

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik I
am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. S. Massberg

**Wege zur optimierten antithrombozytären Therapie bei
Patienten mit akutem Koronarsyndrom**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. Lisa Gross

2019

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort.....	4
2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen.....	5
3. Einleitung.....	8
4. Individualisierte antithrombozytäre Therapie bei ACS-Patienten: Die TROPICAL-ACS-Studie	10
5. Individualisierte antithrombozytäre Therapie bei ACS-Patienten: Stellenwert des Patientenalters	15
6. Individualisierte antithrombozytäre Therapie bei ACS-Patienten mit Diabetes mellitus..	21
7. Individualisierte antithrombozytäre Therapie bei ACS-Patienten: abhängig vom Patientengeschlecht?	24
8. Individualisierte antithrombozytäre Therapie bei ACS-Patienten: Einfluss der Genetik..	28
9. Zusammenfassung.....	32
10. Abkürzungsverzeichnis	33
11. Literaturverzeichnis	34
12. Danksagung	38
13. Lebenslauf.....	39
14. Anhang.....	39

1. Vorwort

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden neue Wege zur optimierten antithrombozytären Therapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom dargestellt.

Einleitend wird die moderne Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom skizziert sowie auf mögliche Gründe für eine frühe Deeskalation der medikamentösen Therapie nach Koronarintervention eingegangen. Auf Grundlage von 7 Originalarbeiten (4 Erst-, 3 Co-Autorschaften), 4 Übersichtsartikeln (3 Erst-, 1 Coauthorschaften) und einem Leitartikel (Erstautorschaft) werden die Ergebnisse mehrerer prospektiver klinischer Studien und Substudien zur innovativen individualisierten Stufentherapie nach akutem Koronarsyndrom zusammengefasst.

Methodische Einzelheiten und Resultate sowie Abbildungen finden sich detailliert in den jeweiligen Originalarbeiten (siehe Anhang). Eine Auswahl an Abbildungen im Text soll zentrale Aussagen der Originalarbeiten beispielhaft illustrieren und der Verdeutlichung wichtiger Diskussionspunkte dienen.

2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

Gross L, Kupka D, Trenk D, Geisler T, Hadamitzky M, Löw A, Orban M, Huber K, Kiss RG, Merkely B, Huczek Z, Beuthner BE, Hein-Rothweiler R, Baylacher M, Rizas K, Massberg S, Aradi D, Sibbing D, Jacobshagen C. Gender and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients: The TROPICAL-ACS Gender Substudy. *Thromb Haemost.* 2019 Jun 21. doi: 10.1055/s-0039-1692441. [Epub ahead of print]

Aradi D, **Gross L**, Trenk D, Geisler T, Merkely B, Kiss RG, Komócsi A, Dézsi CA, Ruzsa Z, Ungi I, Rizas KD, May AE, Mügge A, Zeiher AM, Holdt L, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Huczek Z, Hadamitzky M, Massberg S, Sibbing D. Platelet reactivity and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel and clopidogrel: a pre-specified exploratory analysis from the TROPICAL-ACS trial. *Eur Heart J.* 2019 Jun 21;40(24):1942-1951. doi: 10.1093/eurheartj/ehz202.

Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, Bonello L, Collet JP, Cuisset T, Franchi F, **Gross L**, Gurbel P, Jeong YH, Mehran R, Moliterno D, Neumann FJ, Pereira NL, Price MJ, Sabatine MS, So DYF, Stone GW, Storey RF, Tantry U, Trenk D, Valgimigli M, Waksman R, Angiolillo DJ. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Jun 10. pii: S1936-8798(19)30831-3. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.034. [Epub ahead of print]

Hein R*, **Gross L***, Aradi D, Rieber J, Hadamitzky M, Merkely B, Huczek Z, Ince H, Hummel A, Baylacher M, Massberg S, Trenk D, Sibbing D. Diabetes and Outcomes following Guided De-Escalation of Antiplatelet Treatment in Acute Coronary Syndrome

Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prespecified Analysis from the Randomized TROPICAL-ACS Trial. *EuroIntervention*. 2019 Apr 23. pii: EIJ-D-18-01077. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01077. [Epub ahead of print]

Gross L, Trenk D, Jacobshagen C, Krieg A, Gawaz M, Massberg S, Baylacher M, Aradi D, Stimpfle F, Hromek J, Vogelgesang A, Hadamitzky M, MD, Sibbing D, Geisler T. Genotype-phenotype association and impact on outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients: The TROPICAL-ACS Genotyping Substudy. *Thromb Haemost*. 2018 Sep;118(9):1656-1667. doi: 10.1055/s-0038-1667337. Epub 2018 Aug 13.

Gross L, Sibbing D, Massberg S, Petzold T. LMU Munich: Platelet inhibition - novel aspects on platelet inhibition and function. *Clin Res Cardiol*. 2018 Jul 11. doi: 10.1007/s00392-018-1325-0.

Sibbing D*, **Gross L***, Trenk D, Jacobshagen C, Geisler T, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komocsi A, Parma R., Felix SB, Neumann FJ, Hausleiter J, Baylacher M, Koltowski L, Mehilli J, Huber K, Huczek Z, Aradi D, Massberg S. Age and Outcomes Following Guided De-Escalation of Antiplatelet Treatment in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Results from the Randomised TROPICAL-ACS Trial. *Eur Heart J*. 2018 Jun 14.

Sibbing D, **Gross L**. CYP2C19 Genotyping in Percutaneous Coronary Intervention-Treated Patients: Ready for Prime Time? *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Jan 22;11(2):192-194. doi: 10.1016/j.jcin.2017.08.041. Epub 2017 Nov 1.

Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, **Gross L**, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komócsi A, Dézsi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M,

Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Mehilli J, Huczek Z, Massberg S; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1747-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4. Epub 2017 Aug 28.

Gross L, Sibbing D. Current Role of Platelet Function Testing in Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Grafting. *Interv Cardiol Clin*. 2017 Jan;6(1):151-166. doi: 10.1016/j.iccl.2016.08.011.

Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, **Gross L**, Trenk D, Geisler T, Orban M, Gori T, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komócsi A, Dézsi CA, Thalmeier A, Löw A, Holdt L, Teupser D, Ince H, Felix SB, Parma R, Malek L, Horstkotte J, Baylacher M, Schwinger R, Rieber J, Mudra H, Hausleiter J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Huczek Z, Mehilli J, Massberg S; TROPICAL-ACS Investigators. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. *Thromb Haemost*. 2017 Jan 5;117(1):188-195. doi: 10.1160/TH16-07-0557. Epub 2016 Sep 22.

Gross L, Aradi D, Sibbing D. Platelet Function Testing in Patients on Antiplatelet Medications. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Apr;42(3):306-20. doi: 10.1055/s-0035-1570083. Epub 2016 Feb 17.

* geteilte Erstautorenschaft

3. Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind seit vielen Jahren die häufigste Todesursache in Deutschland. Im Jahr 2016 waren nach Angaben des Statistischen Bundesamtes knapp 40% der Todesfälle auf Erkrankungen aus diesem Bereich zurückzuführen (1). Hierbei werden unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS) mehrere Entitäten zusammengefasst, denen ein Verschluss bzw. eine Stenosierung der Koronargefäße gemein ist. Hierzu zählen die instabile Angina pectoris, der Nicht-ST-Hebungsinfarkt und der ST-Hebungsinfarkt. Ein akutes Koronarsyndrom führt in seiner akuten Phase zu einer starken Aktivierung der Thrombozyten (2). Daher ist eine wirksame Plättcheninhibition in dieser Situation zwingend erforderlich, insbesondere bei Patienten, die mittels Koronarintervention und Stentimplantation behandelt werden.

Neben Acetylsalicylsäure stellte Clopidogrel, ein Thienopyridin der 2. Generation, lange die Standardtherapie zur Hemmung der Thrombozytenaggregation bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom dar. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften mit verzögertem Wirkeintritt (3), hoher Wirkvariabilität (4) und möglichem Nichtansprechen eines relevanten Patientenanteils (5,6) wurde es jedoch in den vergangenen Jahren in der ACS-Therapie durch die potenteren P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten Prasugrel und Ticagrelor ersetzt. Die aktuellen Leitlinien (7,8) empfehlen daher für Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mittels perkutaner Koronarintervention (PTCA) behandelt werden, eine zwölfmonatige Therapie mit einem der potenten Thrombozytenaggregationshemmer (Prasugrel, Ticagrelor) anstelle von Clopidogrel.

Gründe für eine Deeskalationstherapie

Der Einsatz der potenteren P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten Prasugrel und Ticagrelor anstelle von Clopidogrel konnte das Ischämie- und Thromboserisiko nach Koronarintervention deutlich reduzieren (9,10). Die TRITON-TIMI 38 (*TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction*) Studie belegte hierbei 2007 zweifelsfrei eine Risikoreduktion für

ischämische Ereignisse für Prasugrel gegenüber Clopidogrel, es traten jedoch infolge der stärkeren Plättcheninhibition signifikant mehr teilweise lebensbedrohliche Blutungskomplikationen auf (9). Landmark-Analysen der großen Phase III Studien zu Ticagrelor und Prasugrel (TRITON-TIMI 38, PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*]) zeigten jedoch, dass der im Vergleich zu Clopidogrel bessere Schutz vor thrombotischen Ereignissen insbesondere zu Beginn der Therapie in den ersten Tagen des akuten Koronarsyndroms relevant ist, während das mit der stärkeren Plättchenhemmung einhergehende höhere Blutungsrisiko erst in der Langzeittherapie zum Tragen kommt (11,12).

Diese Beobachtungen machen ein Deeskalationsregime interessant, bei dem potente P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten lediglich in der Frühphase des akuten Koronarsyndroms zum Einsatz kommen und anschließend durch das weniger potente Clopidogrel ersetzt werden. Zu solchen Therapiedeeskalations-Ansätzen existierten vor unserer prospektiven multizentrischen randomisierten internationalen TROPICAL-ACS-Studie nur sehr wenige kleine Studien mit teils widersprüchlichen Ergebnissen (13,14).

4. Individualisierte antithrombozytäre Therapie bei ACS-Patienten: Die TROPICAL-ACS-Studie

Fragestellung und Studiendesign

Ein Therapiekonzept mit einer anfänglichen potenten Plättchenhemmung mittels Prasugrel oder Ticagrelor gefolgt von einer frühen Umstellung auf Clopidogrel für die Langzeittherapie erscheint angesichts dieser Risikoverteilung sinnvoll und konzeptionell spannend. Daten aus großen klinischen Registern (u.a. *Treatment with adenosine diphosphate receptor inhibitors-longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome* [TRANSLATE ACS]) hatten zudem gezeigt, dass im klinischen Alltag bereits bei >20% aller ACS-Patienten infolge von Blutungskomplikationen, Auftreten medikationsspezifischer Nebenwirkungen oder ökonomischen Erwägungen eine frühe Umstellung der potenten Thrombozytenaggregation auf eine Clopidogrel-Therapie erfolgt (15,16). Allerdings gab es für die Sicherheit dieses Vorgehens vor unserer prospektiven multizentrischen randomisierten internationalen Studie bisher keine ausreichende Evidenz. Insbesondere die Tatsache, dass bis 30% der Patienten mit akutem Koronarsyndrom in vorangegangenen Studien kein ausreichendes Ansprechen auf Clopidogrel und damit keine ausreichende Wirksamkeit des Medikamentes gezeigt hatten (5,6), ließ eine generelle unkontrollierte frühe Umstellung der hochpotenten Thrombozytenaggregationshemmer auf Clopidogrel als zu riskant erscheinen.

Unsere TROPICAL-ACS Studie war eine prospektive, randomisierte, offene, parallele, multizentrische Nicht-Unterlegenheitsstudie. Sponsor der Studie war das Klinikum der Universität München. Die TROPICAL-ACS Studie wurde mit der ClinicalTrials.gov Nummer NCT01959451 und der EudraCT Nummer 2013-001636-22 registriert.

Es wurden Patienten mit Biomarker-positivem ACS eingeschlossen, die in Europa mittels PTCA behandelt wurden. Studienziel war es, den Zeitraum der potenten

Thrombozytenhemmung mittels Prasugrel auf eine kurze Akutphase zu reduzieren, um die Patienten anschließend im Sinne einer individualisierten Stufentherapie mit Clopidogrel weiter zu behandeln (= Konzept der Deeskalation der Therapie) (17). Ein solches Vorgehen vereint die Vorteile eines einerseits sofortigen optimalen Schutzes vor thrombotischen Ereignissen und andererseits einer relevanten Risikoreduktion für Blutungen in der Langzeittherapie bestmöglich.

Um eine ausreichende Thrombozytenhemmung unter der Clopidogrel-Therapie bei allen Patienten zu gewährleisten, erfolgte im Rahmen der Studie eine Plättchenfunktionstestung mittels Multiplate Analyzer (18), siehe **Abbildung 1**. Es ist bekannt, dass Patienten, welche in der Plättchenfunktionstestung einen „high on-treatment platelet reactivity“ (HPR)-Status aufweisen, nicht ausreichend auf Clopidogrel ansprechen und ein erhöhtes Risiko für Stentthrombosen und andere thrombotische Ereignisse haben (6,18-23). Daher wurden nur die Patienten in der Studiengruppe („Guided de-escalation“ Gruppe), die im Plättchenfunktionstest 14 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus ein adäquates Ansprechen auf Clopidogrel zeigten („Good Responders“), für die verbleibende Studiendauer auch mit Clopidogrel weiterbehandelt. Zeigte sich in dieser Gruppe ein HPR-Status in der Plättchenfunktionstestung und damit ein unzureichendes Ansprechen („Low Responders“), so wurde die Therapie auf Prasugrel umgestellt. Sämtliche Patienten in der Kontrollgruppe wurden zwölf Monate lang mit Prasugrel behandelt, die Plättchenfunktionstestung hatte hier nur observierenden Charakter.



Abbildung 1. TROPICAL-ACS: Studiendesign

Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden nach der PTCA und vor Entlassung aus dem Krankenhaus im 1:1 Modus in die Kontrollgruppe oder in die Studiengruppe („Guided de-escalation group“) randomisiert. In beiden Gruppen wurde 14 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus ein Plättchenfunktionstest durchgeführt. In der Studiengruppe erhielten Patienten mit ausreichender Plättchenhemmung (no-HPR, Good Responders) für die restliche Studiendauer Clopidogrel, Patienten mit HPR-Status wurden auf Prasugrel umgestellt (individualisierte Stufentherapie). Modifiziert nach Sibbing et al., Lancet 2017, Abb. 1 (24).

Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt aus thrombotischen und Blutungsereignissen („net clinical benefit“ aus Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall und relevanten Blutungsereignissen \geq Klasse 2 nach BARC [Bleeding Academic Research Consortium] Kriterien) ein Jahr nach Randomisierung. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren „klinisch relevante Blutungsereignisse“ (Blutungsereignisse \geq Klasse 2 nach BARC) und „kombinierte ischämische Ereignisse“ (Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt und Schlaganfall).

Ergebnisse und Interpretation

Zwischen Dezember 2013 und Mai 2016 wurden 2610 Patienten mit Biomarker-positivem akutem Koronarsyndrom und erfolgreicher PTCA sowie einer geplanten zwölfmonatigen antithrombozytären Therapie an 33 Zentren in Europa eingeschlossen, siehe **Abbildung 2**.

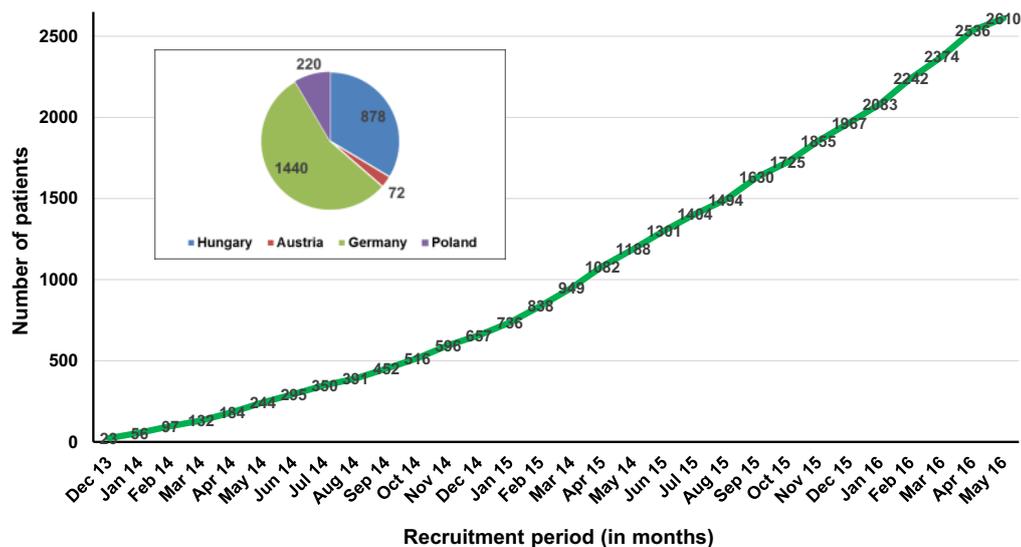


Abbildung 2. TROPICAL-ACS: Rekrutierung

Progress des Patienteneinschlusses über den Studienzeitraum. Das Tortendiagramm illustriert den Anteil der einzelnen Länder.

Die TROPICAL-ACS-Studie konnte als wesentliches Ergebnis zeigen, dass eine einwöchige Behandlung mit Prasugrel und eine anschließende mittels Plättchenfunktionstestung gesteuerte Umstellung der Medikation auf Clopidogrel im Sinne einer individualisierten Stufentherapie bezüglich der Inzidenz des primären Endpunkts (ischämische Ereignisse und Blutungskomplikationen) einer Langzeittherapie mit durchgehend hochpotenter Plättchenhemmung gleichwertig ist, siehe **Abbildung 3** (24,26). Ferner zeigten sich unter der frühen Umstellung auf Clopidogrel numerisch weniger Blutungskomplikationen, wobei der Unterschied zur Kontrollgruppe hier nicht statistisch signifikant war.



Abbildung 3. TROPICAL-ACS: Primärer Endpunkt nach 12 Monaten

Der primäre Endpunkt der TROPICAL-ACS Studie war ein kombinierter Endpunkt aus thrombotischen Ereignissen und Blutungskomplikationen („net clinical benefit“). Er setzte sich zusammen aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und relevanten Blutungsereignissen nach der BARC-Klassifikation (\geq Grad 2). Modifiziert nach Sibbing et al., Lancet 2017, Abb. 3A (24).

TROPICAL-ACS ist die bisher größte Studie, die ein individualisiertes Therapiekonzept im Kollektiv der Patienten mit akutem Koronarsyndrom erfolgreich untersuchte. Unsere Studie erweitert damit die Behandlungsoptionen für Patienten mit akutem Koronarsyndrom und insbesondere für diejenigen Patienten, für die eine potente Plättchenhemmung mit Prasugrel oder Ticagrelor für zwölf Monate nicht in Frage kommt. Mit den erzielten Ergebnissen der Studie ist es nun möglich, die individuellen Begebenheiten der Betroffenen bei der Behandlung zu berücksichtigen, um eine bestmögliche Risikoreduktion für Blutungen und thrombotische Komplikationen gleichermaßen zu erreichen. Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz haben unsere TROPICAL-ACS Studienergebnisse Eingang in die aktuellen Leitlinienempfehlungen zum akuten Koronarsyndrom gefunden und die klinische Praxis beeinflusst (7).

5. Individualisierte antithrombozytäre Therapie bei ACS-Patienten: Stellenwert des Patientenalters

In der randomisierten multizentrischen TROPICAL-ACS Studie konnten wir die Gleichwertigkeit einer frühen kontrollierten Umstellung der antithrombozytären Therapie auf Clopidogrel im Sinne einer individualisierten Stufentherapie gegenüber der Standardtherapie mit Prasugrel im Gesamtkollektiv unter Beweis stellen (24,26). Das Patientenalter ist jedoch ein wichtiger Faktor für die Therapieergebnisse und das Patientenüberleben nach PTCA im Allgemeinen (27,28) und insbesondere in Verbindung mit einer P2Y₁₂-Rezeptor-Blockertherapie (9,29). Es ist daher von großer Wichtigkeit, zu untersuchen, ob das Patientenalter einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse nach kontrollierter Deeskalation der plättchenhemmenden Therapie hat und dieses innovative individualisierte Therapiekonzept nur für bestimmte Altersgruppen geeignet ist.

Wir führten Cox-Regressionsanalysen durch, um die Interaktion des Faktors „Patientenalter“ mit dem Auftreten des primären und der sekundären Endpunkte nach zwölf Monaten in den bereits vorab im Studienprotokoll definierten Gruppen der jüngeren Patienten (bis 70 Jahre) und älteren Patienten (über 70 Jahre) zu untersuchen. In der Gruppe der jüngeren Patienten traten in der „guided de-escalation“-Gruppe signifikant weniger Ereignisse des kombinierten primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutungen \geq BARC2) als in der Kontrollgruppe auf, siehe **Abbildung 4**.



Abbildung 4. Ereignisrate des primären Endpunkts in der Gruppe der jüngeren Patienten.

Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und relevante Blutungsereignisse nach der BARC-Klassifikation [\geq Grad 2], „net clinical benefit“) nach 12 Monaten in der Gruppe der jüngeren Patienten (bis 70 Jahre). Modifiziert nach Sibbing and Gross et al., Eur Heart J 2018, Abb. 1A (30).

In der Gruppe der älteren Patienten (über 70 Jahre) gab es keine signifikanten Unterschiede in der Ereignisrate des primären Endpunkts zwischen den beiden Studiengruppen, siehe **Abbildung 5**.



Abbildung 5. Ereignisrate des primären Endpunkts in der Gruppe der älteren Patienten.

Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und relevante Blutungsereignisse nach der BARC-Klassifikation [≥ Grad 2], „net clinical benefit“) in der Gruppe der älteren Patienten (über 70 Jahre). Modifiziert nach Sibbing and Gross et al., Eur Heart J 2018, Abb. 2A (30).

Der wichtigste sekundäre Endpunkt der klinisch relevanten Blutungsereignisse (≥ Grad 2 nach der BARC-Klassifikation) trat numerisch seltener in der Gruppe der jüngeren Patienten auf, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen, siehe **Abbildung 6**.



Abbildung 6. Klinisch relevante Blutungsereignisse in der Gruppe der jüngeren Patienten.

Kaplan-Meier-Kurven für den wichtigsten sekundären Endpunkt (klinisch relevante Blutungsereignisse [\geq Grad 2 nach der BARC-Klassifikation]) in der Gruppe der jüngeren Patienten (bis 70 Jahre). Modifiziert nach Sibbing and Gross et al., Eur Heart J 2018, Abb. 1B (30).

In der Gruppe der älteren Patienten zeigten sich keine Unterschiede, siehe **Abbildung 7**.



Abbildung 7. Klinisch relevante Blutungsereignisse in der Gruppe der älteren Patienten.

Kaplan-Meier-Kurven für den wichtigsten sekundären Endpunkt (klinisch relevante Blutungsereignisse [\geq Grad 2 nach der BARC-Klassifikation]) in der Gruppe der älteren Patienten (über 70 Jahre). Modifiziert nach Sibbing and Gross et al., Eur Heart J 2018, Abb. 2B (30).

Hinsichtlich des sekundären Endpunkts der kombinierten ischämischen Ereignisse traten für beide Altersgruppen keine relevanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen auf.

Zur genauen Untersuchung der altersabhängigen Effekte unseres neu etablierten Therapiekonzepts führten wir weitere Analysen über den präspezifizierten Alters-„Cutoff“ von 70 Jahren hinaus durch. Ein Cox proportional hazards Modell mit „Alter“ als kontinuierlicher Variable zeigte eine signifikante Interaktion zwischen dem Patientenalter und den Effekten der innovativen individualisierten Stufentherapie hinsichtlich des primären Endpunkts. Eine daraufhin durchgeführte STEPP (Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot) Analyse belegte für die kontrollierte Therapiedeescalation mit abnehmendem Patientenalter eine zunehmende Risikoreduktion für den primären Endpunkt. Eine daraufhin durchgeführte explorative post hoc Interaktionsanalyse ergab 57

Jahre als optimalen Cut-off des Patientenalters für einen maximalen Vorteil der kontrollierten Deeskalationstherapie.

Zusammenfassend sind die Vorteile der kontrollierten frühen Deeskalation der antithrombotischen Therapie nach akutem Koronarsyndrom altersabhängig, wobei jüngere Patienten durch die Reduktion von Blutungskomplikationen einen signifikanten Vorteil von unserem neu etablierten Therapiekonzept im Vergleich zur durchgehenden Prasugrel-Standardtherapie hatten. Die Rate an ischämischen Ereignissen war hierbei in allen Untergruppen vergleichbar. Eine kontrollierte Deeskalation der antithrombozytären Therapie stellt daher eine attraktive und sichere Alternative für alle Altersgruppen dar, während jüngere Patienten sogar einen signifikanten Vorteil gegenüber der Standardtherapie haben.

6. Individualisierte antithrombozytäre Therapie bei ACS-Patienten mit Diabetes mellitus

In einer weiteren präspezifizierten Subgruppenanalyse unseres Studienkollektivs untersuchten wir, ob das Vorliegen eines Diabetes mellitus Einfluss auf die klinischen Ergebnisse nach Deeskalation der antithrombozytären Therapie hat. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist generell mit einem prothrombotischen Milieu (31), hohem ischämischen Risiko (6,32) und erhöhter Plättchenreaktivität (33) assoziiert, was sich auf die Effektivität einer frühen Therapiedeeskalation auswirken könnte.

In der Kontrollgruppe war die ADP-induzierte Plättchenreaktivität bei diabetischen versus nicht diabetischen Patienten signifikant höher. Dieser Unterschied zwischen diabetischen und nicht diabetischen Patienten war bei den Clopidogrel-therapierten Patienten der „guided de-escalation“ Gruppe noch betonter, siehe **Abbildung 8**.



Abbildung 8. ADP-induzierte Plättchenreaktivität aufgetragen nach den präspezifizierten Studien- und Diabetes-Subgruppen.

Die schwarze Linie markiert den Median, die Boxen das obere und untere Quartil der Messwerte. Modifiziert nach Hein and Gross et al., EuroIntervention 2019, Abb. 2 (34).

Bei den diabetischen Patienten war die Inzidenz des kombinierten primären Endpunkts vergleichbar zwischen „guided de-escalation“ und Kontrollgruppe, siehe **Abbildung 9**. Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte „klinisch relevante Blutungsereignisse (\geq Grad 2 nach der BARC-Klassifikation)“ und „kombinierte ischämische Ereignisse“ fand sich bei der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.



Abbildung 9. Ereignisrate des kombinierten primären Endpunkts bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und relevante Blutungsereignisse nach der BARC-Klassifikation [\geq Grad 2], „net clinical benefit“) nach zwölf Monaten in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus. Modifiziert nach Hein and Gross et al., EuroIntervention 2019, Abb. 4A (34).

Interessanterweise war bei Patienten ohne Diabetes mellitus die Ereignisrate des primären Endpunkts in der „guided de-escalation“ Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, siehe **Abbildung 10**. Bei den sekundären Endpunkten „klinisch relevante Blutungsereignisse (\geq Grad 2 nach der BARC-Klassifikation)“ und „kombinierte ischämische Ereignisse“ zeigten

sich keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen in der Subgruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus.



Abbildung 10. Ereignisrate des kombinierten primären Endpunkts bei Patienten ohne Diabetes mellitus.

Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und relevante Blutungsereignisse nach der BARC-Klassifikation [\geq Grad 2], „net clinical benefit“) nach zwölf Monaten in der Gruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus. Modifiziert nach Hein and Gross et al., EuroIntervention 2019, Abb. 5A (34).

Zusammenfassend ist die kontrollierte Deeskalation der antithrombozytären Therapie nach akutem Koronarsyndrom bei Patienten ohne Diabetes mellitus sicher und effektiv. Diese scheinen durch unseren individualisierten Therapieansatz sogar einen klinischen Vorteil zu haben. Hinsichtlich der Patienten mit Diabetes mellitus sind weitere Untersuchungen notwendig, bevor eine endgültige Bewertung vorgenommen werden kann.

7. Individualisierte antithrombozytäre Therapie bei ACS-Patienten: abhängig vom Patientengeschlecht?

Trotz einer großen Anzahl an Studien zu unterschiedlichen Behandlungsstrategien gibt es derzeit nur sehr wenig Daten zum Einfluss des Patientengeschlechts auf das Therapieansprechen und die klinischen Ergebnisse nach akutem Koronarsyndrom, was insbesondere auch an der enormen Unterrepräsentation von Frauen bei großen kardiovaskulären Studien liegt. Besonders für Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko, zu denen Frauen mit akutem Koronarsyndrom und insbesondere solche unter gleichzeitiger P2Y₁₂-Inhibitor-Therapie zählen (35-42), ist eine Deeskalation der antithrombozytären Therapie jedoch attraktiv und wird in der täglichen Routine trotz bisher fehlender Studiengrundlage bereits vielfältig angewandt (43,44). Wir untersuchten in dieser im Studienprotokoll bereits vorab geplanten Analyse den Einfluss des Patientengeschlechts auf die Ergebnisse nach kontrollierter früher Therapieeskalation bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

Sowohl unter Clopidogrel als auch unter Prasugrel fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Plättchenreaktivität zwischen männlichen und weiblichen Patienten, siehe **Abbildung 11**. Eine Interaktionstestung ergab keine signifikante Interaktion des Patientengeschlechts mit der Plättchenreaktivität unter P2Y₁₂-Inhibitor-Therapie.



Abbildung 11. ADP-induzierte Plättchenreaktivität and P2Y₁₂-Inhibitor-Therapie.

Die Messwerte der ADP-induzierten Plättchenreaktivität sind nach Patientengeschlecht (rot = weiblich, blau = männlich) und P2Y₁₂-Inhibitor (Clopidogrel vs. Prasugrel) dargestellt. ADP = adenosine diphosphate; U = units. Modifiziert nach Gross et al., Thromb Haemost 2019, Abb. 2 (45).

Mittels Cox proportional hazards Modellen und linearen Regressionsanalysen untersuchten wir, ob das Patientengeschlecht einen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse einer kontrollierten Therapieindividualisierung nach akutem Koronarsyndrom hat. Für beide Geschlechter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Ereignisraten des kombinierten primären Endpunkts („net clinical benefit“, siehe **Abbildungen 12 und 13**) sowie der sekundären Endpunkte „klinisch relevante Blutungsereignisse (\geq Grad 2 nach der BARC-Klassifikation)“ und „kombinierte ischämische Ereignisse“ zwischen den Studiengruppen.



Abbildung 12. Ereignisrate des kombinierten primären Endpunkts bei weiblichen Patienten.

Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und relevante Blutungsereignisse nach der BARC-Klassifikation [\geq Grad 2], „net clinical benefit“) nach 12 Monaten bei weiblichen Patienten.

Modifiziert nach Gross et al., Thromb Haemost 2019, Abb. 3A (45).



Abbildung 13. Ereignisrate des kombinierten primären Endpunkts bei männlichen Patienten.

*Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und relevante Blutungsereignisse nach der BARC-Klassifikation [\geq Grad 2], „net clinical benefit“) nach 12 Monaten bei männlichen Patienten. Modifiziert nach Gross et al., *Thromb Haemost* 2019, Abb. 4A (45).*

In dieser Substudie konnten wir somit zeigen, dass eine kontrollierte frühe Deeskalation der antithrombozytären Therapie für Männer und Frauen gleich sicher ist und sich für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko unabhängig vom Geschlecht eignet.

8. Individualisierte antithrombozytäre Therapie bei ACS-Patienten: Einfluss der Genetik

Die Genotypisierungs-Substudie der TROPICAL-ACS-Studie war eine prospektive, randomisierte, offene, parallele, multizentrische Studie, in die 603 Patienten der TROPICAL-ACS Studie aus vier teilnehmenden deutschen Studienzentren prospektiv eingeschlossen wurden, siehe **Abbildung 14**.



Abbildung 14. Studienablauf der TROPICAL-ACS Genotypisierungs-Substudie.

PGDE = phenotype guided de-escalation, entspricht der „guided de-escalation“ Gruppe.

Modifiziert nach Gross et al., Thromb Haemost 2018, Abb. 1 (46).

Es ist bekannt, dass die sehr variable Effektivität von Clopidogrel im klinischen Alltag mit Nichtansprechraten von bis zu 30% unter anderem durch genetische Polymorphismen von CYP2C19 ausgelöst wird (47). CYP2C19 ist das Schlüsselenzym für die Umwandlung von Clopidogrel in seinen aktiven Metaboliten. Die mutierte Allelvariante CYP2C19*2, die zu einer vollständigen Inaktivität des kodierten Enzyms führt („loss of function mutation“), führt in der Folge zu einer ineffektiven Plättcheninhibition unter Clopidogrel (48-51). Die Allelvariante CYP2C19*17 hingegen führt zu einer erhöhten katabolischen Aktivität, wohl durch eine höhere Transkriptionsrate des Gens, und damit zu einer deutlich verstärkten

Plättcheninhibition („gain of function mutation“) (52-55). Vorangegangene Studien hatten folgerichtig ein erhöhtes Risiko für ischämische Events unter Clopidogreltherapie für Träger des CYP2C19*2 Genotyps (49-51,53,54,56-60) und ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Clopidogreltherapie für Träger des CYP2C19*17 Genotyps gezeigt (52-54,61).

Ziel unserer prospektiven randomisierten Genotypisierungs-Substudie war es daher, zu untersuchen, ob der mittels eines Bedside-Tests erhobene genetische CYP2C19*2-Trägerstatus („loss of function mutation“) und CYP2C19*17-Trägerstatus („gain of function mutation“) mit der Plättchenreaktivität im Multiplate Analyzer korreliert und ob sich dieser Bedside-Genetest dafür eignet, bereits während des initialen stationären Aufenthaltes nach dem Akutereignis die Patienten zu identifizieren, welche von einer Individualisierung und frühen Deeskalation der antithrombozytären Therapie profitieren werden.

Wir konnten zeigen, dass bei ACS-Patienten, die nach erfolgreicher Koronarintervention mit Clopidogrel therapiert wurden, der mittels Bedside-Genetest erhobene CYP2C19*2-Trägerstatus und CYP2C19*17-Trägerstatus mit der Plättchenreaktivität korreliert. Die ineffektivste und unvollständigste Plättchenhemmung in der „guided de-escalation“ Gruppe zeigten homozygote Träger der „loss of function“ CYP2C19*2 Mutation (siehe **Abbildung 15**), die stärkste Plättcheninhibition war bei homozygoten Trägern der „gain of function“ CYP2C19*17 Mutation nachweisbar (siehe **Abbildung 16**). Wir konnten also einen Gen-Dosis-Effekt nachweisen. Durch eine multivariate Analyse konnte zudem gezeigt werden, dass ein CYP2C19*2-Trägerstatus ein starker und unabhängiger Prädiktor für die Plättchenreaktivität ist.



Abbildung 15. ADP-induzierte Plättchenreaktivität und CYP2C19*2 Trägerstatus in der „guided de-escalation“ Gruppe.

*Messwerte der ADP-induzierten Plättchenreaktivität im Multiplate Analyzer während des 14-Tage-Follow-Ups, aufgeteilt nach den drei CYP2C19*2 Genotyp-Subgruppen. Wt = wildtype.*

Modifiziert nach Gross et al., Thromb Haemost 2018, Abb. 2B (46).



Abbildung 16. ADP-induzierte Plättchenreaktivität und CYP2C19*17 Trägerstatus in der „guided de-escalation“ Gruppe.

*Messwerte der ADP-induzierten Plättchenreaktivität im Multiplate Analyzer während des 14-Tage-Follow-Ups, aufgeteilt nach den drei CYP2C19*17 Genotyp-Subgruppen. Wt = wildtype.*

Modifiziert nach Gross et al., Thromb Haemost 2018, Abb. 3B (46).

Interessanterweise mussten 67% der Patienten mit zwei „loss of function“ Allelen aufgrund des fehlenden Ansprechens auf Clopidogrel im weiteren Studienverlauf wieder auf Prasugrel rückumgestellt werden, von den Patienten mit zwei „gain of function“ Allelen jedoch kein einziger Patient, siehe **Abbildung 17**.



Abbildung 17. Genotyp-Status und Umstellungsraten in der „guided de-escalation“ Gruppe.

In rot ist der Anteil der Patienten dargestellt, der aufgrund insuffizienter Plättcheninhibition unter Clopidogrel wieder auf Prasugrel umgestellt werden musste. LOF = loss of function, GOF = gain of function, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value. Modifiziert nach Gross et al., Thromb Haemost 2018, Abb. 4B (46) .

Eine Genotypisierung mittels Bedside-Test noch im Rahmen des initialen Krankenhausaufenthaltes stellt also eine sehr attraktive Option dar, um bereits in einem sehr frühen Stadium diejenigen Patienten zu identifizieren, sie sich für eine frühe Therapie-Deeskalation eignen beziehungsweise eben nicht eignen. Somit kann den Patienten eine optimale, auf die jeweilige Situation „maßgeschneiderte“ Therapie angeboten werden.

9. Zusammenfassung

Die TROPICAL-ACS Studie ist die bisher größte Studie, die ein individualisiertes Therapiekonzept im Kollektiv der Patienten mit akutem Koronarsyndrom erfolgreich untersuchte. Sie konnte als wesentliches Ergebnis zeigen, dass bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, welche mittels PTCA therapiert wurden, eine mittels Plättchenfunktionstestung kontrollierte frühe Deeskalation der antithrombozytären Therapie auf Clopidogrel einer Langzeittherapie mit durchgehender hochpotenter Plättcheninhibition gleichwertig ist. In weiteren Substudien konnten wir zeigen, dass bestimmte Patientengruppen (z.B. jüngere Patienten, Patienten ohne Diabetes mellitus) von unserem innovativen Therapieansatz im Vergleich zur Standardtherapie sogar signifikant profitierten. Wir konnten belegen, dass die kontrollierte frühe Therapiedeeskalation für Männer und Frauen gleich sicher ist und sich daher insbesondere für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko unabhängig vom Geschlecht eignet. Mittels einer prospektiven Genotypisierungs-Substudie konnten wir nachweisen, dass eine Genotypisierung mittels Bedside-Test noch im Rahmen des initialen Krankenhausaufenthaltes eine sehr attraktive Möglichkeit darstellt, bereits in einem sehr frühen Stadium diejenigen Patienten zu identifizieren, die sich für eine frühe Therapiedeeskalation eignen.

Die in dieser kumulativen Habilitation zusammengefassten Studien erweitern damit die Behandlungsoptionen für Patienten mit akutem Koronarsyndrom und hierbei insbesondere für diejenigen Patienten, für die eine potente Plättchenhemmung mit Prasugrel oder Ticagrelor über zwölf Monate nicht in Frage kommt. Mit den erzielten Ergebnissen ist es nun möglich, die individuellen Begebenheiten der Betroffenen bei der Behandlung zu berücksichtigen, um eine bestmögliche Risikoreduktion für Blutungen und thrombotische Komplikationen gleichermaßen zu erreichen. Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz haben unsere TROPICAL-ACS-Studienergebnisse Eingang in die aktuellen Leitlinienempfehlungen zum akuten Koronarsyndrom gefunden und die klinische Praxis beeinflusst (7).

10. Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
GOF	gain of function
HPR	high on-treatment platelet reactivity
LOF	loss of function
PTCA	perkutane Koronarintervention

11. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Todesursachen 2016. https://www.destatis.de/DE/Home/_inhalt.html. Aufgerufen 07/19/2019.
2. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *The New England journal of medicine* 1986;315:983-9.
3. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;85:92-3.
4. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:246-51.
5. Bonello L, Tantry US, Marcucci R et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-33.
6. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2019.
7. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
8. Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082-115.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2007;357:2001-15.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2009;361:1045-57.
11. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028-33.
12. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;35:2083-93.
13. Cuisset T, Deharo P, Quilici J et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:3070-3078.
14. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention* 2017;13:459-466.
15. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J* 2017;183:62-68.
16. Dery JP, Mehta SR, Fisher HN et al. Baseline characteristics, adenosine diphosphate receptor inhibitor treatment patterns, and in-hospital outcomes of myocardial

- infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention in the prospective Canadian Observational AntiPlatelet sTudy (COAPT). *Am Heart J* 2016;181:26-34.
17. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C et al. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. *Thromb Haemost* 2017;117:188-195.
 18. Aradi D, Kirtane A, Bonello L et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015;36:1762-71.
 19. Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, Schomig A, Kastrati A. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:317-8.
 20. Sibbing D, Braun S, Morath T et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:849-56.
 21. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382:614-23.
 22. Gross L, Sibbing D. Current Role of Platelet Function Testing in Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Grafting. *Interv Cardiol Clin* 2017;6:151-166.
 23. Gross L, Aradi D, Sibbing D. Platelet Function Testing in Patients on Antiplatelet Medications. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:306-20.
 24. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:1747-1757.
 25. Gross L, Sibbing D, Schulz C et al. LMU Munich: platelet inhibition novel aspects on platelet inhibition and function. *Clin Res Cardiol* 2018;107:30-39.
 26. Aradi D, Gross L, Trenk D et al. Platelet reactivity and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel and clopidogrel: a pre-specified exploratory analysis from the TROPICAL-ACS trial. *Eur Heart J* 2019;40:1942-1951.
 27. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-67.
 28. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727-33.
 29. Larmore C, Effron MB, Molife C et al. "Real-World" Comparison of Prasugrel With Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88:535-544.
 30. Sibbing D, Gross L, Trenk D et al. Age and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from the randomized TROPICAL-ACS trial. *Eur Heart J* 2018.
 31. Simon DI, Schmaier AH. Sweet and sticky: diabetic platelets, enhanced reactivity, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1548-50.

32. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2261-73.
33. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005;54:2430-5.
34. Hein R, Gross L, Aradi D et al. Diabetes and Outcomes following Guided De-Escalation of Antiplatelet Treatment in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prespecified Analysis from the Randomized TROPICAL-ACS Trial. *EuroIntervention* 2019.
35. Chiu JH, Bhatt DL, Ziada KM et al. Impact of female sex on outcome after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2004;148:998-1002.
36. Ndrepepa G, Schulz S, Neumann FJ et al. Bleeding after percutaneous coronary intervention in women and men matched for age, body mass index, and type of antithrombotic therapy. *Am Heart J* 2013;166:534-40.
37. D'Ascenzo F, Grosso A, Abu-Assi E et al. Incidence and predictors of bleeding in ACS patients treated with PCI and prasugrel or ticagrelor: An analysis from the RENAMI registry. *Int J Cardiol* 2018;273:29-33.
38. Subherwal S, Bach RG, Chen AY et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-82.
39. Daugherty SL, Thompson LE, Kim S et al. Patterns of use and comparative effectiveness of bleeding avoidance strategies in men and women following percutaneous coronary interventions: an observational study from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2070-8.
40. Yu J, Mehran R, Grinfeld L et al. Sex-based differences in bleeding and long term adverse events after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: three year results from the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:359-68.
41. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;121:2575-83.
42. Berger JS, Bhatt DL, Steg PG et al. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2011;162:98-105 e1.
43. Xian Y, Wang TY, McCoy LA et al. Association of Discharge Aspirin Dose With Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Insights From the Treatment with ADP Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circulation* 2015;132:174-81.
44. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P et al. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:371-381.
45. Gross L, Kupka D, Trenk D et al. Gender and Outcomes following Guided De-Escalation of Antiplatelet Treatment in Acute Coronary Syndrome Patients: The TROPICAL-ACS Gender Substudy. *Thromb Haemost* 2019.

46. Gross L, Trenk D, Jacobshagen C et al. Genotype-Phenotype Association and Impact on Outcomes following Guided De-Escalation of Anti-Platelet Treatment in Acute Coronary Syndrome Patients: The TROPICAL-ACS Genotyping Substudy. *Thromb Haemost* 2018;118:1656-1667.
47. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-57.
48. Sibbing D, Stegherr J, Latz W et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30:916-22.
49. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England journal of medicine* 2009;360:354-62.
50. Collet JP, Hulot JS, Pena A et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17.
51. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2009;360:363-75.
52. Sibbing D, Koch W, Gebhard D et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512-8.
53. Wallentin L, James S, Storey RF et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-8.
54. Zabalza M, Subirana I, Sala J et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart* 2012;98:100-8.
55. Li Y, Tang HL, Hu YF, Xie HG. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J Thromb Haemost* 2012;10:199-206.
56. Mega JL, Simon T, Collet JP et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-30.
57. Hulot JS, Collet JP, Silvain J et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:134-43.
58. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d4588.
59. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:2704-14.
60. Sibbing D, Gross L. CYP2C19 Genotyping in Percutaneous Coronary Intervention-Treated Patients: Ready for Prime Time? *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:192-194.
61. Cresci S, Depta JP, Lenzini PA et al. Cytochrome p450 gene variants, race, and mortality among clopidogrel-treated patients after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:277-86.

12. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Steffen Massberg, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums der Universität München, für die Ermöglichung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit wie auch für die klinische Ausbildung.

Mein großer Dank geht außerdem an Professor Dr. med. Dirk Sibbing, der meine Begeisterung für die klinische Forschung geweckt und mich über viele Jahre wissenschaftlich begleitet, unterstützt und stets motiviert hat.

Auch Herrn Professor Dr. med. Hans Theiss möchte ich an dieser Stelle für die Ermöglichung der gemeinsamen tierexperimentellen und klinischen Projekte danken.

Zusätzlich möchte ich mich bei meinen Doktoranden bedanken, die viele der Projekte tatkräftig unterstützt haben: Lisa Paintmayer, Sabine Deuschl, Anne Krieg und Tobias Nitschke.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann Dr. med. Philipp Gross, der mich über die vielen Jahre dieser Projekte auch in schwierigen Phasen immer bedingungslos unterstützt und motiviert hat. Auch meinen Eltern, Christine und Dr. med. Hans-Jürgen Krieg, möchte ich von Herzen danken. Ohne ihre kontinuierliche Unterstützung und ihre liebevolle Betreuung unserer Töchter wäre meine wissenschaftliche Tätigkeit so nicht möglich gewesen.

Meinen Kindern Amalia und Helena möchte ich danken, dass sie mir während der langen Entstehungsphase dieser kumulativen Habilitation stets gezeigt haben, was im Leben wirklich wichtig ist.

13. Lebenslauf

14. Anhang