und 10,4% in der Gruppe ohne HAPR (HR=0,96, 95% Konfidenzintervall 0,77-1,19; p-Wert 0,70). Bei 73,2% der Patienten wurde eine Nachfolge-Angiographie durchgeführt. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der sekundären Endpunkte BAR (15,2% vs. 14,9%; p-Wert 0,79) oder LLL (0,32 ± 0,57 vs. 0,32 ± 0,59 mm; p-Wert 0,93) zwischen der Patientengruppe mit HAPR verglichen mit der Gruppe ohne HAPR.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie konnte keine Assoziation zwischen HAPR und klinischer Restenose nach einem Jahr, sowie angiographisch definierter ISR nach 6-8 Monaten aufzeigen.

7. Literaturverzeichnis

- Ajani, U. A., Ford, E. S., Greenland, K. J., Giles, W. H., & Mokdad, A. H. (2006). Aspirin Use Among U.S. Adults: Behavioral Risk Factor Surveillance System. *American Journal of Preventive Medicine*, 30(1), 74-77. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.08.042>
- Alfonso, F., Byrne, R. A., Rivero, F., & Kastrati, A. (2014). Current Treatment of In-Stent Restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(24), 2659-2673. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.545>
- Alfonso, F., Coughlan, J. J., Giacoppo, D., Kastrati, A., & Byrne, R. A. (2022). Management of in-stent restenosis. *EuroIntervention*, 18(2), e103-e123. <https://doi.org/10.4244/eij-d-21-01034>
- Antithrombotic Trialists` Collaboration. (2002). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*, 324(7329), 71-86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
- Ardissino, D., Cavallini, C., Bramucci, E., Indolfi, C., Marzocchi, A., Manari, A., Angeloni, G., Carosio, G., Bonizzoni, E., Colusso, S., Repetto, M., & Merlini, P. A. (2004). Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 292(22), 2727-2734. <https://doi.org/10.1001/jama.292.22.2727>
- Ariel, A., Chiang, N., Arita, M., Petasis, N. A., & Serhan, C. N. (2003). Aspirin-triggered lipoxin A4 and B4 analogs block extracellular signal-regulated kinase-dependent TNF-alpha secretion from human T cells. *Journal of Immunology*, 170(12), 6266-6272. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.12.6266>
- Baumgart, D., Klaus, V., Baer, F., Hartmann, F., Drexler, H., Motz, W., Klues, H., Hofmann, S., Völker, W., Pfannebecker, T., Stoll, H. P., & Nickenig, G. (2007). One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(17), 1627-1634. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.035>
- Beigel, R., Matetzky, S., Fefer, P., Dvir, D., & Hod, H. (2007). Aspirin--issues in daily practice: an update. *Israel Medical Association Journal*, 9(4), 221-226.
- Bibbins-Domingo, K. (2016). Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 164(12), 836-845.
- Bornfeldt, K. E., Raines, E. W., Nakano, T., Graves, L. M., Krebs, E. G., & Ross, R. (1994). Insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor-BB induce directed migration of human arterial smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation. *Journal of Clinical Investigation*, 93(3), 1266-1274. <https://doi.org/10.1172/jci117081>
- Bowman, L., Mafham, M., Wallendszus, K., Stevens, W., Buck, G., Barton, J., Murphy, K., Aung, T., Haynes, R., Cox, J., Murawska, A., Young, A., Lay, M., Chen, F., Sammons, E., Waters, E., Adler, A., Bodansky, J., Farmer, A., . . . Armitage, J. (2018). Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 379(16), 1529-1539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>
- Breddin, H. K., & Harder, S. (2003). [The value of platelet function tests]. *Vasa. Zeitschrift für Gefäßkrankheiten*, 32(3), 123-129. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.32.3.123> (Wertigkeit von Plättchenfunktionstests.)

- Breet, N. J., van Werkum, J. W., Bouman, H. J., Kelder, J. C., Harmsze, A. M., Hackeng, C. M., & ten Berg, J. M. (2011). High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart*, *97*(12), 983-990. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.220491>
- Bryan, C. P., & Joachim, H. (1930). *The Papyrus Ebers*. Geoffrey Bles.
- Byrne, R. A., Joner, M., & Kastrati, A. (2015). Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*, *36*(47), 3320-3331. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511>
- Byrne, R. A., Joner, M., Tada, T., & Kastrati, A. (2012). Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging. *Minerva Cardioangiology and Angiology*, *60*(5), 473-489.
- Byrne, R. A., Serruys, P. W., Baumbach, A., Escaned, J., Fajadet, J., James, S., Joner, M., Oktay, S., Jüni, P., Kastrati, A., Sianos, G., Stefanini, G. G., Wijns, W., & Windecker, S. (2015). Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *European Heart Journal*, *36*(38), 2608-2620. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv203>
- Cambria-Kiely, J. A., & Gandhi, P. J. (2002). Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *14*(1), 51-58. <https://doi.org/10.1023/a:1022066305399>
- Campo, G., Tebaldi, M., Vranckx, P., Biscaglia, S., Tumscitz, C., Ferrari, R., & Valgimigli, M. (2014). Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *Journal of American College of Cardiology*, *63*(6), 506-512. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.043>
- Casscells, W. (1992). Migration of smooth muscle and endothelial cells. Critical events in restenosis. *Circulation*, *86*(3), 723-729. <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.3.723>
- Cassese, S., Byrne, R. A., Tada, T., Pinićek, S., Joner, M., Ibrahim, T., King, L. A., Fusaro, M., Laugwitz, K. L., & Kastrati, A. (2014). Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*, *100*(2), 153-159. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304933>
- Catella, F., Healy, D., Lawson, J. A., & FitzGerald, G. A. (1986). 11-Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *83*(16), 5861-5865. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.16.5861>
- Catella-Lawson, F., Reilly, M. P., Kapoor, S. C., Cucchiara, A. J., DeMarco, S., Tournier, B., Vyas, S. N., & FitzGerald, G. A. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *New England Journal of Medicine*, *345*(25), 1809-1817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003199>
- Chan, A. T., Giovannucci, E. L., Meyerhardt, J. A., Schernhammer, E. S., Wu, K., & Fuchs, C. S. (2008). Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology*, *134*(1), 21-28. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.09.035>
- Chen, M. S., John, J. M., Chew, D. P., Lee, D. S., Ellis, S. G., & Bhatt, D. L. (2006). Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *American Heart Journal*, *151*(6), 1260-1264. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.08.011>
- Chesebro, J. H., Knatterud, G., Roberts, R., Borer, J., Cohen, L. S., Dalen, J., Dodge, H. T., Francis, C. K., Hillis, D., Ludbrook, P., & et al. (1987). Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*, *76*(1), 142-154. <https://doi.org/10.1161/01.cir.76.1.142>
- Chiang, N., Bermudez, E. A., Ridker, P. M., Hurwitz, S., & Serhan, C. N. (2004). Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, *101*(42), 15178-15183. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405445101>

- Christiaens, L., Ragot, S., Mergy, J., Allal, J., & Macchi, L. (2008). Major clinical vascular events and aspirin-resistance status as determined by the PFA-100 method among patients with stable coronary artery disease: a prospective study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, *19*(3), 235-239. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3282f9ade8>
- Chung, C. J., Kirtane, A. J., Zhang, Y., Witzenbichler, B., Weisz, G., Stuckey, T. D., Brodie, B. R., Rinaldi, M. J., Neumann, F. J., Metzger, D. C., Henry, T. D., Cox, D. A., Duffy, P. L., Mazzaferri, E. L., Jr., Mehran, R., & Stone, G. W. (2018). Impact of high on-aspirin platelet reactivity on outcomes following successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *American Heart Journal*, *205*, 77-86. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.07.020>
- Cipollone, F., Rocca, B., & Patrono, C. (2004). Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *24*(2), 246-255. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000104005.92603.f2>
- Clària, J., & Serhan, C. N. (1995). Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, *92*(21), 9475-9479. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.21.9475>
- Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., . . . Siontis, G. C. M. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, *42*(14), 1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
- Cooke, G. E., Liu-Stratton, Y., Ferketich, A. K., Moeschberger, M. L., Frid, D. J., Magorien, R. D., Bray, P. F., Binkley, P. F., & Goldschmidt-Clermont, P. J. (2006). Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *Journal of American College of Cardiology*, *47*(3), 541-546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.034>
- Cotter, G., Shemesh, E., Zehavi, M., Dinur, I., Rudnick, A., Milo, O., Vered, Z., Krakover, R., Kaluski, E., & Kornberg, A. (2004). Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *American Heart Journal*, *147*(2), 293-300. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.07.011>
- Cutlip, D. E., Chhabra, A. G., Baim, D. S., Chauhan, M. S., Marulkar, S., Massaro, J., Bakhai, A., Cohen, D. J., Kuntz, R. E., & Ho, K. K. (2004). Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*, *110*(10), 1226-1230. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000140721.27004.4b>
- 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*(17), 2344-2351. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.685313>
- Dangas, G. D., Claessen, B. E., Caixeta, A., Sanidas, E. A., Mintz, G. S., & Mehran, R. (2010). In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *Journal of American College of Cardiology*, *56*(23), 1897-1907. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.028>
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. (2020). S3-Leitlinie Schlaganfall, AWMF-Register-Nr. 053-011 DEGAM-Letlinie Nr. 8. Retrieved 18.04.2023 from https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-011_S3_Schlaganfall_2021-03.pdf
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (2022). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. Retrieved 18.04.2023 from https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-057I_S1_Therapie-der-Migraeneattacke-Prophylaxe-der-Migraene_2023-01.pdf
- Deutsche Herzstiftung. (2019). 31. Deutscher Herzbericht 2019. Retrieved 01.05.2023 from https://www.dgthg.de/sites/default/files/DHB19_Herzbericht_2019.pdf
- DeWitt, D. L., el-Harith, E. A., Kraemer, S. A., Andrews, M. J., Yao, E. F., Armstrong, R. L., & Smith, W. L. (1990). The aspirin and heme-binding sites of ovine and murine

- prostaglandin endoperoxide synthases. *Journal of Biological Chemistry*, 265(9), 5192-5198.
- 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. *New England Journal of Medicine*, 353(7), 663-670. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044372>
- Divani, A. A., Zantek, N. D., Borhani-Haghighi, A., & Rao, G. H. (2013). Antiplatelet therapy: aspirin resistance and all that jazz! *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 19(1), 5-18. <https://doi.org/10.1177/1076029612449197>
- Drew, D. A., & Chan, A. T. (2021). Aspirin in the Prevention of Colorectal Neoplasia. *Annual Review of Medicine*, 72, 415-430. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060319-120913>
- Ebrahimi, P., Farhadi, Z., Behzadifar, M., Shabaninejad, H., Abolghasem Gorji, H., Taheri Mirghaed, M., Salemi, M., Amin, K., Mohammadibakhsh, R., Bragazzi, N. L., & Sohrabi, R. (2020). Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 11(2), 124-134. <https://doi.org/10.22088/cjim.11.2.124>
- Ellis, S. G., Roubin, G. S., Wilentz, J., Douglas, J. S., Jr., & King, S. B., 3rd. (1989). Effect of 18- to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *American Heart Journal*, 117(4), 777-782. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(89\)90612-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90612-1)
- Elwood, P. C. (2001). Aspirin: past, present and future. *Clinical Medicine (London)*, 1(2), 132-137. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.1-2-132>
- Eugster, M., & Reinhart, W. H. (2005). The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thrombosis and Haemostasis*, 94(6), 1213-1218. <https://doi.org/10.1160/th05-06-0424>
- Farb, A., Sangiorgi, G., Carter, A. J., Walley, V. M., Edwards, W. D., Schwartz, R. S., & Virmani, R. (1999). Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*, 99(1), 44-52. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.1.44>
- Favaloro, E. J. (2006). The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: a concise review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 32(5), 537-545. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947869>
- Feuring, M., Schultz, A., Losel, R., & Wehling, M. (2005). Monitoring acetylsalicylic acid effects with the platelet function analyzer PFA-100. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 31(4), 411-415. <https://doi.org/10.1055/s-2005-916675>
- Floyd, C. N., & Ferro, A. (2014). Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacology & Therapeutics*, 141(1), 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.08.005>
- Forrester, J. S., Fishbein, M., Helfant, R., & Fagin, J. (1991). A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, 17(3), 758-769. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80196-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80196-2)
- Friedman, R. J., Stemerman, M. B., Wenz, B., Moore, S., Gauldie, J., Gent, M., Tiell, M. L., & Spaet, H. (1977). The effect of thrombocytopenia on experimental arteriosclerotic lesion formation in rabbits. Smooth muscle cell proliferation and re-endothelialization. *Journal of Clinical Investigation*, 60(5), 1191-1201. <https://doi.org/10.1172/jci108872>
- Fu, Z., Dong, W., Shen, M., Xue, H., Guo, J., Jing, J., Han, Y., Yang, X., & Chen, Y. (2014). Relationship between hyporesponsiveness to clopidogrel measured by thrombelastography and in stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clinical Biochemistry*, 47(16-17), 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.08.009>
- Fuster, V., & Sweeny, J. M. (2011). Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation*, 123(7), 768-778. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.963843>
- Garcia-Garcia, H. M., McFadden, E. P., Farb, A., Mehran, R., Stone, G. W., Spertus, J., Onuma, Y., Morel, M. A., van Es, G. A., Zuckerman, B., Fearon, W. F., Taggart, D., Kappetein, A. P., Krucoff, M. W., Vranckx, P., Windecker, S., Cutlip, D., & Serruys, P.

- W. (2018). Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *European Heart Journal*, 39(23), 2192-2207. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy223>
- Gaziano, J. M., Brotons, C., Coppolecchia, R., Cricelli, C., Darius, H., Gorelick, P. B., Howard, G., Pearson, T. A., Rothwell, P. M., Ruilope, L. M., Tendera, M., & Tognoni, G. (2018). Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 392(10152), 1036-1046. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31924-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31924-x)
- Geisler, T., & Wieland, T. (2020). ASS und NSAR – Unter Behandlung mit ASS 100 mg bei KHK/pAVK soll vor Beginn einer NSAR-Therapie das Interaktionspotenzial bedacht werden. *Der Kardiologe*, 14(1), 26-28. <https://doi.org/10.1007/s12181-019-00363-2>
- Gillet, B., Ianotto, J. C., Mingant, F., Didier, R., Gilard, M., Ugo, V., Lippert, E., & Galinat, H. (2016). Multiple Electrode Aggregometry is an adequate method for aspirin response testing in myeloproliferative neoplasms and differentiates the mechanisms of aspirin resistance. *Thromb Res*, 142, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.04.006>
- Gladding, P. A., Webster, M. W., Farrell, H. B., Zeng, I. S., Park, R., & Ruijne, N. (2008). The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *American Journal of Cardiology*, 101(7), 1060-1063. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.054>
- Goltsov, A., Maryashkin, A., Swat, M., Kosinsky, Y., Humphery-Smith, I., Demin, O., Goryanin, I., & Lebedeva, G. (2009). Kinetic modelling of NSAID action on COX-1: focus on in vitro/in vivo aspects and drug combinations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36(1), 122-136. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.10.015>
- Goto, K., Zhao, Z., Matsumura, M., Dohi, T., Kobayashi, N., Kirtane, A. J., Rabbani, L. E., Collins, M. B., Parikh, M. A., Kodali, S. K., Leon, M. B., Moses, J. W., Mintz, G. S., & Maehara, A. (2015). Mechanisms and Patterns of Intravascular Ultrasound In-Stent Restenosis Among Bare Metal Stents and First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents. *American Journal of Cardiology*, 116(9), 1351-1357. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.058>
- Grüntzig, A. (1978). Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1(8058), 263. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)90500-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)90500-7)
- Gum, P. A., Kottke-Marchant, K., Welsh, P. A., White, J., & Topol, E. J. (2003). A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *Journal of American College of Cardiology*, 41(6), 961-965. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)03014-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)03014-0)
- Halushka, M. K., Walker, L. P., & Halushka, P. V. (2003). Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 73(1), 122-130. <https://doi.org/10.1067/mcp.2003.1>
- Hankey, G. J., & Eikelboom, J. W. (2006). Aspirin resistance. *Lancet*, 367(9510), 606-617. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68040-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68040-9)
- Harrison, P., Robinson, M. S., Mackie, I. J., Joseph, J., McDonald, S. J., Liesner, R., Savidge, G. F., Pasi, J., & Machin, S. J. (1999). Performance of the platelet function analyser PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 10(1), 25-31. <https://doi.org/10.1097/00001721-199901000-00004>
- Herbert, J. M., Tissinier, A., Defreyn, G., & Maffrand, J. P. (1993). Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation after arterial injury in rabbits. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 13(8), 1171-1179. <https://doi.org/10.1161/01.atv.13.8.1171>
- Hermann, A., Weber, A. A., & Schrör, K. (2002). Clopidogrel inhibits platelet adhesion and platelet-dependent mitogenesis in vascular smooth muscle cells. *Thrombosis Research*, 105(2), 173-175. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(01\)00403-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(01)00403-0)
- Homoncik, M., Jilma, B., Hergovich, N., Stohlawetz, P., Panzer, S., & Speiser, W. (2000). Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100. *Thrombosis and Haemostasis*, 83(2), 316-321.

- Ip, J. H., Fuster, V., Israel, D., Badimon, L., Badimon, J., & Chesebro, J. H. (1991). The role of platelets, thrombin and hyperplasia in restenosis after coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*, 17(6 Suppl B), 77b-88b. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90942-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90942-3)
- Jámbor, C., Weber, C. F., Gerhardt, K., Dietrich, W., Spannagl, M., Heindl, B., & Zwissler, B. (2009). Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesthesia & Analgesia*, 109(1), 25-31. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a27d10>
- Johnston, L. R., Larsen, P. D., La Flamme, A. C., & Harding, S. A. (2013). Methodological considerations for the assessment of ADP induced platelet aggregation using the Multiplate® analyser. *Platelets*, 24(4), 303-307. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.694086>
- 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. *Journal of American College of Cardiology*, 48(1), 193-202. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.042>
- Kastrati, A., Dibra, A., Mehilli, J., Mayer, S., Piniack, S., Pache, J., Dirschinger, J., & Schömig, A. (2006). Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 113(19), 2293-2300. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.601823>
- Kastrati, A., Mehilli, J., von Beckerath, N., Dibra, A., Hausleiter, J., Pache, J., Schühlen, H., Schmitt, C., Dirschinger, J., & Schömig, A. (2005). Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 293(2), 165-171. <https://doi.org/10.1001/jama.293.2.165>
- Kastrati, A., Schömig, A., Dietz, R., Neumann, F. J., & Richardt, G. (1993). Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation*, 87(5), 1498-1505. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.5.1498>
- Kastrati, A., Schühlen, H., Hausleiter, J., Walter, H., Zitzmann-Roth, E., Hadamitzky, M., Elezi, S., Ulm, K., Dirschinger, J., Neumann, F. J., & Schömig, A. (1997). Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) Trial. *Circulation*, 96(2), 462-467.
- Katona, B. W., & Weiss, J. M. (2020). Chemoprevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 158(2), 368-388.
- Kim, Y. H., Park, S. W., Lee, S. W., Park, D. W., Yun, S. C., Lee, C. W., Hong, M. K., Kim, H. S., Ko, J. K., Park, J. H., Lee, J. H., Choi, S. W., Seong, I. W., Cho, Y. H., Lee, N. H., Kim, J. H., Chun, K. J., & Park, S. J. (2006). Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation*, 114(20), 2148-2153. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.666396>
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., . . . Bax, J. J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41(3), 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Kornowski, R., Hong, M. K., Tio, F. O., Bramwell, O., Wu, H., & Leon, M. B. (1998). In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(1), 224-230. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00450-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00450-6)
- Krasopoulos, G., Brister, S. J., Beattie, W. S., & Buchanan, M. R. (2008). Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 336(7637), 195-198. <https://doi.org/10.1136/bmj.39430.529549.BE>
- Kuliczkowski, W., Witkowski, A., Polonski, L., Watala, C., Filipiak, K., Budaj, A., Golanski, J., Sitkiewicz, D., Pregowski, J., Gorski, J., Zembala, M., Opolski, G., Huber, K.,

- Arnesen, H., Kristensen, S. D., & De Caterina, R. (2009). Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 30(4), 426-435. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn562>
- Kundu, S. K., Heilmann, E. J., Sio, R., Garcia, C., Davidson, R. M., & Ostgaard, R. A. (1995). Description of an in vitro platelet function analyzer--PFA-100. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 21 (Suppl 2), 106-112. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1313612>
- Le Breton, H., Plow, E. F., & Topol, E. J. (1996). Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(7), 1643-1651. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00417-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00417-2)
- Lee, M. S., David, E. M., Makkar, R. R., & Wilentz, J. R. (2004). Molecular and cellular basis of restenosis after percutaneous coronary intervention: the intertwining roles of platelets, leukocytes, and the coagulation-fibrinolysis system. *The Journal of Pathology*, 203(4), 861-870. <https://doi.org/10.1002/path.1598>
- Lee, M. S., Pessegueiro, A., Zimmer, R., Jurewitz, D., & Tobis, J. (2008). Clinical presentation of patients with in-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *The Journal of invasive cardiology*, 20(8), 401-403.
- Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Greene, T., Rogers, N., & Roth, D. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of Internal Medicine*, 130(6), 461-470. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>
- Linnemann, B., Schwonberg, J., Mani, H., Prochnow, S., & Lindhoff-Last, E. (2008). Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 6(4), 677-683. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02891.x>
- Lordkipanidzé, M., Pharand, C., Schampaert, E., Turgeon, J., Palisaitis, D. A., & Diodati, J. G. (2007). A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 28(14), 1702-1708. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm226>
- MacDonald, T. M., & Wei, L. (2003). Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*, 361(9357), 573-574. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12509-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12509-3)
- MacLagan, T. (1876). The treatment of acute rheumatism by salicin. *The Lancet*, 108(2774), 601-604. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)49509-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)49509-8)
- Magalhaes, M. A., Minha, S., Chen, F., Torguson, R., Omar, A. F., Loh, J. P., Escarcega, R. O., Lipinski, M. J., Baker, N. C., Kitabata, H., Ota, H., Suddath, W. O., Satler, L. F., Pichard, A. D., & Waksman, R. (2014). Clinical presentation and outcomes of coronary in-stent restenosis across 3-stent generations. *Circulation: Cardiovascular Intervention*, 7(6), 768-776. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.114.001341>
- Majerus, P. W. (1983). Arachidonate metabolism in vascular disorders. *Journal of Clinical Investigation*, 72(5), 1521-1525. <https://doi.org/10.1172/jci111110>
- 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. *Circulation Research*, 76(3), 412-417. <https://doi.org/10.1161/01.res.76.3.412>
- Mason, P. J., Jacobs, A. K., & Freedman, J. E. (2005). Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(6), 986-993. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.070>
- Mayer, K., Bernlochner, I., Braun, S., Schulz, S., Orban, M., Morath, T., Cala, L., Hoppmann, P., Schunkert, H., Laugwitz, K. L., Kastrati, A., & Sibbing, D. (2014). Aspirin treatment and outcomes after percutaneous coronary intervention: results of the ISAR-ASPI registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(9), 863-871. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.049>

- Mayer, K., Ndrepepa, G., Schroeter, M., Emmer, C., Bernlochner, I., Schüpke, S., Gewalt, S., Hiltz, R., Coughlan, J. J., AYTEKIN, A., Heyken, C., Morath, T., Schunkert, H., Laugwitz, K. L., Sibbing, D., & Kastrati, A. (2023). High on-aspirin treatment platelet reactivity and restenosis after percutaneous coronary intervention: results of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-ASpirin and Platelet Inhibition (ISAR-ASPI) Registry. *Clinical Research in Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02161-z>
- Mehilli, J., Dibra, A., Kastrati, A., Pache, J., Dirschinger, J., & Schömig, A. (2006). Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *European Heart Journal*, 27(3), 260-266. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi721>
- Menichelli, M., Parma, A., Pucci, E., Fiorilli, R., De Felice, F., Nazzaro, M., Giulivi, A., Alborino, D., Azzellino, A., & Violini, R. (2007). Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *Journal of the American College of Cardiology*, 49(19), 1924-1930. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.081>
- Moffat, K. A., Ledford-Kraemer, M. R., Nichols, W. L., & Hayward, C. P. (2005). Variability in clinical laboratory practice in testing for disorders of platelet function: results of two surveys of the North American Specialized Coagulation Laboratory Association. *Thrombosis and Haemostasis*, 93(3), 549-553. <https://doi.org/10.1160/th04-10-0670>
- Monraats, P. S., W, R. P. A., & Jukema, J. W. (2004). Genetic predictive factors in restenosis. *Pathologie Biologie* 52(4), 186-195. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.02.003>
- Montinari, M. R., Minelli, S., & De Caterina, R. (2019). The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. *Vascular Pharmacology*, 113, 1-8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008>
- Morice, M. C., Colombo, A., Meier, B., Serruys, P., Tamburino, C., Guagliumi, G., Sousa, E., & Stoll, H. P. (2006). Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 295(8), 895-904. <https://doi.org/10.1001/jama.295.8.895>
- 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. *New England Journal of Medicine*, 346(23), 1773-1780. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012843>
- Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., Fitzgerald, P. J., Holmes, D. R., O'Shaughnessy, C., Caputo, R. P., Kereiakes, D. J., Williams, D. O., Teirstein, P. S., Jaeger, J. L., & Kuntz, R. E. (2003). Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *New England Journal of Medicine*, 349(14), 1315-1323. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035071>
- Mueller, M. R., Salat, A., Stangl, P., Murabito, M., Pulaki, S., Boehm, D., Koppensteiner, R., Ergun, E., Mittlboeck, M., Schreiner, W., Losert, U., & Wolner, E. (1997). Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thrombosis and Haemostasis*, 78(3), 1003-1007.
- Nagelschmitz, J., Blunck, M., Kraetzschmar, J., Ludwig, M., Wensing, G., & Hohlfeld, T. (2014). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. *Clinical Pharmacology*, 6, 51-59. <https://doi.org/10.2147/cpaa.S47895>
- Nakano, M., Otsuka, F., Yahagi, K., Sakakura, K., Kutys, R., Ladich, E. R., Finn, A. V., Kolodgie, F. D., & Virmani, R. (2013). Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *European Heart Journal*, 34(42), 3304-3313. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi241>
- Nakazawa, G., Otsuka, F., Nakano, M., Vorpahl, M., Yazdani, S. K., Ladich, E., Kolodgie, F. D., Finn, A. V., & Virmani, R. (2011). The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(11), 1314-1322. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.011>

- Nakazawa, G., Vorpahl, M., Finn, A. V., Narula, J., & Virmani, R. (2009). One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, 2(5), 625-658. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.01.011>
- Natsuaki, M., Morimoto, T., Furukawa, Y., Nakagawa, Y., Kadota, K., Yamaji, K., Ando, K., Shizuta, S., Shiomi, H., Tada, T., Tazaki, J., Kato, Y., Hayano, M., Abe, M., Tamura, T., Shirotani, M., Miki, S., Matsuda, M., Takahashi, M., . . . Kimura, T. (2014). Late adverse events after implantation of sirolimus-eluting stent and bare-metal stent: long-term (5-7 years) follow-up of the Coronary Revascularization Demonstrating Outcome study-Kyoto registry Cohort-2. *Circulation: Cardiovascular Intervention*, 7(2), 168-179. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.113.000987>
- Neumann, F. J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Byrne, R. A., Collet, J. P., Falk, V., Head, S. J., Jüni, P., Kastrati, A., Koller, A., Kristensen, S. D., Niebauer, J., Richter, D. J., Seferovic, P. M., Sibbing, D., Stefanini, G. G., . . . Zembala, M. O. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 40(2), 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- Nicholson, N. S., Panzer-Knodle, S. G., Haas, N. F., Taite, B. B., Szalony, J. A., Page, J. D., Feigen, L. P., Lansky, D. M., & Salyers, A. K. (1998). Assessment of platelet function assays. *American Heart Journal*, 135(5 Pt 2), 170-178. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(98\)70245-5](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(98)70245-5)
- Nielsen, H. L., Kristensen, S. D., Thygesen, S. S., Mortensen, J., Pedersen, S. B., Grove, E. L., & Hvas, A. M. (2008). Aspirin response evaluated by the VerifyNow Aspirin System and light transmission aggregometry. *Thrombosis Research*, 123(2), 267-273. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.03.023>
- Nikam, N., Steinberg, T. B., & Steinberg, D. H. (2014). Advances in stent technologies and their effect on clinical efficacy and safety. *Medical Devices (Auckland)*, 7, 165-178. <https://doi.org/10.2147/mdir.S31869>
- Nikol, S., Isner, J. M., Pickering, J. G., Kearney, M., Leclerc, G., & Weir, L. (1992). Expression of transforming growth factor-beta 1 is increased in human vascular restenosis lesions. *Journal of Clinical Investigation*, 90(4), 1582-1592. <https://doi.org/10.1172/jci116027>
- Orlandi, M., Bartolini, G., Belletti, B., Spisni, E., & Tomasi, V. (1994). Thromboxane A2 synthase activity in platelet free human monocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1215(3), 285-290. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(94\)90055-8](https://doi.org/10.1016/0005-2760(94)90055-8)
- Ortolani, P., Marzocchi, A., Marzocchini, C., Palmerini, T., Saia, F., Taglieri, N., Aquilina, M., Baldazzi, F., Silenzi, S., Cooke, R. M., Reggiani, M. L., & Branzi, A. (2007). Randomized comparative trial of a thin-strut bare metal cobalt-chromium stent versus a sirolimus-eluting stent for coronary revascularization. *Catheter Cardiovascular Intervention*, 69(6), 790-798. <https://doi.org/10.1002/ccd.21011>
- Otsuka, F., Byrne, R. A., Yahagi, K., Mori, H., Ladich, E., Fowler, D. R., Kutys, R., Xhepa, E., Kastrati, A., Virmani, R., & Joner, M. (2015). Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *European Heart Journal*, 36(32), 2147-2159. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv205>
- Otsuka, F., Finn, A. V., Yazdani, S. K., Nakano, M., Kolodgie, F. D., & Virmani, R. (2012). The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nature Reviews Cardiology*, 9(8), 439-453. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.64>
- Pache, J., Dibra, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Schömig, A., & Kastrati, A. (2005). Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *European Heart Journal*, 26(13), 1262-1268. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi098>
- Pamukcu, B., Oflaz, H., & Nisanci, Y. (2005). The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *American Heart Journal*, 149(4), 675-680. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.10.007>

- Pamukcu, B., Oflaz, H., Oncul, A., Umman, B., Mercanoglu, F., Ozcan, M., Meric, M., & Nisanci, Y. (2006). The role of aspirin resistance on outcome in patients with acute coronary syndrome and the effect of clopidogrel therapy in the prevention of major cardiovascular events. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 22(2), 103-110. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-8952-4>
- Patrignani, P. (2003). Aspirin insensitive eicosanoid biosynthesis in cardiovascular disease. *Thrombosis Research*, 110(5-6), 281-286. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(03\)00382-7](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00382-7)
- Patrono, C. (1994). Aspirin as an antiplatelet drug. *New England Journal of Medicine*, 330(18), 1287-1294. <https://doi.org/10.1056/nejm199405053301808>
- Patrono, C. (2003). Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(8), 1710-1713. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00284.x>
- Paul-Clark, M. J., Van Cao, T., Moradi-Bidhendi, N., Cooper, D., & Gilroy, D. W. (2004). 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 200(1), 69-78. <https://doi.org/10.1084/jem.20040566>
- Poon, M., Marx, S. O., Gallo, R., Badimon, J. J., Taubman, M. B., & Marks, A. R. (1996). Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *Journal of Clinical Investigation*, 98(10), 2277-2283. <https://doi.org/10.1172/jci119038>
- Pulcinelli, F. M., Pignatelli, P., Celestini, A., Riordino, S., Gazzaniga, P. P., & Violi, F. (2004). Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *Journal of American College of Cardiology*, 43(6), 979-984. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.062>
- Rollini, F., Tello-Montoliu, A., & Angiolillo, D. J. (2012). Advances in platelet function testing assessing bleeding complications in patients with coronary artery disease. *Platelets*, 23(7), 537-551. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.704649>
- Rouzer, C. A., & Marnett, L. J. (2009). Cyclooxygenases: structural and functional insights. *Journal of Lipid Research*, 50 (Supplement), 29-34. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800042-JLR200>
- Sabaté, M., Jiménez-Quevedo, P., Angiolillo, D. J., Gómez-Hospital, J. A., Alfonso, F., Hernández-Antolín, R., Goicolea, J., Bañuelos, C., Escaned, J., Moreno, R., Fernández, C., Fernández-Avilés, F., & Macaya, C. (2005). Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*, 112(14), 2175-2183. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.562421>
- Sarganas, G., Buttery, A. K., Zhuang, W., Wolf, I. K., Grams, D., Rosario, A. S., Scheidt-Nave, C., & Knopf, H. (2015). Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 16(28). <https://doi.org/10.1186/s40360-015-0028-7>
- Savage, M. P., Goldberg, S., Bove, A. A., Deutsch, E., Vetrovec, G., Macdonald, R. G., Bass, T., Margolis, J. R., Whitworth, H. B., & Taussig, A. (1995). Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation*, 92(11), 3194-3200. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.11.3194>
- Saxena, A., Balaramnavar, V. M., Hohlfeld, T., & Saxena, A. K. (2013). Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *European Journal of Pharmacology*, 721(1-3), 215-224. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.032>
- Schatz, R. A., Palmaz, J. C., Tio, F. O., Garcia, F., Garcia, O., & Reuter, S. R. (1987). Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation*, 76(2), 450-457. <https://doi.org/10.1161/01.cir.76.2.450>
- Schrör, K. (1997). Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 23(4), 349-356. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996108>

- Schulz, S., Sibbing, D., Braun, S., Morath, T., Mehilli, J., Massberg, S., Byrne, R. A., Schömig, A., & Kastrati, A. (2010). Platelet response to clopidogrel and restenosis in patients treated predominantly with drug-eluting stents. *American Heart Journal*, 160(2), 355-361. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.003>
- Schwartz, L., Bourassa, M. G., Lespérance, J., Aldridge, H. E., Kazim, F., Salvatori, V. A., Henderson, M., Bonan, R., & David, P. R. (1988). Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 318(26), 1714-1719. <https://doi.org/10.1056/nejm198806303182603>
- Serhan, C. N., Chiang, N., & Van Dyke, T. E. (2008). Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*, 8(5), 349-361. <https://doi.org/10.1038/nri2294>
- Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P., & et al. (1994). A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *New England Journal of Medicine*, 331(8), 489-495. <https://doi.org/10.1056/nejm199408253310801>
- Serruys, P. W., Herrman, J. P., Simon, R., Rutsch, W., Bode, C., Laarman, G. J., van Dijk, R., van den Bos, A. A., Umans, V. A., Fox, K. A., & et al. (1995). A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Helvetica Investigators. *New England Journal of Medicine*, 333(12), 757-763. <https://doi.org/10.1056/nejm199509213331203>
- Serruys, P. W., Luijten, H. E., Beatt, K. J., Geuskens, R., de Feyter, P. J., van den Brand, M., Reiber, J. H., ten Katen, H. J., van Es, G. A., & Hugenholtz, P. G. (1988). Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation*, 77(2), 361-371. <https://doi.org/10.1161/01.cir.77.2.361>
- Serruys, P. W., Rutsch, W., Heyndrickx, G. R., Danchin, N., Mast, E. G., Wijns, W., Rensing, B. J., Vos, J., & Stibbe, J. (1991). Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A2-receptor blockade. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane-Antagonism Study (CARPORT). *Circulation*, 84(4), 1568-1580. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.4.1568>
- Shantsila, E., & Lip, G. Y. (2008). 'Aspirin resistance' or treatment non-compliance: which is to blame for cardiovascular complications? *Journal of Translational Medicine*, 6(47). <https://doi.org/10.1186/1479-5876-6-47>
- Sibbing, D., Braun, S., Morath, T., Mehilli, J., Vogt, W., Schömig, A., Kastrati, A., & von Beckerath, N. (2009). Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *Journal of American College of Cardiology*, 53(10), 849-856. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.030>
- Sibbing, D., & Massberg, S. (2012). Plättchenaggregationshemmer. *Der Kardiologe*, 6(5), 399-411. <https://doi.org/10.1007/s12181-012-0428-5>
- Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., & Kappenberger, L. (1987). Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 316(12), 701-706. <https://doi.org/10.1056/nejm198703193161201>
- Simmons, D. L., Botting, R. M., & Hla, T. (2004). Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological Reviews*, 56(3), 387-437. <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.3>
- Smith, W. L., Meade, E. A., & DeWitt, D. L. (1994). Pharmacology of prostaglandin endoperoxide synthase isozymes-1 and -2. *Annals New York Academy of Sciences*, 714, 136-142. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb12037.x>
- Snoep, J. D., Hovens, M. M., Eikenboom, J. C., van der Bom, J. G., & Huisman, M. V. (2007). Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *The*

- Archives of Internal Medicine*, 167(15), 1593-1599.
<https://doi.org/10.1001/archinte.167.15.1593>
- Sofi, F., Marcucci, R., Gori, A. M., Abbate, R., & Gensini, G. F. (2008). Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events--a meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 128(2), 166-171.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.010>
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023). Todesursachen nach Krankheitsarten 2021. Retrieved 01.05.2023 from https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#_vigcg840x
- Stock, J. L., Shinjo, K., Burkhardt, J., Roach, M., Taniguchi, K., Ishikawa, T., Kim, H. S., Flannery, P. J., Coffman, T. M., McNeish, J. D., & Audoly, L. P. (2001). The prostaglandin E2 EP1 receptor mediates pain perception and regulates blood pressure. *Journal of Clinical Investigation*, 107(3), 325-331.
<https://doi.org/10.1172/jci6749>
- Stone, G. W., Witzensichler, B., Weisz, G., Rinaldi, M. J., Neumann, F. J., Metzger, D. C., Henry, T. D., Cox, D. A., Duffy, P. L., Mazzaferri, E., Gurbel, P. A., Xu, K., Parise, H., Kirtane, A. J., Brodie, B. R., Mehran, R., & Stuckey, T. D. (2013). Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 382(9892), 614-623.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61170-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61170-8)
- Suttorp, M. J., Laarman, G. J., Rahel, B. M., Kelder, J. C., Bosschaert, M. A., Kiemeneij, F., Ten Berg, J. M., Bal, E. T., Rensing, B. J., Eefting, F. D., & Mast, E. G. (2006). Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation*, 114(9), 921-928. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.613588>
- Suzuki, T., Kopia, G., Hayashi, S., Bailey, L. R., Llanos, G., Wilensky, R., Klugherz, B. D., Papandreou, G., Narayan, P., Leon, M. B., Yeung, A. C., Tio, F., Tsao, P. S., Falotico, R., & Carter, A. J. (2001). Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*, 104(10), 1188-1193.
<https://doi.org/10.1161/hc3601.093987>
- Tabas, I. (2005). Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: the importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(11), 2255-2264.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000184783.04864.9f>
- Takano, M., Yamamoto, M., Xie, Y., Murakami, D., Inami, S., Okamatsu, K., Seimiya, K., Ohba, T., Seino, Y., & Mizuno, K. (2007). Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angioscopy. *Heart*, 93(12), 1533-1536.
<https://doi.org/10.1136/hrt.2007.131714>
- Tantry, U. S., Bliden, K. P., & Gurbel, P. A. (2005). Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *Journal of American College of Cardiology*, 46(9), 1705-1709. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.090>
- Tantry, U. S., Bonello, L., Aradi, D., Price, M. J., Jeong, Y. H., Angiolillo, D. J., Stone, G. W., Curzen, N., Geisler, T., Ten Berg, J., Kirtane, A., Siller-Matula, J., Mahla, E., Becker, R. C., Bhatt, D. L., Waksman, R., Rao, S. V., Alexopoulos, D., Marcucci, R., . . . Gurbel, P. A. (2013). Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *Journal of American College of Cardiology*, 62(24), 2261-2273.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.101>
- Taylor, R. R., Gibbons, F. A., Cope, G. D., Cumpston, G. N., Mews, G. C., & Luke, P. (1991). Effects of low-dose aspirin on restenosis after coronary angioplasty. *American Journal of Cardiology*, 68(9), 874-878. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90402-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90402-7)

- Tóth, O., Calatzis, A., Penz, S., Losonczy, H., & Siess, W. (2006). Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thrombosis and Haemostasis*, 96(6), 781-788.
- Toutouzas, K., Colombo, A., & Stefanadis, C. (2004). Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *European Heart Journal*, 25(19), 1679-1687. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.011>
- Traub, O., & Berk, B. C. (1998). Lamina shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(5), 677-685. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.5.677>
- Uchida, K., Sasahara, M., Morigami, N., Hazama, F., & Kinoshita, M. (1996). Expression of platelet-derived growth factor B-chain in neointimal smooth muscle cells of balloon injured rabbit femoral arteries. *Atherosclerosis*, 124(1), 9-23. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(95\)05742-0](https://doi.org/10.1016/0021-9150(95)05742-0)
- Urban, P., Buller, N., Fox, K., Shapiro, L., Bayliss, J., & Rickards, A. (1988). Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *British Heart Journal*, 60(6), 485-488. <https://doi.org/10.1136/hrt.60.6.485>
- Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology*, 231(25), 232-235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>
- Vane, J. R., & Botting, R. M. (1992). *Aspirin and other salicylates* (1st ed.). Chapman & Hall Medical.
- Vermeersch, P., Agostoni, P., Verheye, S., Van den Heuvel, P., Convens, C., Bruining, N., Van den Branden, F., & Van Langenhove, G. (2006). Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(12), 2423-2431. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.021>
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J.-M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., . . . Group, E. S. D. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*, 42(34), 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- von Pape, K. W., Strupp, G., Bonzel, T., & Bohner, J. (2005). Effect of compliance and dosage adaptation of long term aspirin on platelet function with PFA-100 in patients after myocardial infarction. *Thrombosis and Haemostasis*, 94(4), 889-891. <https://doi.org/10.1160/th05-04-0889>
- Ward, M. R., Sasahara, T., Agrotis, A., Dilley, R. J., Jennings, G. L., & Bobik, A. (1998). Inhibitory effects of tranilast on expression of transforming growth factor-beta isoforms and receptors in injured arteries. *Atherosclerosis*, 137(2), 267-275. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)00275-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00275-x)
- Wilentz, J. R., Sanborn, T. A., Haudenschild, C. C., Valeri, C. R., Ryan, T. J., & Faxon, D. P. (1987). Platelet accumulation in experimental angioplasty: time course and relation to vascular injury. *Circulation*, 75(3), 636-642. <https://doi.org/10.1161/01.cir.75.3.636>
- Wiskirchen, J., Schöber, W., Schart, N., Kehlbach, R., Wesebe, A., Tepe, G., Claussen, C. D., & Duda, S. H. (2004). The effects of paclitaxel on the three phases of restenosis: smooth muscle cell proliferation, migration, and matrix formation: an in vitro study. *Investigative Radiology*, 39(9), 565-571. <https://doi.org/10.1097/01.rli.0000133815.22434.55>
- World Health Organization. (2020). Global Health Estimates 2019 Summary Tabela: Deaths by cause, age and sex, by world bank income group, 2000-2019. Retrieved 01.05.2023 from <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>

8. Danksagung

Herrn Professor Kastrati danke ich für die Möglichkeit zur Promotion im ISAResearch Center am Deutschen Herzzentrum München und für die Bereitstellung des interessanten Themas.

Bei meinem Mentor Herrn Dr. Prinzing möchte ich mich für die Betreuung während der Promotion bedanken. Mein herzlicher Dank gilt außerdem Frau PD Dr. Mayer, die mir während des gesamten Promotionsprojekts eine große Hilfe war und maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beitrug.

Des Weiteren bedanke ich mich beim Team des ISAResearch Centers für die freundliche Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt besonders meiner Familie, vor allem meinen Eltern und meiner Großmutter, die mich stets unterstützen und ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Meinem Freund Benedikt Wolf und meiner Freundin Franziska Reiter danke ich für die immerwährende Unterstützung auf dem Weg zur Promotion.