

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des  
Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg



**Neue Strategien der antithrombozytären Therapie bei Hoch- und  
Niedrigrisikopatienten mit koronarer Herzerkrankung und  
Stentimplantation**

**Habilitationsschrift**

zur Erlangung der Venia Legendi  
der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von  
Dr. med. Ralph Hein-Rothweiler

2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitende Zusammenfassung und Vorwort .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Publikationsverzeichnis integrierter Originalarbeiten .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>4.1 Projekt 1: Neue Strategien der antithrombozytären Therapie bei Hochrisikopatienten mit koronarer Herzerkrankung und Stentimplantation .....</b>	<b>9</b>
<b>4.1.1 Die TROPICAL-ACS Studie .....</b>	<b>9</b>
<b>4.1.2 TROPICAL-ACS Hochrisikopatienten – Diabetiker.....</b>	<b>13</b>
4.1.2.1 Hintergrund .....	13
4.1.2.2 Ergebnisse .....	14
4.1.2.3 Schlussfolgerungen .....	23
<b>4.1.3 TROPICAL-ACS Hochrisikopatienten – Raucher .....</b>	<b>24</b>
4.1.3.1 Hintergrund .....	24
4.1.3.2 Ergebnisse .....	24
4.1.3.3 Schlussfolgerungen .....	33
<b>4.1.4 TROPICAL-ACS – Diurnale Variation der Plättchenreaktivität ....</b>	<b>34</b>
4.1.4.1 Hintergrund .....	34
4.1.4.2 Ergebnisse .....	35
4.1.4.3 Schlussfolgerungen .....	39
<b>4.1.5 TROPICAL-ACS – Einfluss des Geschlechts auf den Outcome .....</b>	<b>40</b>
4.1.5.1 Hintergrund .....	40
4.1.5.2 Ergebnisse .....	41
4.1.5.3 Schlussfolgerungen .....	48

<b>4.2 Projekt 2: Neue Strategien der antithrombozytären Therapie bei Niedrigrisikopatienten mit koronarer Herzerkrankung und Stentimplantation .....</b>	<b>49</b>
4.2.1 REVACEPT – eine neuartige plättchenhemmende Substanz .....	49
4.2.2 Die ISAR-PLASTER Studie.....	53
4.2.2.1 Hintergrund .....	53
4.2.2.2 Ergebnisse.....	53
4.2.2.3 Schlussfolgerungen .....	60
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>61</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>64</b>
<b>7. Lebenslauf .....</b>	<b>72</b>
<b>8. Verzeichnis eigener Publikationen.....</b>	<b>72</b>
<b>9. Verzeichnis der Lehrveranstaltungen .....</b>	<b>78</b>
<b>10. Danksagung.....</b>	<b>79</b>

## **1. Einleitende Zusammenfassung und Vorwort**

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden innovative Strategien der antithrombozytären Therapie bei Hoch- und Niedrigrisikopatienten mit koronarer Herzerkrankung und Stentimplantation vorgestellt und diskutiert. Zentrale wissenschaftliche Projekte sind in diesem Zusammenhang 1) die an unserer Klinik konzipierte und leitend durchgeführte TROPICAL-ACS Studie, sowie 2) die ISAR-PLASTER Studie, deren Testsubstanz unter der wissenschaftlichen Leitung von Medizinern der Ludwig-Maximilians-Universität München in Kooperation mit Kollegen der Technischen Universität München experimentell erforscht wurde. Die TROPICAL-ACS Studie und nachfolgende Untersuchungen an präspezifizierten Subkollektiven haben gezeigt, dass die neue Strategie der kontrollierten De-Eskalation von Prasugrel zu Clopidogrel, auch in selektierten Patienten mit höchstem Risiko für ischämische Komplikationen, sicher und effektiv ist (1-6). Im Kontext eines Niedrigrisikokollektivs hat sich das in der ISAR-PLASTER getestete innovative Konzept der lokal-selektiven, Kollagen und Fibronectin-abhängigen Thrombozytenaggregationshemmung als sicher erwiesen. Zwar ergab sich in dieser Phase 2 Studie im primären Surrogat-Endpunkt kein relevanter Unterschied zwischen der Placebo- und der Revacept-Gruppe, Revacept in einer Dosis von 160 mg zeigte jedoch eine verstärkte Hemmung der Kollagen-induzierten Blutplättchenaggregation. Weitere klinische Studien müssen die Wertigkeit und einen etwaigen zusätzlichen Nutzen dieser neuen Substanz gegenüber bestehenden Therapiekonzepten klären.

Während die Ergebnisse der TROPICAL-ACS Studie in hochrangigen Fachjournalen publiziert und in die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für

Kardiologie integriert wurden (1,7), bilden die Ergebnisse der Phase 2 ISAR-PLASTER Studie eine vielversprechende Grundlage für zukünftige klinische Projekte. Insgesamt werden sechs thematisch zusammenhängende Originalarbeiten bestehend aus vier Erst-Autorschaften, einer Letzt-Autorschaft und einer Ko-Autorschaft in dieser Habilitationsschrift zusammengefasst. Selektierte Tabellen und Abbildungen sind in den Fließtext integriert, um zentrale Beobachtungen der Originalarbeiten zusammenzufassen oder zu visualisieren.

## 2. Publikationsverzeichnis integrierter Originalarbeiten

1. **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; Collaborators. Diabetes and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the randomised TROPICAL-ACS trial. *EuroIntervention* 2019;15:e513-e521.
2. 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;119:1527-1538.
3. Orban M, Trenk D, Geisler T, Rieber J, Hadamitzky M, Gross L, Orban M, Kupka D, Baylacher M, Müller S, Huber K, Koltowski L, Huczek Z, Heyn J, Jacobshagen C, Aradi D, Massberg S, Sibbing D, **Hein R**; TROPICAL-ACS Investigators. Smoking and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients: a substudy from the randomized TROPICAL-ACS trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:372-381.
4. Freynhofer MK, **Hein-Rothweiler R\***, Haller PM, Aradi D, Dézsi DA, Gross L, Orban M, Trenk D, Geisler T, Huczek Z, Toth-Gayor GG, Massberg S, Huber K, Sibbing D. Diurnal Variability of On-Treatment Platelet Reactivity in Clopidogrel versus Prasugrel Treated Acute Coronary Syndrome Patients: A Pre-Specified TROPICAL-ACS Sub-Study. *Thromb Haemost* 2019;119:660-667.
5. Schüpke S, **Hein-Rothweiler R\***, Mayer K, Janisch M, Sibbing D, Ndrepepa G, Hilz R, Laugwitz KL, Bernlochner I, Gschwendtner S, Kupka D, Gori T, Zeiher AM, Schunkert H, Massberg S, Kastrati A; ISAR-PLASTER-Trial Investigators. Revacept, a Novel Inhibitor of Platelet Adhesion, in Patients Undergoing Elective PCI-Design and Rationale of the Randomized ISAR-PLASTER Trial. *Thromb Haemost* 2019;119:1539-1545.
6. Mayer K, **Hein-Rothweiler R\***, Schüpke S, Janisch M, Bernlochner I, Ndrepepa

G, Sibbing D, Gori T, Borst O, Holdenrieder S, Kupka D, Petzold T, Bradaric C, Okrojek R, Leistner DM, Trippel TD, Münzel T, Landmesser U, Pieske B, Zeiher AM, Gawaz MP, Hapfelmeier A, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Massberg S. Efficacy and Safety of Revacept, a Novel Lesion-Directed Competitive Antagonist to Platelet Glycoprotein VI, in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease – the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled ISAR-PLASTER Phase 2 Trial. JAMA Cardiol 2021, accepted for publication.

\*geteilte Erstautorschaften

### **3. Einleitung**

Die Aktivierung von Thrombozyten und die damit verbundene gesteigerte Neigung zur Plättchenaggregation sind ursächliche Faktoren, die speziell im Kontext des akuten Koronarsyndroms (ACS) das Risiko für ischämische Komplikationen während und nach einer perkutanen Koronarintervention (PCI) konstatieren bzw. erhöhen. Neben Acetylsalicylsäure (ASS) war Clopidogrel als Inhibitor des Adenosindiphosphat-(ADP)-Rezeptors vom Subtyp P2Y<sub>12</sub> lange Zeit die Standardsubstanz der medikamentösen Begleittherapie im ACS, sowohl bei PCI-therapierten, als auch bei ausschließlich medikamentös behandelten Patienten. Das Ansprechen auf Clopidogrel ist jedoch interindividuell sehr variabel, sodass ein relevanter Anteil der Patienten (bis zu 40%) ein unzureichendes Ansprechen auf das Medikament zeigt (8,9). Eine Vielzahl von klinischen und genetischen Faktoren, als auch Medikamenteninteraktionen wurden als ursächlich für die Variabilität der Clopidogrel-Wirkung identifiziert (10). Gleichzeitig konnte ein unzureichendes Ansprechen auf Clopidogrel vielfach mit einem schlechteren klinischen Outcome hinsichtlich ischämischer Ereignisse nach PCI assoziiert werden (11-14).

Im Szenario des akuten Koronarsyndroms wurde Clopidogrel nach Veröffentlichung der randomisierten TRITON-TIMI 38 und PLATO Studien als Standardsubstanz neben ASS schrittweise durch die potenteren P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor abgelöst (15,16). Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) (7) empfehlen demnach für diese Hochrisikopatienten, die im Rahmen eines Herzinfarktes mit einem Koronarstent versorgt wurden, eine zwölfmonatige Therapie mit ASS und einem potenten Plättchenhemmer wie Prasugrel oder Ticagrelor (=duale

Plättchenhemmung, DAPT) auf höchstem Evidenzniveau (Klasse I). Der durch die hohe Potenz bedingte Schutz vor thrombotischen Ereignissen (Re-Infarkte, Stentthrombosen) ist hierbei in der frühen Phase nach einem Herzinfarkt besonders relevant, während die damit einhergehende höhere Blutungsgefahr hauptsächlich während der Langzeittherapie zu Tragen kommt (17,18). Die erhöhte Blutungsrate, insbesondere im Zeitraum jenseits des ersten Monats nach Stentimplantation, gab in den letzten Jahren Anlass dazu alternative antithrombozytäre Medikamentenstrategien zu prüfen. Insbesondere das Konzept einer individualisierten Stufentherapie mit starker Plättchenhemmung in der Akutphase und einer frühen Umstellung und „De-Eskalation“ zu Clopidogrel, welches moderater wirkt und damit auch weniger Blutungen verursacht, war Gegenstand einiger weniger Studien, die jedoch zum Teil widersprüchliche Befunde ergaben. Beobachtungsdaten aus dem SCOPE-Register zeigten, dass die Deeskalation von potenten Thrombozytenaggregationshemmern zu Clopidogrel mit einer erhöhten kumulativen Inzidenz von NACE (=Net Adverse Cerebrovascular Events, Kombination von MACE und Blutungen) assoziiert ist (19). Im Gegensatz dazu wurde in der randomisierten TOPIC Studie berichtet, dass ein standardisierter Wechsel von Ticagrelor zu Clopidogrel einen Monat nach PCI tatsächlich die Blutungsrate reduzieren konnte (20). Die Qualität der betrachteten Endpunkte war in dieser Untersuchung jedoch eingeschränkt, da insbesondere hinsichtlich der Myokardinfarkt- und Stentthromboserate Angaben fehlten, sodass die Aussagekraft dieser Studie hinsichtlich ischämischer Ereignisse limitiert war. Zudem fand die De-Eskalation unkontrolliert statt, d.h. es wurde nach dem Switch zu Clopidogrel nicht getestet, ob die Therapiefortführung mit Clopidogrel

auch zu einer adäquaten Plättchenhemmung führte.

Die Wirkung von Plättchenhemmern kann im Labor mittels spezieller Testverfahren (= Plättchenfunktionstestung) gemessen werden und in dem Moment, in dem man eine Umstellung von einem potenten Plättchenhemmer auf Clopidogrel in Betracht zieht (Deeskalation), kann eine laborchemische Testung pharmakologisch betrachtet sinnvoll und auch klinisch notwendig sein (9). Diese Testung der Plättchenreaktivität hat sich zudem in der Vergangenheit, u.a. aufgrund von Ergebnissen aus der TROPICAL-ACS Studie, als geeignet erwiesen sowohl ischämische als auch Blutungsereignisse vorhersagen zu können (8,21).

Vor o.g. Hintergrund widmet sich Projekt 1 den Beobachtungen und Ergebnissen aus der TROPICAL-ACS Studie, die das Konzept einer Plättchenfunktionstestung (PFT) -gesteuerten Deeskalation getestet hat und an unserer Klinik konzipiert, leitend durchgeführt und im Fachjournal „The Lancet“ publiziert wurde (1). Abseits dieser Hauptpublikation werden präspezifizierte Subgruppenanalysen beschrieben, die das neue Konzept der PFT-gesteuerten De-Eskalation in spezifischen Hochrisikopatientenkollektiven mit Fokus auf Sicherheit und Effektivität evaluieren. Zu diesen Risikokollektiven gehören insbesondere Diabetiker, Raucher und Männer.

Im Szenario des chronischen Koronarsyndroms (CCS) besteht die adjunktive pharmakologische Therapie nach Stentimplantation aus der Kombination ASS plus Clopidogrel. Zusätzlich werden während der Koronarintervention mit Stentimplantation antikoagulatorische Substanzen (z.B. unfraktioniertes Heparin) eingesetzt um thrombotische Ereignisse während und kurz nach

Intervention zu vermeiden. Trotz dieser nachgewiesenermaßen wirksamen und etablierten Maßnahmen zeigte sich in einer aktuellen Analyse trotz dieser protektiven medikamentösen Maßnahmen eine periinterventionelle Myokardinfarktrate von 7,0% und eine Rate an Myokardverletzungen von 22% (22). Des Weiteren ist mit den Stentsystemen der neuen Generation zwar die globale Rate früher Stentthrombosen auf einen Wert von unter 1% gesunken, dennoch gibt es spezielle Hochrisikopatientenkollektive wie z.B. Diabetiker, die deutlich höhere Raten an ischämischen Ereignissen zeigen und deshalb von einem zusätzlichen Schutz gegenüber ischämischen Ereignissen profitieren könnten (23,24). Es bleibt zu untersuchen, ob Revacept mit seinem bislang einzigartige Wirkmechanismus einen additiven Schutz geben kann.

Darüber hinaus ist bekannt, dass alle derzeit verwendeten Antithrombotika das Blutungsrisiko erhöhen (25), da diese systemisch wirken und deshalb das Blutungsrisiko im gesamten Organismus erhöhen. Revacept hingegen ist ein neuartiges, spezifisch auf den Bereich der Koronarläsionen gerichtetes Antithrombotikum, das die Funktion zirkulierender Blutplättchen in experimentellen Untersuchungen nicht beeinträchtigt hat (26). Ziel dieser neuartigen medikamentösen Therapie ist es also, die antithrombotische Effektivität während und nach einer PCI zu steigern, ohne gleichzeitig das Blutungsrisiko signifikant zu beeinflussen.

Vor diesem Hintergrund wurde die ISAR-PLASTER Studie konzipiert und an mehreren Zentren deutschlandweit durchgeführt (Projekt 2). Primäre Ziele dieser Studie waren zum einen die Verträglichkeit und Sicherheit von zwei unterschiedlichen Revacept-Dosierungen nachzuweisen, als auch die Effektivität hinsichtlich Mortalität und Myokardverletzung zu untersuchen.

## **4.1 Projekt 1: Neue Strategien der antithrombozytären Therapie bei Hochrisikopatienten mit koronarer Herzerkrankung und Stentimplantation**

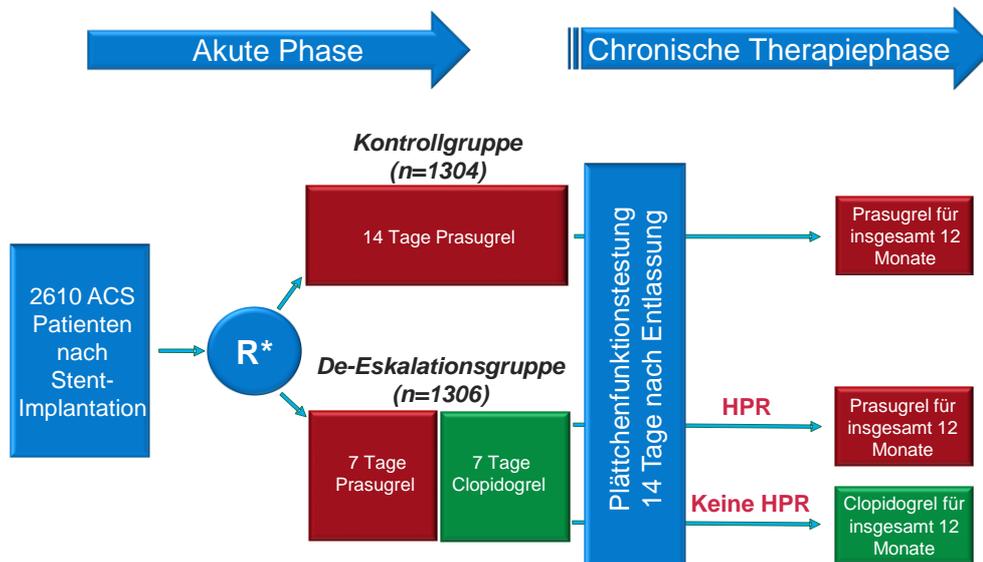
### **4.1.1 Die TROPICAL-ACS Studie**

Ziel der von Wissenschaftlern des Klinikums der LMU geleiteten und multizentrisch in ganz Europa durchgeführten TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness To Platelet Inhibition On Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01959451) Studie war es, die Sicherheit und die Effektivität einer frühen, mittels Plättchenfunktionstestung kontrollierten, Umstellung der Therapie von Prasugrel auf Clopidogrel bei Herzinfarkt-Patienten nach Koronarintervention zu untersuchen (1).

TROPICAL-ACS war eine akademisch-initiierte (IIT), 1:1 randomisierte, multizentrische Studie, die an insgesamt 33 Zentren unter der Leitung von Prof. Dr. Dirk Sibbing (LMU München) in Europa durchgeführt wurde. Patienten wurden eingeschlossen, sofern ein Troponin-positives ACS mit erfolgreicher perkutaner Koronarintervention (PCI) vorlag und gleichzeitig eine DAPT-Dauer von 12 Monaten avisiert wurde. Die Kontrollgruppe erhielt 12 Monate Prasugrel, die De-Eskalationsgruppe für jeweils eine Woche nach Entlassung Prasugrel, gefolgt von einer Woche Clopidogrel. Hiernach wurde eine PFT durchgeführt und Ergebnis-adaptiert entweder auf Prasugrel umgestellt, oder die Therapie mit Clopidogrel für 12 Monate beibehalten (Abbildung 1). Die Nachbeobachtungszeit der Patienten im Rahmen der Studie betrug 12 Monate. Die Analyse wurde gemäß dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt.

Das Studiendesgin wird in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

**Abbildung 1. Studiendesign der TROPICAL-ACS Studie**



**Legende zu Abbildung 1.** ACS = Akutes Koronarsyndrom. R\* = 1:1 Randomisierung. HPR = Hohe Plättchenreaktivität.

Primärer Endpunkt der Studie war der klinische Netto-Benefit (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Bleeding Academic Research Consortium [BARC]-Blutungsgrad  $\geq 2$  (27)) ein Jahr nach Randomisierung. Der sekundäre Sicherheitsendpunkt war definiert als BARC-Blutungsgrad  $\geq 2$  nach 12 Monaten. Weitere sekundäre Endpunkte waren die kombinierte Rate an ischämischen Komplikationen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall), sowie die Rate an Stentthrombosen definiert nach Academic Research Consortium (ARC) Kriterien (28), Tod jeglicher Ursache und die Rate an dringlichen Ischämie-getriebenen Revaskularisierungen innerhalb von 12 Monaten.

Zwischen Dezember 2013 und Mai 2016 wurden von 2610 Studienteilnehmern 1304 Patienten in die Studiengruppe und 1306 Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert. 1453 (56%) Patienten präsentierten sich mit einem ST-Hebungsmyokardinfarkt und 1543 (59%) Patienten wurden via radialen Zugang interveniert. In der PFT-gesteuerten De-Eskalationsgruppe hatten 511 (39%) Patienten eine hohe Plättchenreaktivität (HPR = unzureichendes Ansprechen auf Clopidogrel) und wurden zurück auf Prasugrel umgestellt, während in der Kontrollgruppe 188 (14%) den Status einer HPR hatten, hier allerdings ohne jegliche Änderung der Therapie.

Der primäre Endpunkt fand sich bei insgesamt 95 Patienten (7%) in der PFT-kontrollierten De-Eskalationsgruppe und bei 118 Patienten (9%) der Kontrollgruppe (P für Nicht-Unterlegenheit = 0,0004; Hazard Ratio [HR] 0,81 [95% CI 0,62–1,06], P für Überlegenheit = 0,12). Trotz der frühen De-Eskalation ergab sich kein Hinweis auf eine erhöhte Rate ischämischer Komplikationen in der De-Eskalationsgruppe (42 Patienten [3%]; P für Nicht-Unterlegenheit = 0,0115). Auch die Raten der einzelnen Komponenten des kombinierten ischämischen Endpunkts, die Rate dringlicher Revaskularisierungen, Tod jeglicher Ursache (1% in beiden Gruppen) und die Stentthromboserate (<1%) unterschieden sich nicht signifikant.

Gleichzeitig gab es 64 BARC  $\geq 2$  Blutungsereignisse (5%) in der De-Eskalationsgruppe versus 79 Ereignisse (6%) in der Kontrollgruppe (HR 0,82 [95% CI 0,59–1,13]; P=0,23). Die kumulative Inzidenz jeglicher Blutungen (BARC 1-5) betrug 9% (114 Ereignisse) in der De-Eskalationsgruppe und 11% (137 Ereignisse) in der Kontrollgruppe (HR 0,83 [95% CI 0,65–1,06]; P=0,14).

Die TROPICAL-ACS Studie konnte als wesentliches Ergebnis zeigen, dass eine kontrollierte De-Eskalation der Plättchenhemmung nach Herzinfarkt bezüglich ischämischer Ereignisse ebenso sicher war wie die zwölfmonatige Standardtherapie mit einem stark wirksamen Plättchenhemmer (1). Ferner zeigten sich unter der frühen Umstellung auf Clopidogrel numerisch weniger Blutungskomplikationen im Gesamtkollektiv.

TROPICAL-ACS war damit die erste Studie, die sichere Evidenz für ein alternatives Therapiekonzept bestehend aus einer frühen De-Eskalation der Plättchenhemmung von einem potenten Plättchenhemmer auf Clopidogrel liefert. Sie ist auch die bisher größte Studie, die ein individualisiertes Therapiekonzept bei Herzinfarkt-Patienten untersucht hat. TROPICAL-ACS erweitert damit die Behandlungsoptionen für Infarktpatienten und insbesondere für diejenigen unter ihnen, für die eine potente Plättchenhemmung mit Prasugrel oder Ticagrelor nicht infrage kommt. Mit den erzielten Ergebnissen der Studie ist es nun auch möglich, die individuellen Begebenheiten der Patienten (Blutungsrisiko, Alter, Wirkung der Plättchenhemmung) bei der Behandlung zu berücksichtigen, um eine bestmögliche Risikoreduktion für Blutungen und thrombotische Komplikationen gleichermaßen zu erreichen und dies auch unter dem wichtigen Aspekt der Kosteneffizienz. Da Clopidogrel als Generikum kostengünstig verfügbar ist und die Tagestherapiekosten insbesondere im Vergleich zu Ticagrelor um den Faktor 10 geringer ausfallen ergibt sich durch die Studienergebnisse ein relevantes Einsparungspotential für das gesamte Gesundheitssystem und ein deutlich verbessertes Kosten-Nutzen Verhältnis für die Therapie der dualen Plättchenhemmung nach Herzinfarkt.

Die Studienergebnisse haben konsekutiv zu einer Erweiterung und Ergänzung der aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (7) geführt und nach Sichtung durch die European Medicines Agency (EMA) ebenso auch zu einer Erweiterung des Labels für Clopidogrel (29).

Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurden verschiedene Hochrisiko-Patientenkollektive der TROPICAL-ACS Studie hinsichtlich Effektivität und Sicherheit dieser neuen deeskalierenden Strategie untersucht.

#### **4.1.2 TROPICAL-ACS Hochrisikopatienten – Diabetiker**

##### 4.1.2.1 Hintergrund

Diabetiker haben bekanntermaßen ein deutlich erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse, sowohl im globalen und lebenslangen Vergleich als auch insbesondere nach stattgehabtem Myokardinfarkt und Stentimplantation. In mehreren Studien, in denen der Effekt einer Verlängerung der DAPT untersucht wurde, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes hinsichtlich der Verringerung des ischämischen Risikos. Eine verlängerte DAPT war jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko in beiden Populationen assoziiert (30). In Einklang mit diesen Studien betrachten die aktuellen Leitlinienempfehlungen den Diabetesstatus per se nicht als Indikator für eine verlängerte DAPT. Dennoch ist Diabetes mellitus mit einem pro-thrombotischen Milieu (31), einer erhöhten Thrombozytenreaktivität (32) und einem klinisch erhöhten ischämischen Risiko, insbesondere auch im kurzfristigen Verlauf nach PCI (9) verbunden. Dies sind allesamt Faktoren, die

den Behandlungseffekt der TROPICAL-ACS Strategie mit avasierter, PFT-gesteuerter DAPT-Deeskalation beeinflussen können. Ergänzend wurde in früheren Untersuchungen festgestellt, dass Prasugrel bei Patienten mit Diabetes mellitus sowohl zu einer Reduktion ischämischer Ereignisse als auch zu einer Verbesserung des klinischen Netto-Benefits führt (33). Eine dezidierte Analyse der TROPICAL-ACS Daten hinsichtlich der Sicherheit und Effektivität einer deeskalierenden DAPT im Subkollektiv der Diabetiker war deshalb notwendig und wird im Folgenden beschrieben (2).

#### 4.1.2.2 Ergebnisse

Im gesamten TROPICAL-ACS Kollektiv gab es 527 (20,2%) Diabetiker und 2083 (79,8%) Nicht-Diabetiker. In der Gruppe der Diabetiker hatten 368 Patienten (69,8%) einen nicht insulinabhängigen Diabetes (NIDDM). Unter diesen wurden 67 Patienten nicht medikamentös (Ernährungsmanagement, Schulung) behandelt. Die Untergruppe der insulinabhängigen Patienten (IDDM) bestand aus 159 Patienten (30,2%). In Tabelle 1 sind die Charakteristika aller Studienpatienten aufgeführt - nach Diabetesstatus und Studiengruppen unterteilt.

**Tabelle 1. Baseline-Charakteristika Diabetiker versus Nicht-Diabetiker**

	Diabetes (n=527)			Kein Diabetes (n=2083)		
	Kontroll- gruppe (n=287)	Deeskalations- gruppe (n=240)	P- Wert	Kontroll- gruppe (n=1019)	Deeskalations- gruppe (n=1064)	P- Wert
Alter, Jahre	60.9 (9.5)	62.3 (9.4)	0.09	57.8 (10.3)	58.2 (10.1)	0.31
Männliches Geschlecht	219 (76.3)	184 (76.7)	1.00	804 (78.9)	845 (79.4)	0.79
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	30.6 (6.1)	29.9 (5.3)	0.19	27.8 (4.4)	27.7 (4.2)	0.72
Kaukasier	282 (98.3)	239 (99.6)	0.36	1013 (99.4)	1056 (99.2)	0.90
Stattehabte PCI	68 (23.7)	44 (18.3)	0.16	118 (11.6)	129 (12.1)	0.73
Stattehabte CABG	19 (6.62)	18 (7.5)	0.73	27 (2.7)	21 (2.0)	0.70
Stattehabter Herzinfarkt	58 (20.2)	33 (13.8)	0.06	95 (9.3)	107 (10.1)	0.60
Bekannte paVc	15 (5.23)	17 (7.1)	0.46	24 (2.4)	29 (2.7)	0.68
Bekannte KHK	85 (29.6)	45 (18.8)	0.004	119 (11.7)	130 (12.2)	0.74
Niereninsuffizienz	22 (7.67)	17 (7.1)	0.87	12 (1.2)	16 (1.5)	0.57
Raucher	100 (34.8)	82 (34.2)	0.99	491 (48.2)	509 (47.8)	0.99
Arterielle Hypertonie	239 (83.3)	158 (82.1)	0.94	567 (55.6)	596 (56.0)	0.99
Hyperlipidämie	126 (56.1)	96 (60.0)	0.66	368 (36.1)	402 (37.8)	0.73
Medikation zu Hause						
Aspirin	117 (40.8)	91 (37.9)	0.53	226 (22.2)	212 (19.9)	0.22
ADP-Rezeptorantagonist	26 (9.1)	20 (8.3)	0.88	50 (4.9)	51 (4.8)	0.92
Betablocker	127 (44.3)	111 (46.2)	0.66	241 (23.7)	267 (25.1)	0.44
ACE-Inhibitor	124 (43.2)	102 (42.5)	0.93	217 (21.3)	255 (24.0)	0.16
AT <sub>1</sub> Rezeptorantagonist	53 (18.5)	44 (18.3)	1.00	108 (10.6)	129 (12.1)	0.30
Calciumantagonist	64 (22.3)	63 (26.2)	0.31	102 (10.0)	115 (10.8)	0.57
Protonenpumpeninhibitor	65 (22.6)	49 (20.4)	0.60	110 (10.8)	125 (11.7)	0.53
Statin	118 (41.1)	94 (39.2)	0.66	180 (17.7)	192 (18.0)	0.86

**Legende zu Tabelle 1.** Daten sind n (%), Mittelwert (SD), ADP = Adenosindiphosphat, ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, AT = Angiotensin. P-Werte sind kalkuliert für die Studiengruppenvergleiche zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

Hinsichtlich Komorbidität und Medikation ergaben sich – abgesehen von einer höheren Anzahl an Patienten mit bekannter KHK in der Kontrollgruppe der Diabetiker – keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch waren die angiographischen und prozeduralen Merkmale zwischen den Studiengruppen nicht unterschiedlich verteilt - mit Ausnahme einer höheren Anzahl an PCIs, die an Bypass-Grafts in der Gruppe der nicht-diabetischen Kontrollgruppe durchgeführt wurden (2).

Tabelle 2 stellt die klinischen Ereignisse nach 12 Monaten für ACS-Patienten nach präspezifizierten Diabetes-Untergruppen dar.

**Tabelle 2. Klinische Ergebnisse für ACS-Patienten gemäß den präspezifizierten Diabetes-Untergruppen nach 12 Monaten.**

	Diabetes	Kontroll- gruppe	Deeskalations- gruppe	Hazard Ratio (95% CI)	P- Wert	P-Wert für Interaktion
<b>Klinischer Netto-Benefit</b>						
Primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutung BARC ≥2)	nein	87 (8.5)	65 (6.1)	0.71 (0.52-0.99)	0.04	0.10
	ja	31 (10.8)	30 (12.5)	1.17 (0.71-1.92)	0.55	
<b>Ischämische Ereignisse</b>						
Kombinierte ischämische Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall)	nein	26 (2.6)	17 (1.6)	0.63 (0.34-1.15)	0.13	0.22
	ja	16 (5.6)	15 (6.3)	1.12 (0.55-2.27)	0.75	
Kardiovaskulärer Tod	nein	6 (0.6)	1 (0.1)	0.16 (0.02-1.33)	0.09	0.04
	ja	3 (1.1)	6 (2.5)	2.42 (0.61-9.67)	0.21	
Myokardinfarkt	nein	18 (1.8)	15 (1.4)	0.80 (0.40-1.58)	0.52	0.59
	ja	10 (3.5)	9 (3.8)	1.09 (0.44-2.67)	0.86	
Schlaganfall	nein	3 (0.3)	2 (0.2)	0.64 (0.11-3.83)	0.63	0.60
	ja	4 (1.4)	1 (0.4)	0.30 (0.03-2.66)	0.28	
Stentthrombose (definitiv)	nein	2 (0.2)	2 (0.2)	0.96 (0.14-6.82)	0.97	0.83
	ja	1 (0.4)	0 (0.0)	NA	0.90	
Tod jeglicher Ursache	nein	8 (0.8)	4 (0.4)	0.48 (0.14-1.59)	0.23	0.09
	ja	4 (1.4)	7 (2.9)	2.12 (0.62-7.24)	0.23	
Dringliche Revaskularisation	nein	26 (2.6)	31 (2.9)	1.13 (0.67-1.91)	0.64	0.07
	ja	3 (1.1)	9 (3.8)	5.51 (1.19-25.5)	0.03	
<b>Blutungsergebnisse</b>						
Sicherheitsendpunkt (BARC Blutung ≥2)	nein	63 (6.2)	49 (4.6)	0.74 (0.51-1.08)	0.12	0.29
	ja	16 (5.6)	15 (6.3)	1.14 (0.56-2.30)	0.75	
BARC Typ 1 oder 2	nein	99 (9.7)	78 (7.3)	0.75 (0.55-1.00)	0.05	0.17
	ja	20 (7.0)	20 (8.3)	1.21 (0.65-2.24)	0.55	
BARC Typ 3 oder 5	nein	14 (1.4)	14 (1.3)	0.96 (0.46-2.01)	0.91	0.57
	ja	6 (2.1)	3 (1.3)	0.61 (0.15-2.42)	0.48	
Jegliche BARC Blutung	nein	113 (11.1)	91 (8.6)	0.76 (0.58-1.00)	0.05	0.19
	ja	24 (8.4)	23 (9.6)	1.16 (0.66-2.06)	0.61	

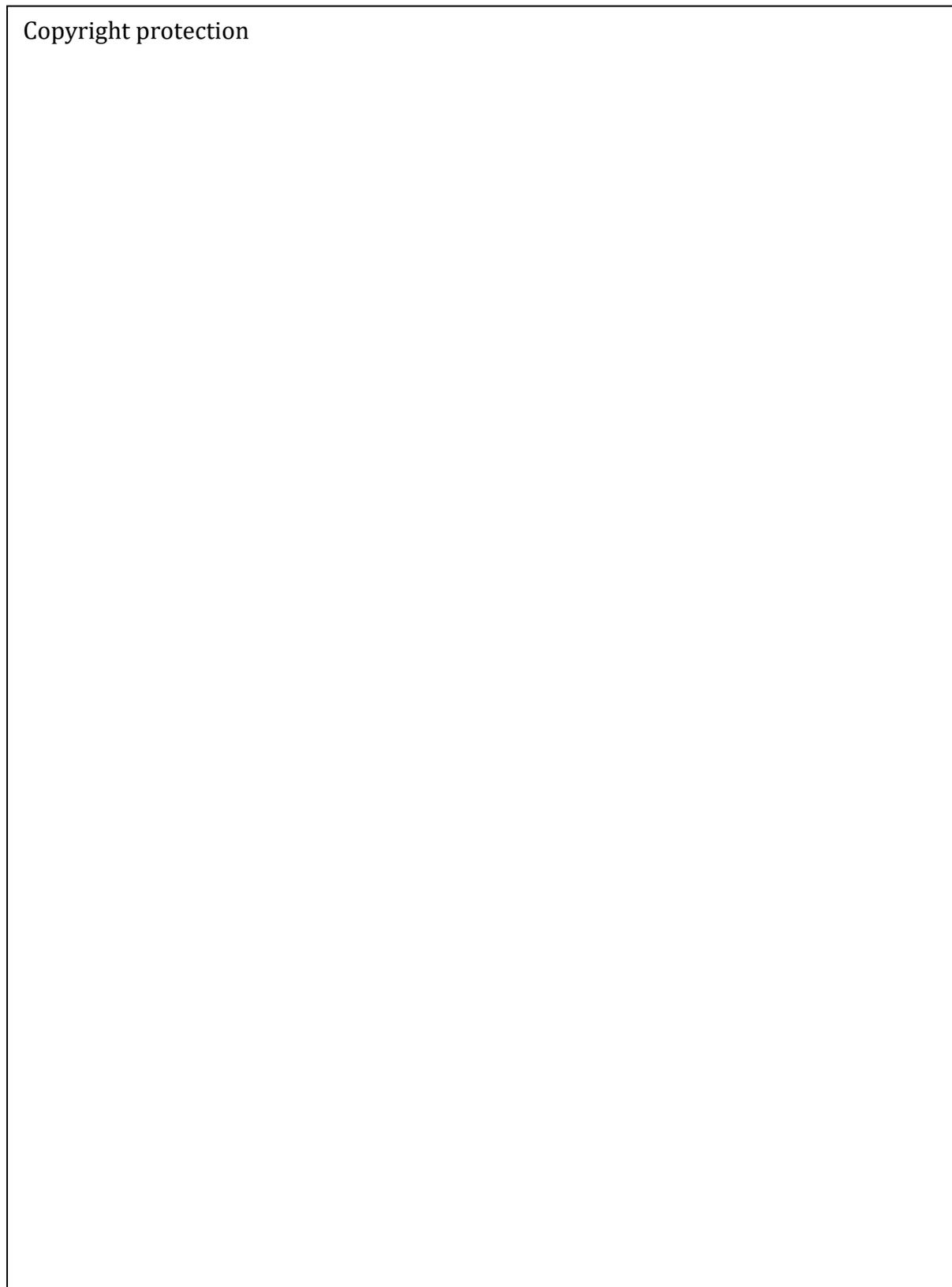
**Legende zu Tabelle 2.** Daten sind n (%). BARC = Bleeding Academic Research Consortium. CI = Konfidenzintervall.

Hinsichtlich der Inzidenz des primären Endpunkts zeigte sich bei den 527 Diabetikern eine höhere Gesamtereignisrate im Vergleich zu Nicht-Diabetikern,

jedoch unterschied sich die 1-Jahres-Inzidenz des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Blutung  $\geq$  Grad 2 nach BARC-Kriterien) nicht zwischen Patienten der PFT-kontrollierten Deeskalationsgruppe und Patienten der Kontrollgruppe (12,5% gegenüber 10,8%; HR 1,17, 95% CI 0,71–1,93, P = 0,55). Hinsichtlich des kombinierten ischämischen Endpunkts bei Diabetikern fand sich kein relevanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (6,3% gegenüber 5,7%; HR 1,12, 95% CI 0,55–2,27, P = 0,75). Auch die Einzelkomponenten des kombinierten ischämischen Endpunkts, sowie die Rate an Stentthrombosen waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Der einzig relevante Unterschied zwischen den Prüfgruppen fand sich hinsichtlich der Rate an dringlichen Revaskularisationen, die in der Deeskalationsgruppe höher war als in der Kontrollgruppe – bei sehr weitem Konfidenzintervall (HR: 5,51, 95% CI: 1,19–25,5, P = 0,03).

Die Inzidenz von BARC  $\geq$  2-Blutungen bei Diabetikern betrug 6,3% in der Deeskalationsgruppe gegenüber 5,6% in der Kontrollgruppe (HR: 1,14, 95% CI: 0,56–2,30, P = 0,75). Die Gesamtmortalität nach 1 Jahr betrug 2,9% (7 Ereignisse) in der geführten Deeskalationsgruppe gegenüber 1,4% (4 Ereignisse) in der Kontrollgruppe (P = 0,23). Abbildung 2 zeigt die Zeit-bis-Ereignis-Analyse für den primären Endpunkt (A), den kombinierten ischämischen Endpunkt (B) und die Blutungsereignisse (C).

**Abbildung 2.      Klinisches Outcome der Diabetiker**



**Abbildung 2.** Kaplan-Meier-Kurven für den primären Endpunkt (A), den kombinierten ischämischen Endpunkt (B) und den sekundären Sicherheitsendpunkt (C) bei Diabetikern nach 12 Monaten geschichtet nach Studiengruppen.

Sowohl die ischämischen als auch die Blutungsereignisraten waren bei IDDM-Patienten hoch (2). Während für die unterschiedlichen Diabetes-Typen in den Studiengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt wurden, zeigte sich, dass die kombinierten ischämischen Ereignisraten bei IDDM-Patienten in der geführten Deeskalations- vs. der Kontrollgruppe fast doppelt so hoch waren (13,7 vs. 7,0%,  $P = 0,17$ ).

Bei den 2083 nicht-diabetischen Patienten war die 1-Jahres-Inzidenz des primären Endpunkts in der Gruppe der geführten Deeskalation gegenüber der Kontrollgruppe niedriger (6,1% vs. 8,5%; HR 0,71, 95% CI 0,52–0,99,  $P = 0,04$ ,  $P$ -Wert für die Wechselwirkung von Diabetes auf Behandlungseffekte = 0,10). Die Inzidenz von BARC  $\geq 2$ -Blutungen bei nicht-diabetischen Patienten betrug 4,6% bei Deeskalation gegenüber 6,2% in der Kontrollgruppe (HR: 0,74, 95% CI: 0,51–1,08,  $P = 0,12$ ). Die Gesamtmortalität nach 1 Jahr betrug 0,4% (4 Ereignisse) in der geführten Deeskalationsgruppe gegenüber 0,8% (8 Ereignisse) in der Kontrollgruppe ( $P = 0,23$ ). Tabelle 2 zeigt die Ereignisraten für Nicht-Diabetiker und Abbildung 3 die Zeit-bis-Ereignis-Analyse für den primären Endpunkt (A), den kombinierten ischämischen Endpunkt (B) und die Blutungsereignisse (C) und zeigt über den Beobachtungszeitraum eine zeitliche Divergenz bezüglich des kombinierten primären Endpunkts.

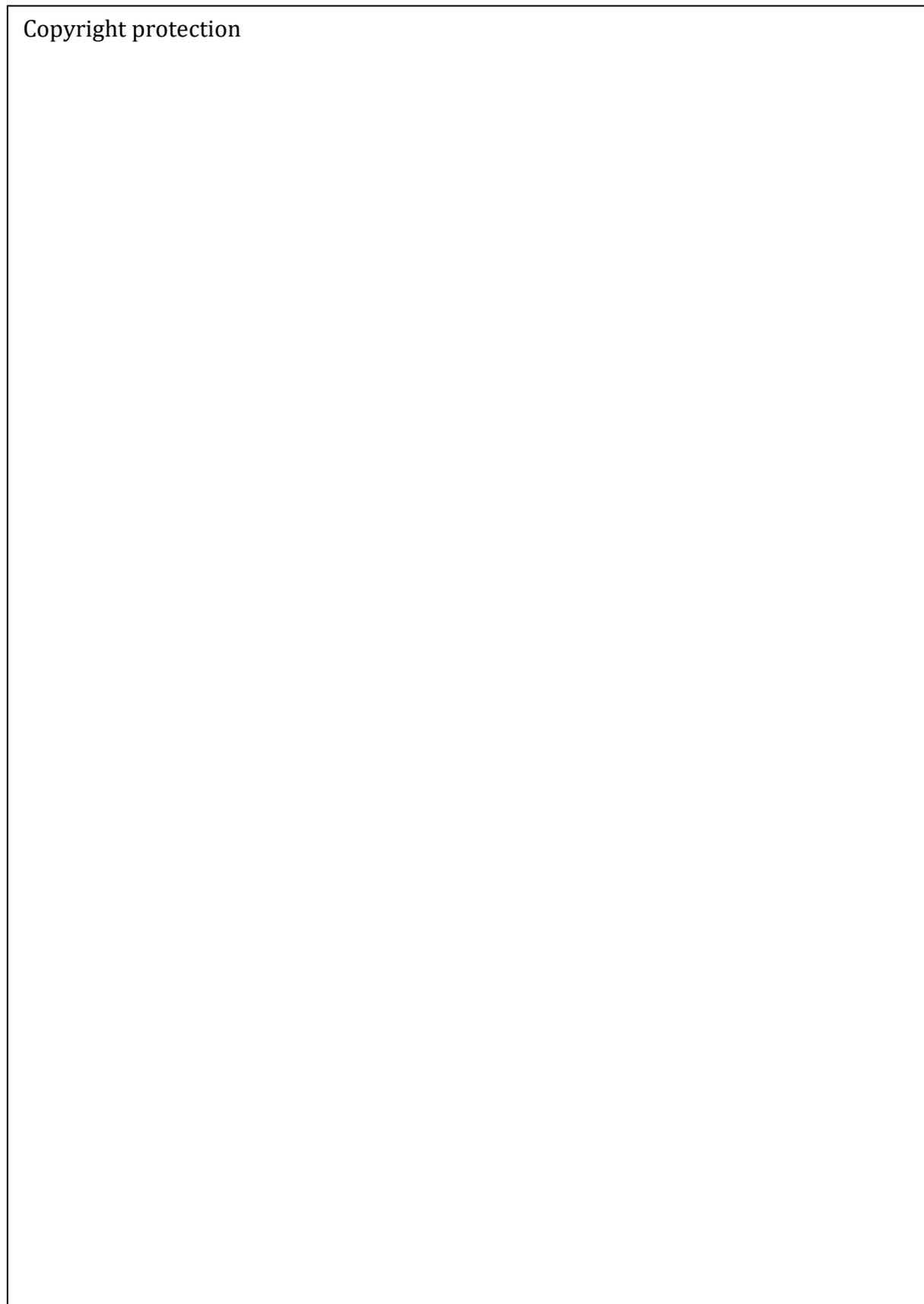
**Abbildung 3.      Klinisches Outcome der Nicht-Diabetiker**



**Abbildung 3.** Kaplan-Meier-Kurven für den primären Endpunkt (A), den kombinierten ischämischen Endpunkt (B) und den sekundären Sicherheitsendpunkt (C) bei Nicht-Diabetikern nach 12 Monaten geschichtet nach Studiengruppen.

Daten zur Thrombozytenfunktion lagen für 2527 Patienten (97%) der gesamten Studienkohorte vor. Bei den mit Prasugrel behandelten Kontrollgruppenpatienten mit Thrombozytenfunktionsdaten (n = 1261) war die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (Median [IQR]) bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern signifikant höher (29,0 U [20,0-40,0] vs. 25,3 U [17,0-37,0], P = 0,01). Dieser Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern war bei den mit Clopidogrel behandelten (n = 1266) Patienten mit geführter Deeskalation (44,0 U [31,0-65.] vs. 38,0 U [25,0-59,0], P = 0,005) noch deutlicher. Diagramm 1 zeigt die Thrombozytenfunktionsdaten bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern und für die beiden Studiengruppen. Diagramm 2 zeigt die HPR-Raten für beide Studiengruppen, die in der geführten Deeskalationsgruppe bei Diabetikern signifikant höher und in der Kontrollgruppe zahlenmäßig höher waren.

## Diagramm 1.



**Diagramm 2.** Balkendiagramme für den Prozentsatz der Patienten mit HPR gemäß den präspezifizierten Studien- und Diabetes-Untergruppen. Die Balken geben die HPR-Rate in den verschiedenen Untergruppen an.

#### 4.1.2.3 Schlussfolgerungen

Zu den wichtigsten Ergebnissen dieser präspezifizierten Substudie gehört, dass im Kollektiv der Diabetiker die Rate an ischämischen Ereignissen und Blutungen zwischen der PFT-geführten Deeskalationsgruppe und der Kontrollgruppe vergleichbar waren. In der größeren Kohorte der Nicht-Diabetiker beobachteten wir einen klinischen Nettonutzen für einen PFT-geführten DAPT-Deeskalationsansatz, der hauptsächlich auf eine Verringerung der Blutungsereignisse zurückzuführen war. Diese Analyse beinhaltete zudem die ersten Daten zu Thrombozytenfunktionsparametern bei mit Prasugrel gegenüber Clopidogrel behandelten Patienten aus einer randomisierten Studie bei invasiv behandelten Diabetikern mit ACS. Ein Schlüsselergebnis in dieser Hinsicht ist, dass Diabetiker sowohl bei Kontrollpatienten (= unter Prasugrel) als auch bei Patienten mit geführter Deeskalationsgruppe (= unter Clopidogrel) höhere Thrombozytenreaktivitätsparameter zeigten.

Obwohl das Vorhandensein von Diabetes mellitus den Behandlungseffekt nicht signifikant beeinträchtigte, deuten die o.g. Ergebnisse darauf hin, dass nicht-diabetische Patienten einen klinischen Nettonutzen aus einer PFT-gesteuerten DAPT-Deeskalation ziehen können, die hauptsächlich auf eine Verringerung der Blutungsereignisse zurückzuführen ist. Eine Strategie der geführten DAPT-Deeskalation scheint aufgrund o.g. Daten bei nicht-insulinabhängigen Diabetikern ebenso sicher und wirksam zu sein wie eine einheitliche Thrombozytenhemmung mit Prasugrel. Es sind jedoch weitere Studien, insbesondere im Zusammenhang mit Insulin-abhängigen Diabetikern erforderlich, um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen.

### **4.1.3 TROPICAL-ACS Hochrisikopatienten – Raucher**

#### 4.1.3.1 Hintergrund

In der Vergangenheit berichteten diverse Studien über eine verstärkte Thrombozytenhemmung unter Therapie mit Clopidogrel bei Rauchern (34-37), während wiederum andere Studien keinen Einfluss auf die Thrombozytenreaktivität zeigten (38,39). Analysen zur Auswirkung des Rauchens auf die Plättchenhemmung von mit Prasugrel behandelten Patienten sind ebenfalls sehr begrenzt und auf Studien mit kleinen Patientenzahlen beschränkt (34,40). Insbesondere hinsichtlich klinischer Effekte gibt es nur sehr begrenzt Daten, ob der Raucherstatus einen Einfluss auf die ischämischen oder Blutungs-bedingten Endpunkte in Verbindung mit der Verwendung verschiedener P2Y12-Rezeptorinhibitoren während und nach der PCI hat. Daher erschien es sinnvoll explorativ zu evaluieren, ob die Strategie der PFT-geführten Deeskalation der Plättchenhemmung bei Rauchern und Nichtrauchern zu unterschiedlichen Ergebnissen führt (4).

#### 4.1.3.2 Ergebnisse

Für diese explorative post-hoc-Analyse wurde die Studienkohorte nach Raucherstatus in zwei Untergruppen unterteilt. Innerhalb der Studienpopulation waren 1182 Patienten aktive Raucher (45%) und 1428 Nichtraucher (55%). Tabelle 3 zeigt die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation, geschichtet nach Raucherstatus und Studiengruppen.

**Tabelle 3. Baseline-Charakteristika Raucher versus Nicht-Raucher**

	Raucher (n=1182)			Nicht-Raucher (n=1428)		
	Kontroll- gruppe (n=591)	Deeskalations- gruppe (n=591)	P- Wert	Kontroll- gruppe (n=715)	Deeskalations- gruppe (n=713)	P- Wert
Alter, Jahre	53.7 (8.9)	55 (9.1)	0.01	62.4 (9.5)	62.2 (9.7)	0.77
Frauen	143 (22.7)	125 (21.2)	0.57	149 (20.8)	152 (21.3)	0.95
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	28.1 (5.2)	27.7 (4.5)	0.16	28.6 (4.7)	28.5 (4.4)	0.48
Kaukasier	584 (98.8)	589 (99.7)	0.25	711 (99.4)	706 (99.0)	0.66
Stattgehabte PCI	62 (10.5)	61 (10.3)	1.00	124 (17.3)	112 (15.7)	0.43
Stattgehabte CABG	15 (2.5)	7 (1.2)	0.13	31 (4.3)	32 (4.5)	0.90
Stattgehabter Herzinfarkt	63 (10.7)	54 (9.1)	0.44	90 (12.6)	86 (12.1)	0.81
Bekannte paVc	24 (4.1)	23 (3.9)	1.00	15 (2.1)	23 (3.2)	0.19
Bekannte KHK	70 (11.8)	59 (10.0)	0.35	134 (18.7)	116 (16.3)	0.24
Niereninsuffizienz	8 (1.4)	3 (0.5)	0.22	26 (3.6)	30 (4.2)	0.59
Diabetes mellitus	100 (16.9)	82 (13.9)	0.17	187 (26.2)	158 (22.2)	0.08
Arterielle Hypertonie	322 (54.5)	316 (53.5)	0.61	484 (67.7)	477 (66.9)	0.26
Hyperlipidämie	213 (36.0)	211 (35.7)	0.56	316 (44.2)	335 (47.0)	0.13
Medikation zu Hause						
Aspirin	110 (18.6)	103 (17.4)	0.65	233 (32.6)	200 (28.1)	0.07
ADP-Rezeptorantagonist	26 (4.4)	25 (4.2)	1.00	50 (7.0)	46 (6.5)	0.75
Betablocker	124 (21.0)	134 (22.7)	0.53	244 (34.1)	244 (34.2)	>0.99
ACE-Inhibitor	130 (22.0)	144 (24.4)	0.37	211 (29.5)	213 (29.9)	0.91
AT <sub>1</sub> Rezeptorantagonist	46 (7.8)	55 (9.3)	0.41	115 (16.1)	118 (16.5)	0.83
Calciumantagonist	59 (10.0)	77 (13.0)	0.12	107 (15.0)	101 (14.2)	0.71
Protonenpumpeninhibitor	64 (10.8)	59 (10.0)	0.70	111 (15.5)	115 (16.1)	0.77
Statin	92 (15.6)	109 (18.4)	0.22	206 (28.8)	177 (24.8)	0.10

**Legende zu Tabelle 3.** Daten sind n (%), Mittelwert (SD), ADP = Adenosindiphosphat, ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, AT = Angiotensin. P-Werte sind kalkuliert für die Studiengruppenvergleiche zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

Mit Ausnahme eines höheren Alters in der geführten Deeskalationsgruppe (53,7 vs. 55 Jahren, P = 0,01) unterschieden sich die Ausgangscharakteristika nicht zwischen beiden Prüfgruppen innerhalb des Kollektivs der Raucher. Es gab keine Unterschiede in den Charakteristika zwischen den Studiengruppen im Kollektiv der Nichtraucher. Auch waren die angiografischen und prozeduralen Charakteristika in etwa gleichmäßig auf die Studiengruppen innerhalb der Untergruppen der rauchenden und nicht rauchenden Patienten verteilt, mit Ausnahme einer höheren Rate an stattgehabten Bypass-Operationen in der Kontrollgruppe der rauchenden Patienten und mehr Hauptstamminterventionen

in der geführten Deeskalationsgruppe der Nichtraucher (4).

Insgesamt wurden 213 Ereignisse, die den primären Endpunkt der Studie definieren, während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit gefunden (Tabelle 4).

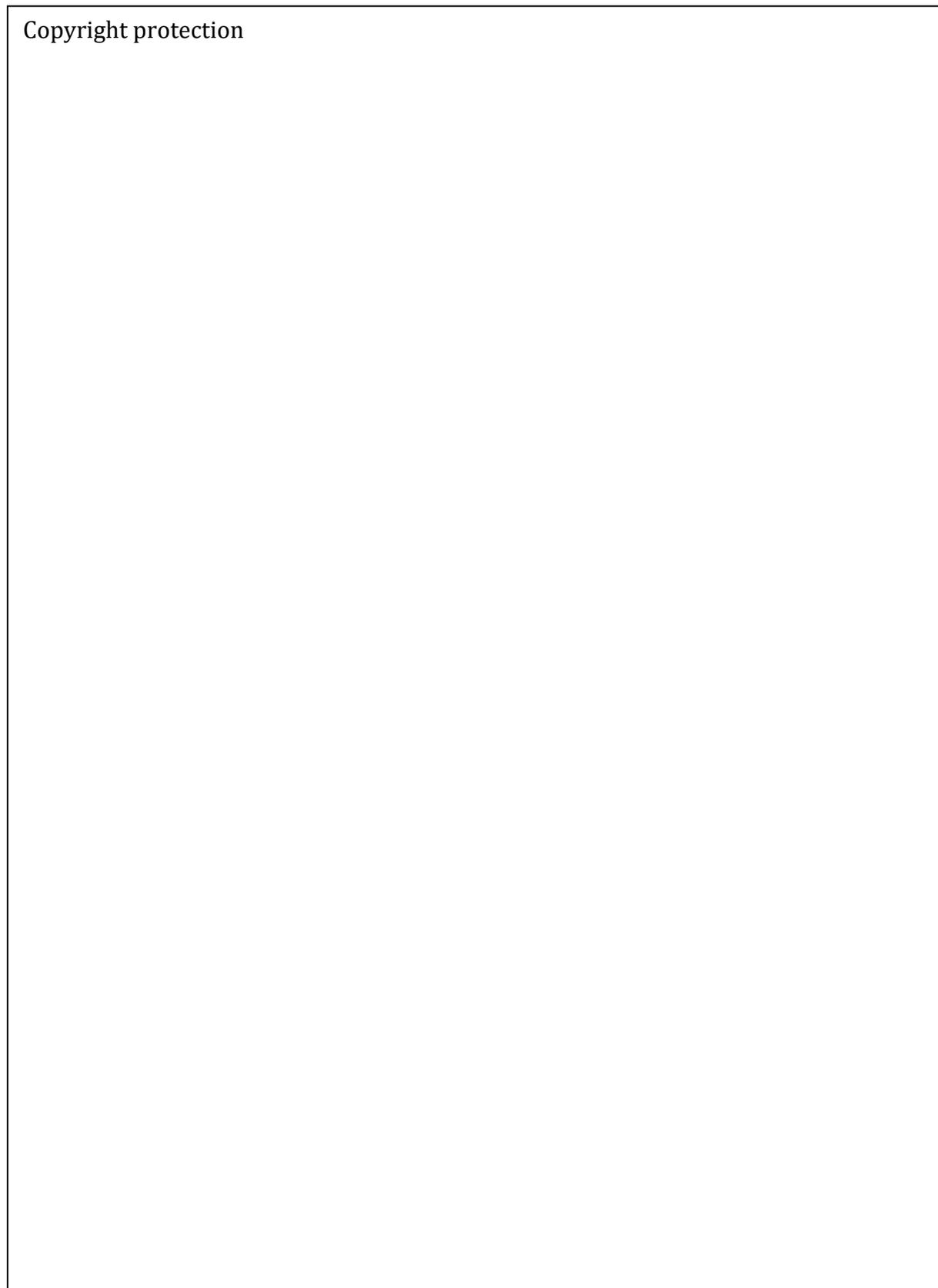
**Tabelle 4. Klinische Ergebnisse für ACS-Patienten gemäß Raucher-Untergruppen nach 12 Monaten**

	Raucher	Kontroll- gruppe	Deeskalations- gruppe	Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert	P-Wert für Interaktion
<b>Klinischer Netto-Benefit</b>						
Primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutung BARC $\geq 2$ )	nein	79 (11.0)	56 (7.85)	0.71[0.50-1.00]	0.05	0.23
	ja	39 (6.6)	39 (6.6)	1.00[0.64-1.56]	>0.99	
<b>Ischämische Ereignisse</b>						
Kombinierte ischämische Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall)	nein	27 (3.8)	20 (2.8)	0.74[0.42-1.32]	0.31	0.88
	ja	15 (2.5)	12 (2.0)	0.80[0.38-1.71]	0.57	
Kardiovaskulärer Tod	nein	4 (0.6)	5 (0.7)	1.26[0.34-4.69]	0.73	0.29
	ja	5 (0.8)	2 (0.3)	0.40[0.08-2.06]	0.27	
Myokardinfarkt	nein	20 (2.8)	16 (2.2)	0.81[0.42-1.55]	0.52	0.72
	ja	8 (1.4)	8 (1.4)	1.00[0.38-2.66]	>0.99	
Schlaganfall	nein	4 (0.6)	0 (0.0)	NA	0.79	0.73
	ja	3 (0.5)	3 (0.5)	1.00[0.23-4.97]	>0.99	
Stentthrombose (definitiv)	nein	3 (0.4)	1 (0.1)	0.34[0.04-3.23]	0.34	0.75
	ja	0 (0.0)	1 (0.2)	NA	0.89	
Tod jeglicher Ursache	nein	7 (1.0)	7 (1.0)	1.01[0.35-2.88]	0.99	0.79
	ja	5 (0.8)	4 (0.7)	0.80[0.22-2.98]	0.74	
<b>Blutungsergebnisse</b>						
Sicherheitsendpunkt (BARC Blutung $\geq 2$ )	nein	55 (7.69)	37 (5.19)	0.68[0.45-1.03]	0.07	0.15
	ja	24 (4.06)	27 (4.57)	1.13[0.65-1.95]	0.67	
Jegliche BARC Blutung	nein	88 (12.3)	71 (9.96)	0.81[0.59-1.1]	0.18	0.77
	ja	49 (8.29)	43 (7.28)	0.87[0.58-1.31]	0.50	

**Legende zu Tabelle 4.** Daten sind n (%). BARC = Bleeding Academic Research Consortium. CI = Konfidenzintervall.

Im Kollektiv der Raucher trat der kombinierte primäre Endpunkt bei 39 Patienten der geführten Deeskalationsgruppe und bei 39 Patienten in der Kontrollgruppe auf (Abbildung 4A und Tabelle 4) ohne einen relevanten Unterschied zu zeigen (6,6% gegenüber 6,6%; HR 1,0, 95% CI 0,64–1,56,  $P > 0,99$ ). Ebenso fand sich kein Unterschied in der Inzidenz des Sicherheitsendpunkts im Sinne von BARC  $\geq 2$  Blutungen (4,57% gegenüber 4,06%; HR 1,13, 95% CI 0,65–1,95,  $P = 0,67$ ; Abbildung 4B) und des kombinierten ischämischen Endpunkts (2,0% gegenüber 2,5%; HR 0,80, 95% CI 0,38–1,71,  $P = 0,57$ ; Abbildung 4C) zwischen den Studiengruppen im Kollektiv der Raucher. Auch die Einzelkomponenten des ischämischen Endpunkts bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, sowie die Rate definitiver Stentthrombosen unterschieden sich im Kollektiv der Raucher und zwischen den Studiengruppen nicht (Tabelle 4). Ebenso bestand hinsichtlich der Gesamtmortalität im Kollektiv der Raucher kein Unterschied zwischen den Prüfgruppen (0,7% gegenüber 0,8%; HR 0,80, 95% CI 0,22–2,98,  $P = 0,74$ ). Abbildung 4 zeigt in den Kaplan-Meier-Ereigniskurven keine zeitliche Divergenz bezüglich der kombinierten primären und sekundären Endpunkte.

**Abbildung 4.      Klinisches Outcome der Raucher**

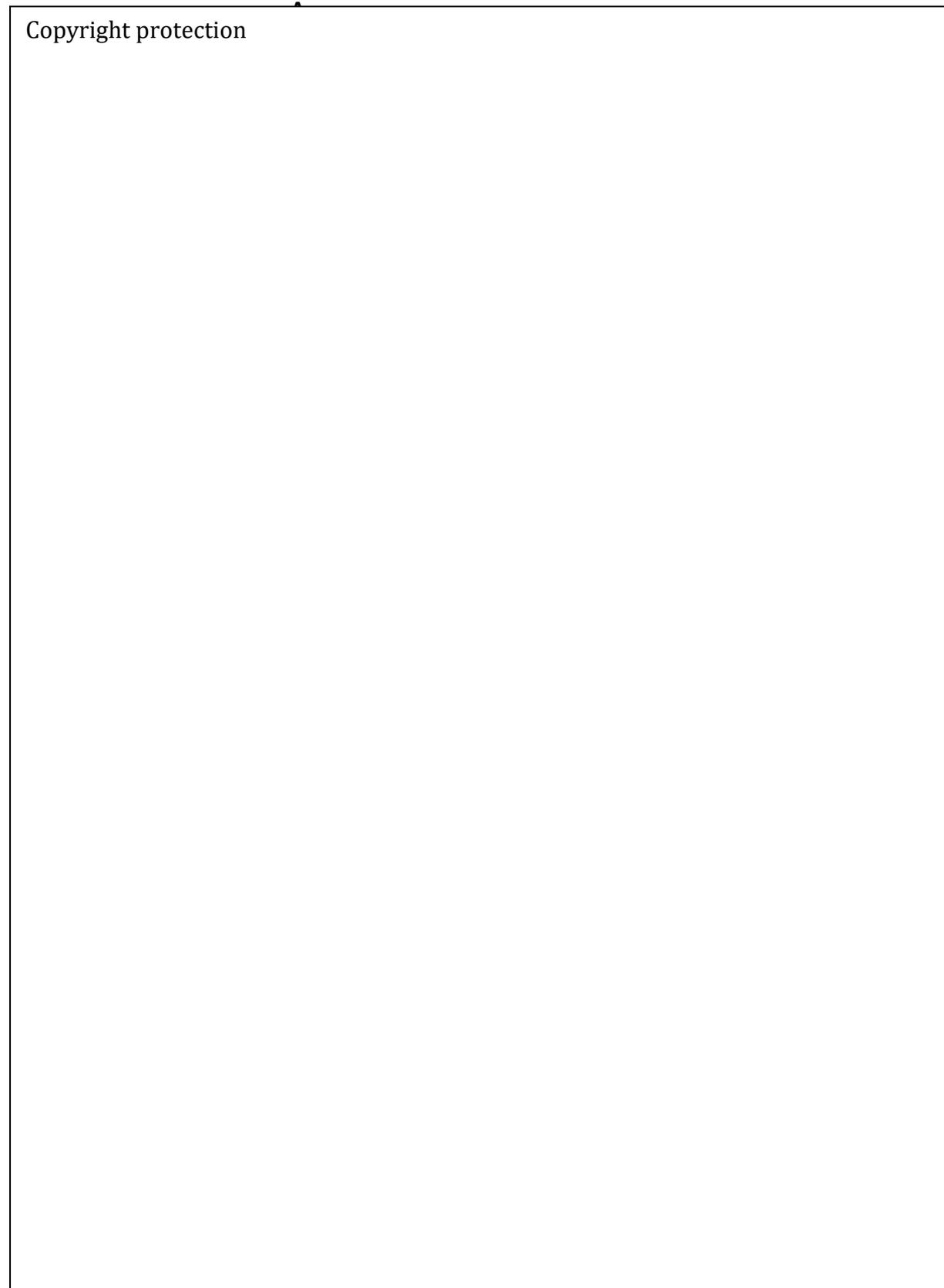


**Abbildung 4.** Kaplan-Meier-Kurven für den primären Endpunkt (A), den kombinierten ischämischen Endpunkt (B) und den sekundären Sicherheitsendpunkt (C) bei Rauchern nach 12 Monaten.

Im Kollektiv der Nicht-Raucher trat der kombinierte primäre Endpunkt bei 56 Patienten der geführten Deeskalationsgruppe und bei 79 Patienten in der Kontrollgruppe auf (Abbildung 5A und Tabelle 4) und zeigt somit einen grenzwertig signifikanten Unterschied zugunsten der Deeskalationsgruppe (7,85% gegenüber 11,0%; HR 0,71, 95% CI 0,50–1,00, P = 0,05). Es fand sich kein relevanter Unterschied in der Inzidenz des Sicherheitsendpunkts im Sinne von BARC  $\geq$  2 Blutungen (5,19% gegenüber 7,69%; HR 0,68, 95% CI 0,45–1,03, P = 0,07; Abbildung 5B) und des kombinierten ischämischen Endpunkts (2,8% gegenüber 3,8%; HR 0,74, 95% CI 0,42–1,32, P = 0,31; Abbildung 5C) zwischen den Studiengruppen im Kollektiv der Nicht-Raucher. Auch die Einzelkomponenten des ischämischen Endpunkts bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, sowie die Rate definitiver Stentthrombosen unterschieden sich im Kollektiv der Nicht-Raucher nicht (Tabelle 4). Ebenso bestand hinsichtlich der Gesamtmortalität im Kollektiv der Nicht-Raucher kein Unterschied zwischen den Prüfgruppen (1,0% gegenüber 1,0%; HR 1,01, 95% CI 0,35–2,88, P = 0,99). Abbildung 5 zeigt in den Kaplan-Meier-Ereigniskurven über den Beobachtungszeitraum eine kontinuierliche Divergenz bezüglich des kombinierten primären und des sekundären Sicherheitsendpunkts.

Ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, das den Raucherstatus als binäre Variable beinhaltete, zeigte keine signifikante Wechselwirkung des Raucherstatus mit Behandlungseffekten in den Studiengruppen für den primären Studienendpunkt (P-Wert für Interaktion = 0,23).

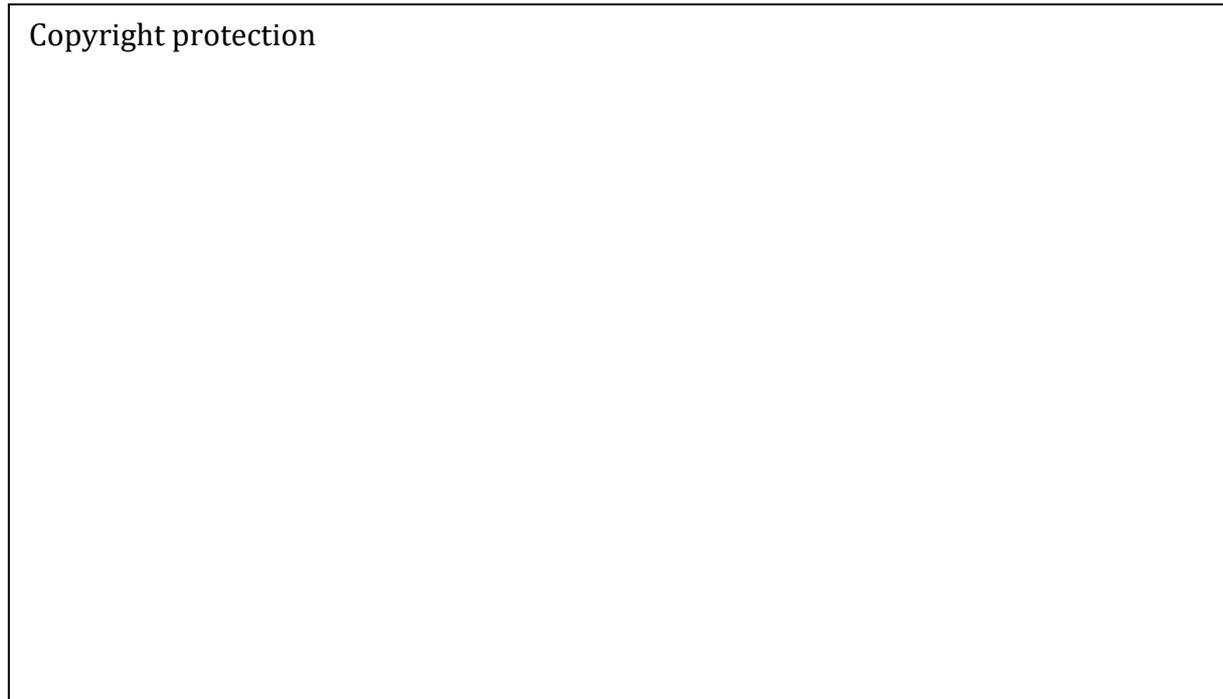
**Abbildung 5.      Klinisches Outcome der Nicht-Raucher**



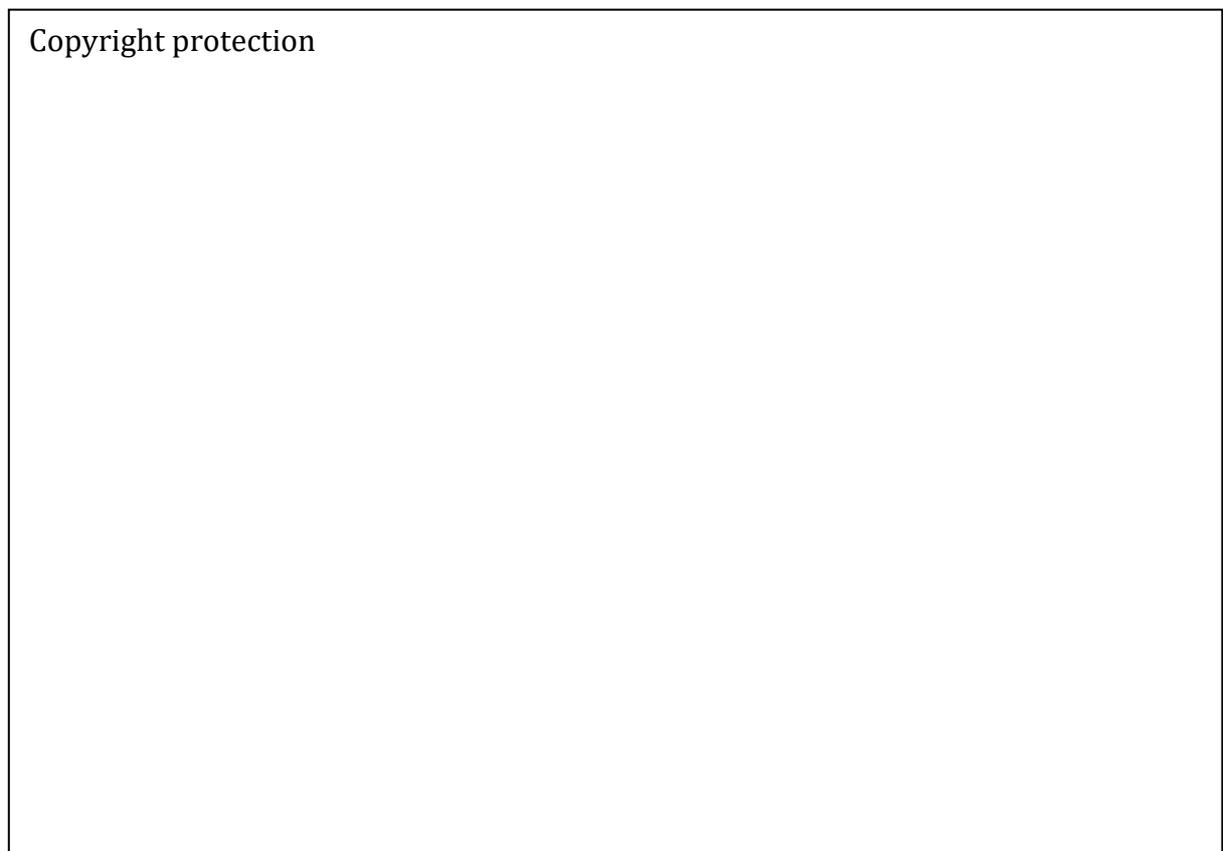
**Abbildung 5.** Kaplan-Meier-Kurven für den primären Endpunkt (A), den kombinierten ischämischen Endpunkt (B) und den sekundären Sicherheitsendpunkt (C) bei Nicht-Rauchern nach 12 Monaten.

Hinsichtlich der Plättchenfunktionsanalyse waren die Adenosindiphosphat-induzierten Thrombozytenaggregationswerte bei Rauchern höher (570 Patienten, Median 28 Einheiten, IQR: 20–40) im Vergleich zu Nichtrauchern (691 Patienten, Median 24 Einheiten IQR 16–25,  $P < 0,0001$ ) in der Kontrollgruppe. Die ADP-induzierten Blutplättchenaggregationswerte bei gegenwärtigen Rauchern waren konsistent höher (575 Patienten, Median 42 Einheiten, IQR 27–68) als bei Nichtrauchern (691 Patienten, Median 37 Einheiten, IQR 25–55,  $P < 0,001$ ) in der Kontrollgruppe (Diagramm 3). Die Rate der Patienten mit HPR war bei Rauchern signifikant höher als bei Nichtrauchern und das sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der geführten Deeskalationsgruppe (Kontrollgruppe: 18% bei Rauchern vs. 13% bei Nichtrauchern,  $P = 0,017$ ; Deeskalationsgruppe: 46% bei Rauchern vs. 35% bei Nichtrauchern,  $P < 0,001$ ; Diagramm 4).

### Diagramm 3.



**Diagramm 3.** Punktediagramm für individuelle ADP-induzierte Thrombozytenaggregationswerte bei Rauchern und Nichtrauchern gestaffelt nach Kontroll- und Deeskalationsgruppe in der Nachuntersuchung nach 2 Wochen. Gepunktete Linie = Grenzwert für HPR ( $\geq 46$  Einheiten per Konsensusdefinition); blaue Linie = Median.



**Diagramm 4.** Balkendiagramm mit Darstellung des Prozentsatzes an Patienten mit normaler und hoher Thrombozytenreaktivität während der Behandlung nach zwei Wochen Nachuntersuchung in Raucher- und Nichtraucher-Untergruppen und Vergleich zwischen Kontroll- und Überwachungsgruppen. NPR = normale Plättchenreaktivität. HPR = hohe Plättchenreaktivität.

#### 4.1.3.3 Schlussfolgerungen

In dieser explorativen Auswertung der TROPICAL-ACS Daten fanden wir keine signifikante Wechselwirkung bzgl. des Raucherstatus mit Behandlungseffekten einer geführten DAPT-Deeskalation auf Clopidogrel gegenüber einer Prasugrel Dauertherapie. Die PFT-gesteuerte Deeskalation zeigte gegenüber der Prasugrel-Dauertherapie ein vergleichbares Profil hinsichtlich der analysierten Sicherheits- und Effektivitätseindpunkte. Es zeigte sich jedoch auch, dass Nichtraucher nach einer PFT-gesteuerten Deeskalation einen signifikanten - wenn auch grenzwertigen - klinischen Nettonutzen, der vorwiegend von einer Verringerung der Blutungskomplikationen (sekundärer Sicherheitsendpunkt) getrieben wurde, erzielten. Dieser Effekt wurde bei Rauchern nicht beobachtet. Des Weiteren wird die höhere Rate an Blutungskomplikationen in der Kontrollgruppe bei Nichtrauchern von einer geringeren Reaktivität der Thrombozyten begleitet. Basierend auf den klinischen Endpunktraten und den Ergebnissen der ADP-induzierten Thrombozytenfunktionsanalyse bei Rauchern und Nicht-Rauchern, kann impliziert werden, dass kontinuierlich mit Prasugrel behandelte Nichtraucher möglicherweise überbehandelt sind und insbesondere von der Deeskalationsstrategie profitieren. Dies sollte zukünftig in spezifischen Studien zu diesem Thema bestätigt werden.

#### **4.1.4 TROPICAL-ACS – Diurnale Variation der Plättchenreaktivität**

##### 4.1.4.1 Hintergrund

Bisherige randomisierten Studien zur Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) fokussierten sich zum größten Teil auf den Vergleich verschiedener Arzneimittel und Behandlungszeiträume (15,16,41). Ein Aspekt, der bisher wenig untersucht wurde, ist der zirkadiane Rhythmus der Thrombozytenreaktivität und dessen potenzielle Effekte auf die medikamentöse Plättchenhemmung und letztlich auf die klinischen Endpunkte im Szenario verschiedener medikamentöser Strategien. Trotz fehlender randomisierter Daten haben eine Reihe von Beobachtungsstudien tageszeitliche Unterschiede in der Plättchenhemmung mit Auswirkung auf klinische Ergebnisse im Sinne einer Häufung ischämischer Ereignisse in den frühen Morgenstunden gezeigt (42-45). Es wurden mehrere Hypothesen generiert, um diese Beobachtung zu erklären, einschließlich einer täglichen Variabilität der Thrombozytenreaktivität, die zuerst von Tofler et al. im Jahr 1987 beschrieben wurde (46). Dieser fand eine erhöhte Thrombozytenreaktivität von 6 bis 9 Uhr morgens, jedoch nur bei Patienten, die in diesem Zeitabschnitt aufstanden und in aufrechter Position blieben. Es wurde zudem eine Assoziation zwischen erhöhter Plättchenreaktivität am Morgen und der Häufung von Myokardinfarkten und plötzlichem Herztod in diesem Zeitraum beschrieben (42,43,46).

Tageszeit-bezogene pharmakodynamische Analysen aus randomisierten Studien und für verschiedene P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorinhibitoren bei PCI-behandelten ACS-Patienten fehlen. Daher bestand das Ziel dieser vorab festgelegten Analyse aus der randomisierten TROPICAL-ACS-Studie darin, das Phänomen der zirkadianen

Variabilität der Plättchenreaktivität bei Clopidogrel- versus Prasugrel-behandelten Patienten zu untersuchen (6).

#### 4.1.4.2 Ergebnisse

Von den 2526 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Plättchenfunktionstestung (PFT) 1265 Patienten Clopidogrel und 1261 Patienten eine Prasugrel-Therapie. Die Baseline-Charakteristika der Patientengruppen sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5. Baseline-Charakteristika der präspezifizierten Studiengruppen**

	Prasugrel Kontrollgruppe (n=1261)	Clopidogrel Deeskalationsgruppe (n=1265)	P-Wert
Alter, Jahre	58.4 (10.2)	58.9 (10.0)	0.24
Männlich	987 (78.3)	1004 (79.4)	0.53
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	28.4 (5.0)	28.1 (4.5)	0.12
Stattgehabte PCI	177 (14.0)	169 (13.4)	0.64
Stattgehabte CABG	46 (3.7)	39 (3.1)	0.44
Stattgehabter Herzinfarkt	147 (11.7)	136 (10.8)	0.49
Raucher	570 (45.2)	575 (45.5)	0.99
Arterielle Hypertonie	779 (61.8)	769 (60.8)	0.88
Hyperlipidaemia	510 (40.4)	525 (41.5)	0.86
Diabetes mellitus	279 (22.1)	234 (18.5)	0.03
Familiäre Belastung KHK	456 (36.2)	411 (32.5)	0.054
PCI in Setting			
STEMI	703 (55.7)	705 (55.7)	1.0
NSTEMI	558 (44.3)	560 (44.3)	1.0
Zugangsweg			
Brachial	3 (0.2)	0 (0.0)	0.22
Femoral	515 (40.8)	500 (39.5)	0.80
Radial	743 (58.9)	765 (60.5)	0.73
Anzahl erkrankter Koronargefäße			
1	663 (52.6)	643 (50.8)	0.68
2	329 (26.1)	348 (27.5)	0.72
3	269 (21.3)	274 (21.7)	0.98

**Legende zu Tabelle 5:** Daten sind n (%), Mittelwert (SD), ADP = Adenosindiphosphat, ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, AT = Angiotensin. P-Werte sind kalkuliert für die Studiengruppenvergleiche zwischen Kontroll- und Deeskalationsgruppe.

In der Prasugrel-Kontrollgruppe fand sich eine erhöhte Zahl an Diabetikern, ansonsten waren Komborbiditäten und PCI-Daten zwischen beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 5).

Die Mehrheit der Patienten (95%, n = 2406) nahm das verschriebene Thienopyridin vor 10 Uhr vormittags ein. Die mediane Zeit der letzten Medikamenteneinnahme war in beiden Gruppen vergleichbar (Clopidogrel-Gruppe 7:45 Uhr [7:00-8:00 Uhr vormittags] vs. Prasugrel-Gruppe 7:57 Uhr [7:00-8:00 Uhr vormittags], P = 0,099) und auch das Zeitintervall zwischen der letzten Einnahme von Thienopyridin und PFT war in beiden Gruppen ähnlich: Clopidogrel vs. Prasugrel (2:20 Stunden [1:40-3:30 Stunden] vs. 2:25 Stunden [1:40-3:20 Stunden], P = 0,629).

Medianwerte und Interquartilbereiche der ADP-induzierten Plättchenaggregation nach PFT-Zeit bei Patienten unter Clopidogrel waren: um 8 Uhr morgens: 52U [33-83U], n = 35, um 9 Uhr morgens: 42U [29-64U], n = 195 um 10 Uhr: 41U [26-62U], n = 356, um 11 Uhr: 38U [24-55U], n = 376, um 12 Uhr: 37U [24-62U], n = 138, um 13 Uhr: 35U [24- 56U], n = 59, um 15 Uhr: 37U [26-70U], n = 92 und um 19 Uhr: 39U [20-61U], n = 14 (Diagramm 5, Panel A).

Nach Pooling für Tageszeitintervalle unterlag die Thrombozytenfunktion bei Patienten unter Clopidogrel einer signifikanten tageszeitlichen Variation (P = 0,019, Diagramm 6) mit den höchsten Werten in den frühen Morgenstunden. Nach Dunn's Post-Test war die Thrombozytenfunktion am frühen Morgen (bis 10 Uhr morgens) signifikant höher als bei Messungen im Zeitintervall zwischen 10 und 12 Uhr (42U [27-64U] gegenüber 38U [24-56U], P < 0,05; Diagramm 6).

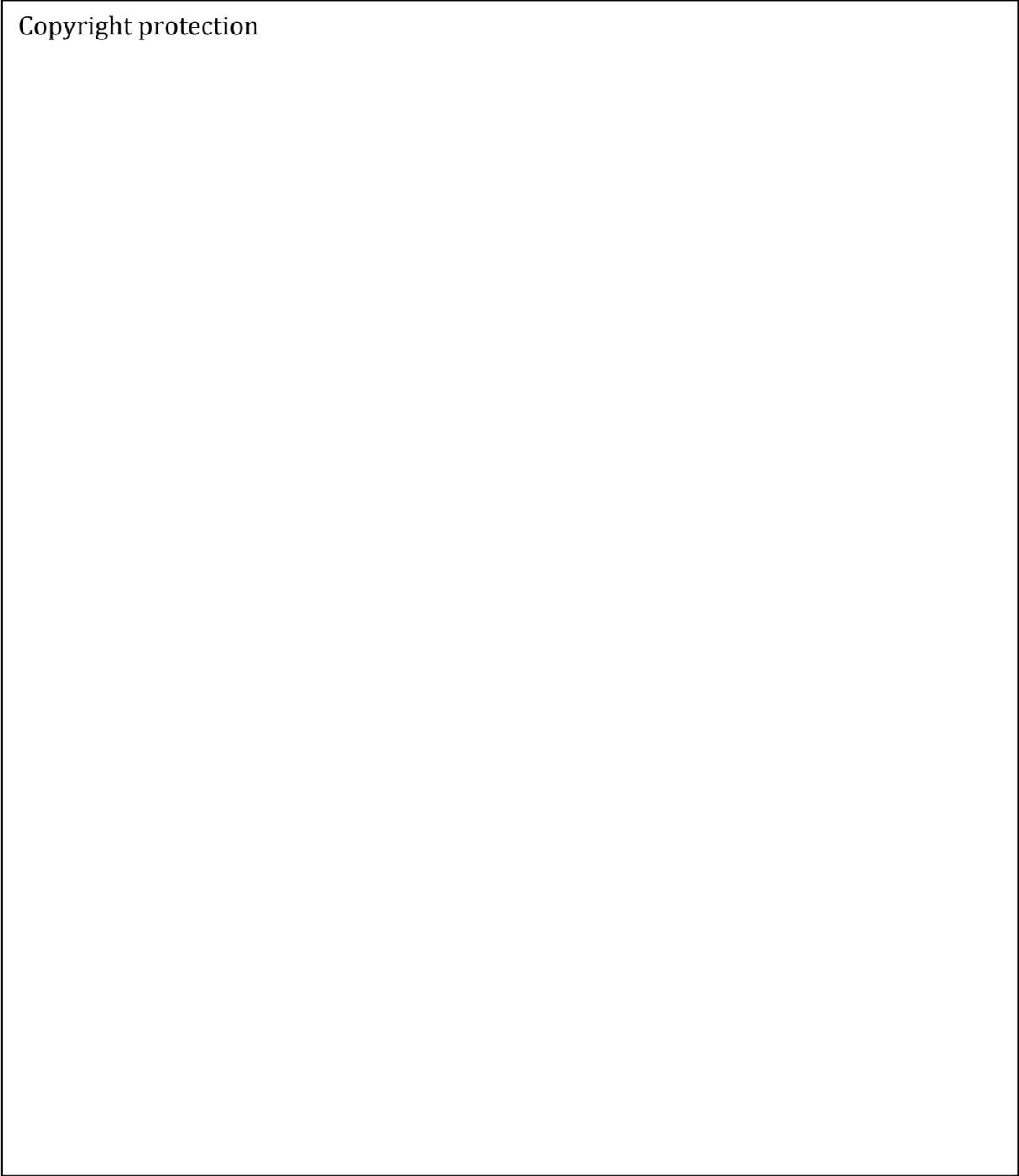
Medianwerte und Interquartilbereiche der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation nach PFT-Zeit bei Patienten unter Prasugrel waren:

um 8 Uhr morgens: 28U [16-36U], n = 37, um 9 Uhr morgens: 28U [18-36U], n = 168 um 10 Uhr: 25U [16-35U], n = 358, um 11 Uhr: 26 U [18-37 U], n = 382, um 12 Uhr: 26U [19-39 U], n = 158, um 13 Uhr: 28U [16- 39U], n = 69, um 15 Uhr: 27U [18-41U], n = 76 und um 19 Uhr: 28U [21-44U], n = 13 (Diagramm 5, Panel B). Nach Pooling für Tageszeitintervalle zeigte die Thrombozytenfunktion bei Patienten unter Prasugrel keinen Morgenpeak und es fehlte jegliche tageszeitliche Variabilität (P = 0,174; Abbildungen 5 und 6).

Die Thrombozytenreaktivität wurde für Tagesintervalle (5-10 Uhr, 10-12 Uhr und 12-7 Uhr) gepoolt und zeigte signifikant niedrigere Werte bei mit Prasugrel gegenüber mit Clopidogrel behandelten Patienten für alle untersuchten Intervalle (P < 0,001 für alle Gruppenvergleiche; Abbildungen 5 und 6). Bei mit Prasugrel behandelten Patienten betrug die HPR-Rate 15% (188/1261 Patienten), während bei Patienten unter Clopidogrel-Therapie die HPR-Rate 40% betrug (511/1265 Patienten, P < 0,001).

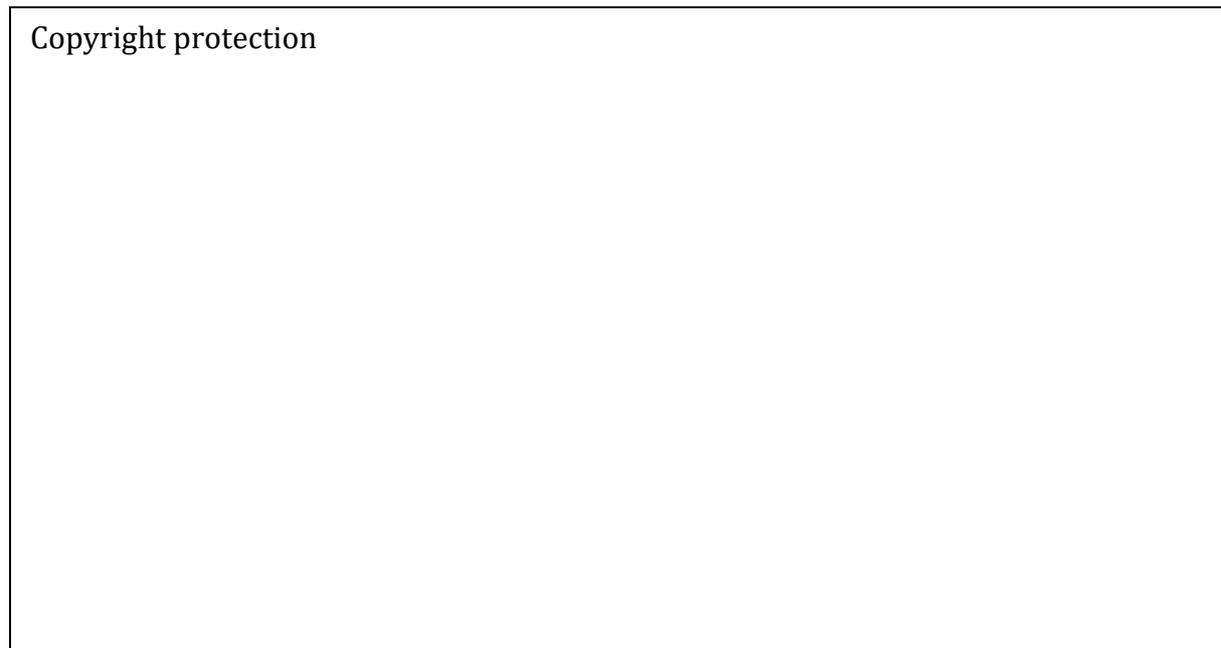
## Diagramm 5.

Copyright protection



**Legende zu Diagramm 5:** ADP-induzierte Plättchenaggregationswerte (Units) auf der y-Achse sind gegen den Tagesverlauf (Stunden) aufgetragen. Panel A zeigt die Patienten in der Deeskalationsgruppe (Clopidogrel), Panel B in der Kontrollgruppe (Prasugrel). Daten sind Medianwerte und Interquartilbereiche. ADP = Adenosindiphosphat.

## Diagramm 6.



**Legende zu Abbildung 6:** Thrombozytenreaktivitätsniveaus nach Tagesintervallen bei Patienten unter Clopidogrel (links) und Prasugrel (rechts). Daten sind Medianwerte und Interquartilbereiche. P-Werte stammen aus dem Kruskal-Wallis-Test. ADP = Adenosindiphosphat

### 4.1.4.3 Schlussfolgerungen

Es konnte gezeigt werden, dass die Plättchenaggregationswerte bei Patienten, die mit dem potenten P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorinhibitor Prasugrel behandelt wurden, zirkadian stabil sind, während bei ACS-Patienten in der Clopidogrel-Gruppe eine signifikante zirkadiane Variabilität der Thrombozytenreaktivität beobachtet wurde. Es bleibt weiterhin unklar, ob diese Variabilität tatsächlich zu klinischen messbaren Auswirkungen führt. Insbesondere die variable Ansprechrate auf Clopidogrel könnte jedoch mit diesem Effekt interagieren. Das Phänomen der zirkadianen Variabilität der Thrombozytenreaktivität bei ACS-Patienten, die sich einer PCI unterziehen, erfordert in dieser Hinsicht weitere Untersuchungen. Da Clopidogrel derzeit auch im Kontext der elektiven PCI-Verfahren standardmäßig verwendet wird, sind hier ebenfalls spezielle Studien erforderlich, um zu untersuchen, ob eine Verlagerung oder Aufteilung

der Clopidogrel-Dosis den Patienten während den am stärksten gefährdeten Phasen des Tages zusätzlichen Schutz geben kann.

#### **4.1.5 TROPICAL-ACS – Einfluss des Geschlechts auf das Outcome**

##### 4.1.5.1 Hintergrund

Trotz einer profunden Datenbasis hinsichtlich adaptiver Behandlungsstrategien bei ACS-Patienten sind geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Ansprechrate, Effektivität und Sicherheit der P2Y12-Inhibitoren schlecht untersucht, vor allem aufgrund einer auffälligen Unterrepräsentation von Frauen in kardiovaskulären Studien (47). Bislang veröffentlichte Daten zu diesem Thema zeigten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede im Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Prasugrel oder Ticagrelor versus Clopidogrel (48,49). Dem entsprechend sollte das Geschlecht keinen Einfluss auf die Entscheidung haben, ACS-Patienten mit einem potenten P2Y12-Inhibitor zu behandeln oder nicht (50). Aber obwohl es unklar ist, ob ein geschlechtsspezifisches Risiko für vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse nach Adjustierung an Komorbiditäten im Szenario des ACS existiert, bleibt der Zusammenhang zwischen erhöhter Blutungsrate und weiblichem Geschlecht nach Anpassung an klinische Störfaktoren bestehen (51,52).

Da sich aufgrund der Ergebnisse der TROPICAL-ACS Studie die PFT-geführte Deeskalation als alternative und valide Therapiestrategie etabliert hat, ist der Einfluss des Geschlechts auf die Behandlungseffekte dieser neuen Strategie noch zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurde eine präspezifizierte Analyse aus den

Daten der TROPICAL-ACS-Studie konzipiert, die die Auswirkungen des Geschlechts auf die klinischen Ergebnisse und die Thrombozytenreaktivität im Kontext des ACS untersuchen sollte (3).

#### 4.1.5.2 Ergebnisse

Von den 2610 Teilnehmern der TROPICAL-ACS Studie waren 558 (21%) der Patienten weiblich und 2052 (79%) männlich. Demografische und klinische Basismerkmale für die nach Geschlecht aufgeschlüsselten Behandlungsgruppen sind in Tabelle 6 aufgeführt. Sämtliche Variablen waren bei weiblichen und männlichen Patienten gleichmäßig zwischen den Studiengruppen verteilt. Im Gesamtvergleich waren Frauen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses deutlich älter als Männer ( $61,1 \pm 9,9$  vs.  $58,1 \pm 10,1$  Jahre,  $P = 0,0002$ ), hatten häufiger eine arterielle Hypertonie (68,3 vs. 59,4%,  $P = 0.0006$ ), eine familiäre KHK-Belastung (38,9 vs. 32,6%,  $P = 0.006$ ), hatten weniger häufig einen stattgehabten Myokardinfarkt (6,8 vs. 12,4%,  $P = 0.0001$ ) und eine stattgehabte PCI (9,9 vs. 14,8%,  $P = 0.002$ )(3).

**Tabelle 6. Baseline-Charakteristika der präspezifizierten Studiengruppen**

	Frauen (n = 558)			Männer (n = 2052)		
	Kontroll- gruppe (n=283)	Deeskalations- gruppe (n=275)	P- Wert	Kontroll- gruppe (n=1023)	Deeskalations- gruppe (n=1029)	P- Wert
Alter, Jahre	60.6 (9.9)	61.6 (9.9)	0.24	57.9 (10.2)	58.3 (10.0)	0.37
Gewicht, kg	75.3 (15.1)	75.5 (15.6)	0.87	88.4 (15.2)	87.2 (14.9)	0.08
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	28.2 (5.5)	28.1 (5.3)	0.83	28.5 (4.8)	28.1 (4.3)	0.11
Kaukasier	282 (99.6)	275 (100)	0.61	1013 (99.0)	1020 (99.1)	0.97
Stattgehabte PCI	31 (11.0)	24 (8.7)	0.40	155 (15.2)	149 (14.5)	0.71
Stattgehabte CABG	5 (1.8)	5 (1.8)	1.00	41 (4.0)	34 (3.3)	0.41
Stattgehabter Herzinfarkt	20 (7.1)	18 (6.6)	0.87	133 (13.0)	122 (11.9)	0.46
Bekannte paVc	10 (3.5)	14 (5.1)	0.41	29 (2.8)	32 (3.1)	0.80
Bekannte KHK	39 (13.8)	30 (10.9)	0.31	165 (16.1)	145 (14.1)	0.22
Niereninsuffizienz	12 (4.2)	4 (1.5)	0.07	22 (2.2)	29 (2.8)	0.40
Raucher	134 (47.3)	125 (45.5)	0.90	457 (44.7)	466 (45.3)	0.96
Arterielle Hypertonie	197 (69.6)	184 (66.9)	0.79	609 (59.5)	609 (59.2)	0.62
Hyperlipidämie	109 (38.5)	117 (42.5)	0.63	420 (41.0)	429 (41.7)	0.96
Medikation zu Hause						
Aspirin	63 (22.3)	60 (21.8)	0.92	280 (27.4)	243 (23.6)	0.05
ADP-Rezeptorantagonist	15 (5.3)	14 (5.1)	1.00	61 (6.0)	57 (5.5)	0.71
Betablocker	94 (33.2)	95 (34.5)	0.79	274 (26.8)	283 (27.5)	0.73
ACE-Inhibitor	90 (31.8)	84 (30.5)	0.78	251 (24.5)	273 (26.5)	0.31
AT <sub>1</sub> Rezeptorantagonist	30 (10.6)	42 (15.3)	0.10	131 (12.8)	131 (12.7)	1.00
Calciumantagonist	50 (17.7)	48 (17.5)	1.00	116 (11.3)	130 (12.6)	0.38
Protonenpumpeninhibitor	39 (13.8)	44 (16.0)	0.48	136 (13.3)	130 (12.6)	0.69
Statin	55 (19.4)	56 (20.4)	0.83	243 (23.8)	230 (22.4)	0.46

**Legende zu Tabelle 5:** Daten sind n (%), Mittelwert (SD), ADP = Adenosindiphosphat, ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, AT = Angiotensin. P-Werte sind kalkuliert für die Studiengruppenvergleiche zwischen Kontroll- und Deeskalationsgruppe.

Nach einer Follow-up-Zeit von einem Jahr trat der kombinierte primäre Endpunkt bei 49 (8,8%, Tabelle 7, Abbildung 6A) Frauen und 164 Männern (8%, Tabelle 7, Abbildung 7A) auf. Bei männlichen und weiblichen Patienten unterschied sich die Inzidenz des primären Endpunkts in der geführten Deeskalation gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant (männlich: 7,0% vs. 9,0%; HR 0,78, 95% CI 0,57-1,06, P = 0,11; weiblich: 8,4% gegenüber 9,2%; HR 0,92, 95% CI 0,53-1,62, P = 0,76). Darüber hinaus ergab ein Cox-Proportional-Hazards-Modell keine signifikante Wechselwirkung des

Geschlechts mit den Behandlungseffekten in beiden Studiengruppen für den primären Studienendpunkt (Pint = 0,60).

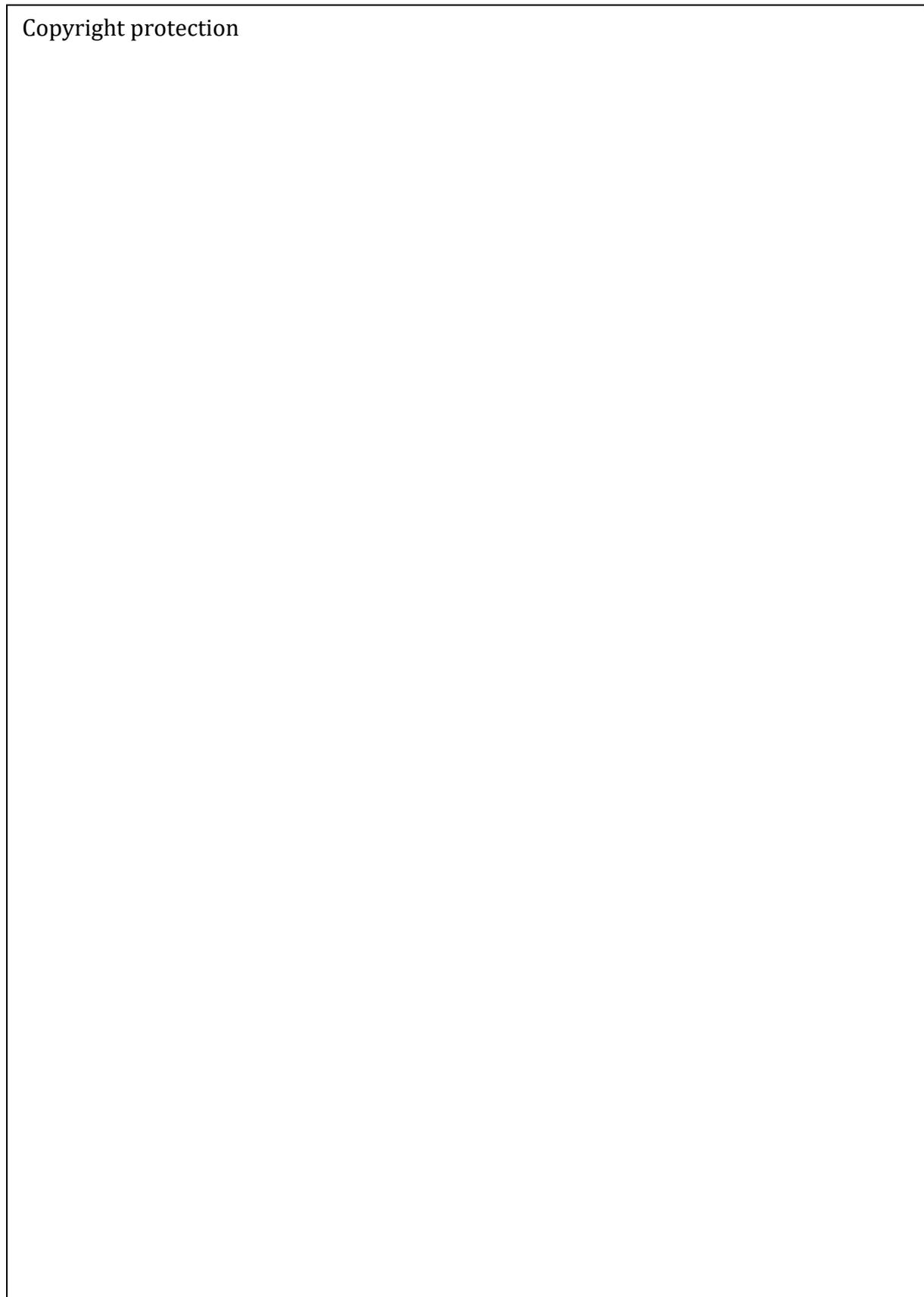
Die Inzidenz kombinierter ischämischer Ereignisse betrug 2,8% in der Kontrollgruppe und 2,2% in der geführten Deeskalationsgruppe für Frauen (HR 0,78, 95% CI 0,27-2,25, P = 0,65, siehe Tabelle 7 und Abbildung 6C) und 3,3% in der Kontrolle gegenüber 2,5% in der Deeskalationsgruppe für männliche Patienten (HR 0,76, 95% CI 0,46-1,26, P = 0,29, siehe Tabelle 7 und Abbildung 7C; Pint = 0,96). In ähnlicher Weise betrug die Inzidenz des sekundären Sicherheitsendpunkts (Blutungsereignisse  $\geq$  BARC 2) 6,3% bei weiblichen Patienten gegenüber 5,3% bei männlichen Patienten nach einem Jahr, und diese Blutungsraten unterschieden sich in der geführten Deeskalation nicht signifikant von der Kontrollgruppe für sowohl männliche als auch weibliche Patienten (weiblich: 6,2% gegenüber 6,4%, HR 0,99, 95% CI 0,51-1,92, P = 0,97; männlich: 6,0% gegenüber 4,6%, HR 0,77, 95% CI 0,52-1,12, P = 0,17, Pint = 0,51; siehe Tabelle 7 und Abbildungen 6B und 7B). Es gab auch keine signifikanten Wechselwirkungen für das Geschlecht in Bezug auf den kardiovaskulären Tod und die Gesamtmortalität. Detaillierte Ergebnisse zu den Ergebnissen in beiden Studiengruppen, getrennt nach weiblichen und männlichen Patienten, sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

**Tabelle 7. Baseline-Charakteristika der präspezifizierten Studiengruppen**

	Geschlecht	Kontroll-Gruppe	Deeskalations-Gruppe	Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert	P-Wert für Interaktion
<b>Klinischer Netto-Benefit</b>						
Primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutung BARC ≥2)	Frauen	26 (9.2)	23 (8.4)	0.92 (0.53-1.62)	0.76	0.60
	Männer	92 (9.0)	72 (7.0)	0.78 (0.57-1.06)	0.11	
<b>Ischämische Ereignisse</b>						
Kombinierte ischämische Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall)	Frauen	8 (2.8)	6 (2.2)	0.78 (0.27-2.25)	0.65	0.96
	Männer	34 (3.3)	26 (2.5)	0.76 (0.46-1.26)	0.29	
Kardiovaskulärer Tod	Frauen	0 (0.0)	1 (0.4)	NA	0.89	0.71
	Männer	9 (0.9)	6 (0.6)	0.66 (0.24-1.86)	0.44	
Myokardinfarkt	Frauen	6 (2.1)	5 (1.8)	0.87 (0.27-2.85)	0.82	0.98
	Männer	22 (2.2)	19 (1.9)	0.86 (0.46-1.58)	0.62	
Schlaganfall	Frauen	2 (0.7)	1 (0.4)	0.52 (0.05-5.77)	0.60	0.85
	Männer	5 (0.5)	2 (0.2)	0.40 (0.08-2.05)	0.27	
Stentthrombose (definitiv)	Frauen	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	0.10
	Männer	3 (0.3)	2 (0.2)	0.66 (0.11-3.97)	0.65	
Tod jeglicher Ursache	Frauen	0 (0.0)	1 (0.4)	NA	0.89	0.69
	Männer	12 (1.2)	10 (1.0)	0.83 (0.36-1.92)	0.66	
<b>Blutungsereignisse</b>						
Sicherheitsendpunkt (BARC Blutung ≥2)	Frauen	18 (6.4)	17 (6.2)	0.99 (0.51-1.92)	0.97	0.51
	Männer	61 (6.0)	47 (4.6)	0.77 (0.52-1.12)	0.17	
Jegliche BARC Blutung	Frauen	35 (12.4)	35 (12.7)	1.04 (0.65-1.66)	0.87	0.27
	Männer	102 (10.0)	79 (7.7)	0.76 (0.57-1.02)	0.07	

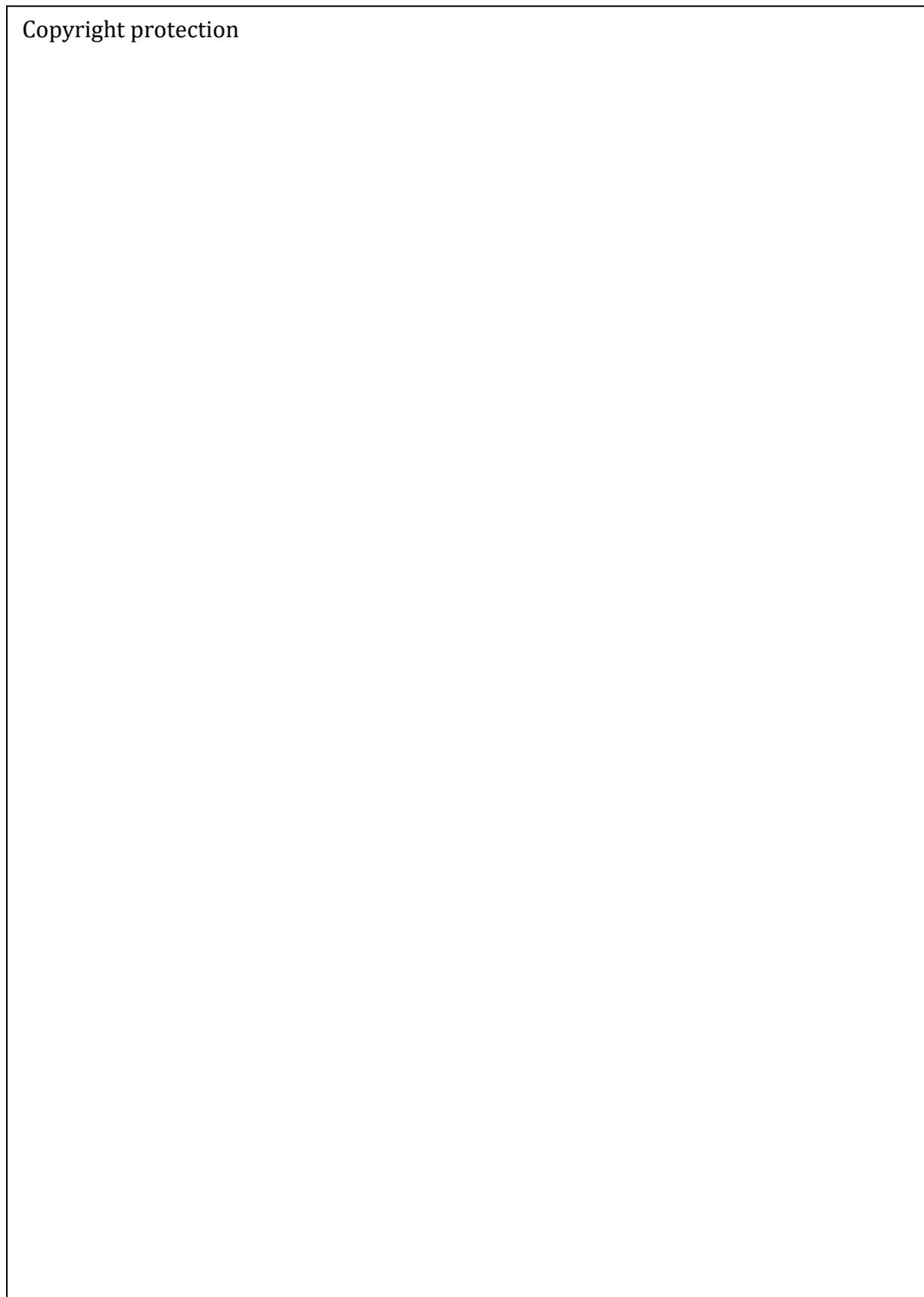
**Legende zu Tabelle 7.** Daten sind n (%). BARC = Bleeding Academic Research Consortium. CI = Konfidenzintervall.

**Abbildung 6.      Klinisches Outcome der Frauen**



**Abbildung 6.** Kaplan-Meier-Kurven für den primären Endpunkt (A), den kombinierten ischämischen Endpunkt (B) und den sekundären Sicherheitsendpunkt (C) bei Frauen nach 12 Monaten.

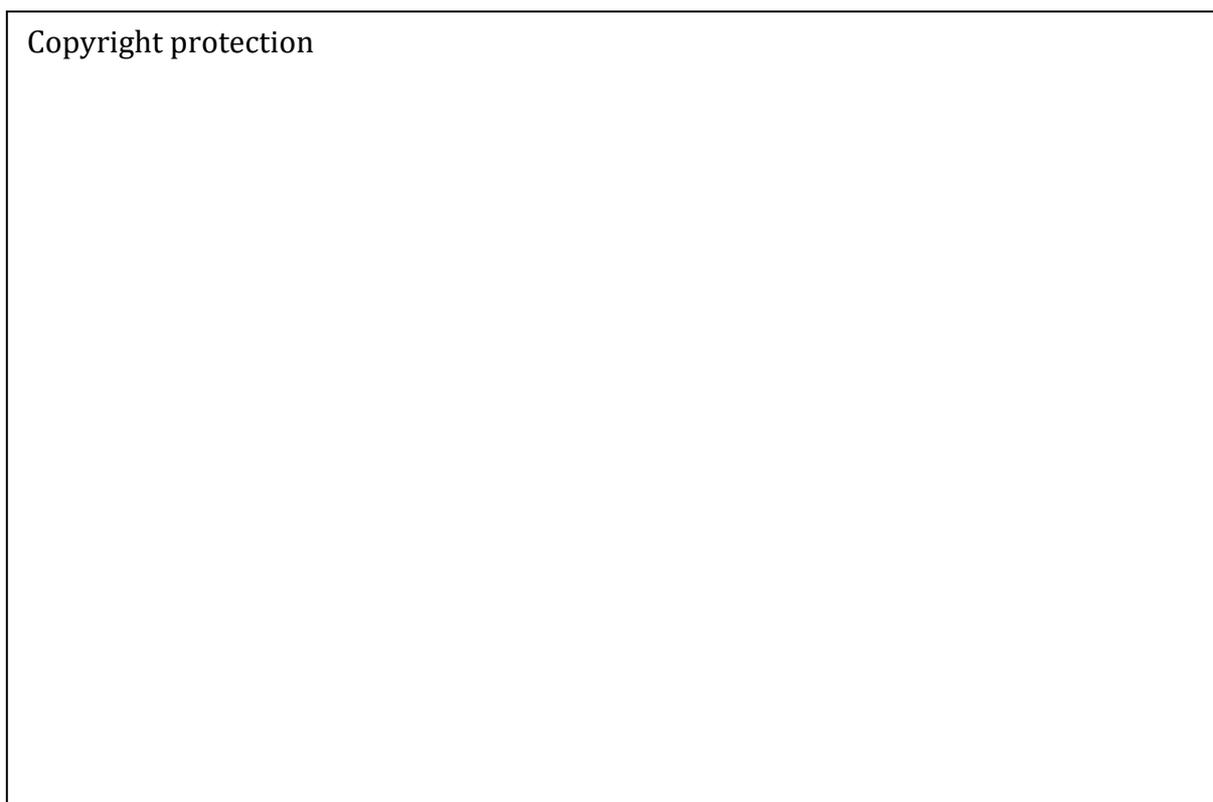
**Abbildung 7.      Klinisches Outcome der Männer**



**Abbildung 7.** Kaplan-Meier-Kurven für den primären Endpunkt (A), den kombinierten ischämischen Endpunkt (B) und den sekundären Sicherheitsendpunkt (C) bei Männern nach 12 Monaten.

In der geführten Deeskalationsgruppe war die Plättchenreaktivität während der Behandlung mit Clopidogrel zwischen Frauen und Männern nicht unterschiedlich ( $P = 0,08$ , Diagramm 7). Auch für mit Prasugrel behandelte Patienten (Kontrollgruppe) gab es keinen Unterschied hinsichtlich der Thrombozytenreaktivität zwischen männlichen und weiblichen Patienten ( $P = 0,18$ , Diagramm 7). Es gab keine signifikante Wechselwirkung des Geschlechts mit der Plättchenreaktivität unter Therapie ( $P$ -Wert für Interaktion =  $0,72$ ) für beide Studiengruppen.

### Diagramm 7.



**Legende zu Diagramm 7:** Balkendiagramm zur ADP-induzierten Plättchenreaktivität unter P2Y12-Inhibitor Therapie mit Clopidogrel und Prasugrel nach 14 Tagen sortiert nach Geschlecht. ADP = Adenosindiphosphat; U = units.

#### 4.1.5.3 Schlussfolgerungen

Zwischen weiblichen und männlichen Patienten unterschied sich die Inzidenz des primären Endpunkts nach 12 Monaten nicht signifikant zwischen Patienten der geführten Deeskalationsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Darüber hinaus war die 1-Jahres-Inzidenz des kombinierten ischämischen Endpunkts in der Gruppe der geführten Deeskalation gegenüber der Kontrollgruppe sowohl für weibliche als auch für männliche Patienten ähnlich. Numerisch hatten Frauen eine global erhöhte Rate an Blutungsereignissen, dieser Unterschied war jedoch weder signifikant noch war diese in den Behandlungsarmen unterschiedlich. Des Weiteren ergab ein Cox-Proportional-Hazards-Modell keine signifikante Wechselwirkung des Geschlechts mit den Behandlungseffekten einer geführten DAPT-Deeskalation. Zuletzt fanden wir keine signifikante Wechselwirkung des Geschlechts mit der Thrombozytenreaktivität unter Clopidogrel oder Prasugrel-Behandlung.

## **4.2 Projekt 2: Neue Strategien der antithrombozytären Therapie bei Niedrigrisikopatienten mit koronarer Herzerkrankung und Stentimplantation**

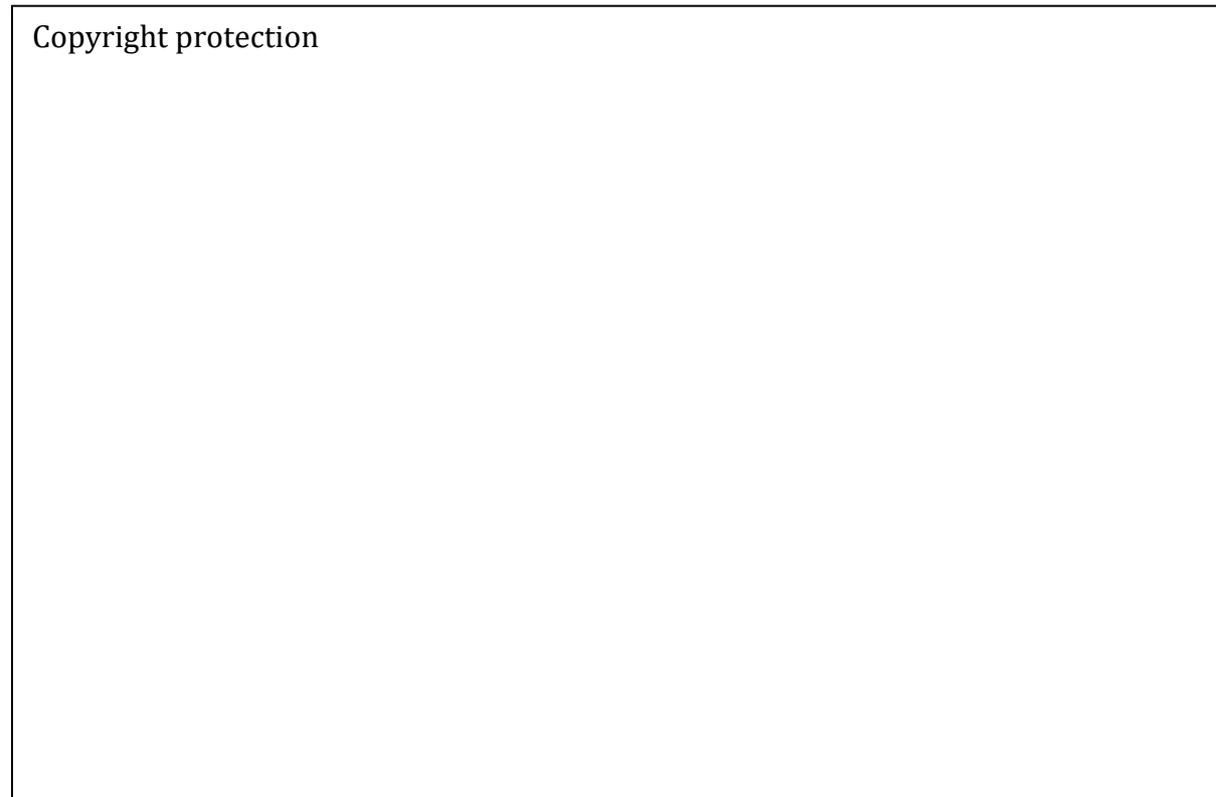
### 4.2.1 REVACEPT – eine neuartige plättchenhemmende Substanz

Neben den bereits erwähnten etablierten Regimen der dualen antithrombozytären Therapie wurden im Rahmen des Habilitationsprojektes auch ein neuartiger medikamentöser Ansatz der periinterventionellen antiischämischen Prophylaxe, speziell im Kontext der stabilen koronaren Gefäßerkrankung und an Niedrigrisikopatienten, untersucht.

Die pharmakologische Thrombozytenhemmung mit ASS und Clopidogrel ist derzeit das Rückgrat bei der peri- und post-PCI-Prävention ischämischer Ereignisse im Szenario des chronischen Koronarsyndroms. Dieses Regime erzielte seit der Etablierung einen markanten Rückgang der ischämischen Ereignisse - allerdings auf Kosten einer kalkuliert gering erhöhten Blutungsrate (53). Neuartige Medikamente, die in der anfälligsten Peri-PCI-Phase eine schnelle und profunde Thrombozytenhemmung hervorrufen und aufrechterhalten, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen, werden nach wie vor gesucht. Revacept ist eine neue Substanz, die diese Eigenschaften aufzuweisen scheint, da sie die lokale Blutplättchenaggregation am Ort der Plaque- oder Läsionsruptur verhindert, ohne die systemische Hämostase signifikant zu beeinflussen. Die hierbei verwendete Substanz Revacept ist ein dimeres FC-Fusionsprotein bestehend aus einem IgG-Anteil, einer Verbindungsregion und der extrazellulären Domäne des humanen Glykoprotein-VI Plättchenrezeptors und wiegt als Dimer ca. 160 kDa (Wirkmechanismus Abbildung 8). Kollagen und

Fibronectin sind Komponenten der extrazellulären Matrix und unter normalen Bedingungen durch die intakte Gefäßwand vom Blutstrom abgegrenzt. Bei Gefäßverletzungen wie der Plaqueruptur, aber auch bei stabilen atherosklerotischen Läsionen werden diese Komponenten in unterschiedlichem Maße exponiert. Revacept bindet an die Liganden Kollagen und Fibronectin und verhindert konsekutiv die Aggregation und Aktivierung zirkulierender Thrombozyten, sowie die Ausschüttung prokoagulatorischer Signale. Anstatt selektiv die Interaktion von Kollagen und Glykoprotein VI zu inhibieren affektieren Substanzen wie ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Tirofiban und Abciximab die systemische Hämostase und erhöhen so auch das systemische Blutungsrisiko. Anders als die etablierten potenten P2Y12-Inhibitoren zielt Revacept also nicht auf eine globale Suppression der Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten ab, sondern soll verhindern, dass sich ein Thrombus spezifisch im Bereich einer Plaqueruptur formiert (Abbildung 8). Somit würde das systemische Blutungsrisiko unter einer derartigen Therapie auch nicht affektiert sein.

## Abbildung 8. Revacept Wirkmechanismus



**Legende zu Abbildung 8.** ADP = Adenosindiphosphat. ATP = Adenosinriphosphat. GP = Glykoprotein. PDGF = Platelet Derived Growth Factor. TxA2 = Thromboxan A2

Experimentell konnte von Massberg et al. bereits 2004 gezeigt und 2013 von Ungerer et al. bestätigt werden, dass Revacept die Plättchenadhäsion und –aggregation verhindert (26,54). Ebenfalls 2013 konnten Goebel et al. zeigen, dass eine Infusion von Revacept in einem experimentell induziertem Schlaganfall-Model in Mäusen das Schlaganfallvolumen und das Outcome verbessern konnten (55). Schönberger et al beschrieben 2012 einen positiven Effekt von Revacept auf die Myokardinfarktgröße und Erhaltung der Pumpfunktion (56). Revacept scheint dabei nicht das systemische Blutungsrisiko zu erhöhen, auch nicht bei kombinierter antithrombotischer Therapie. In der Revacept Phase-I-Studie wurde zunächst die Pharmakokinetik

der Substanz und klinische Parameter der generellen Hämostase bzw. Koagulation an 30 Freiwilligen untersucht (57). Dabei wurden Revacept-Dosen zwischen 10 und 160 mg titriert. Es haben sich hierbei keine Substanz-bezogenen Nebenwirkungen gezeigt und es wurden keine Revacept-Antikörper gefunden. Zudem zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen Dosis und maximaler Revacept Konzentration bzw. dessen AUC (Area Under the Curve). Auch hinsichtlich aPTT, Blutungszeit in Sekunden, INR und Thrombozytenzahl, jeweils vor und nach der Revacept Infusion, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Dosen (Ohrläppchen-Inzision nach der Duke-Methode). Revacept zeigte auch positive pharmakodynamische Eigenschaften in seriellen Messungen der Kollagen-induzierten maximalen Aggregation. Die Messwerte zeigten sich klar zeit- und dosisabhängig, wohingegen in weiteren Messungen der TRAP- und ADP-induzierten Plättchenaggregation kein Effekt gesehen werden konnte.

Derzeit randomisiert eine Revacept Phase-II-Studie im Setting der symptomatischen Karotisstenose 150 Patienten. Die Studie hat ein doppelblindes, 2:1 randomisiertes, Placebo-kontrolliertes Design und ist statistisch als Überlegenheitsanalyse angelegt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01645306). Primäres Wirksamkeitsziel in dieser Studie ist, ob die Inzidenz von mikroembolischen Signalen im transkranialen Doppler durch Revacept reduziert werden kann.

## 4.2.2 Die ISAR-PLASTER Studie

### 4.2.2.1 Hintergrund

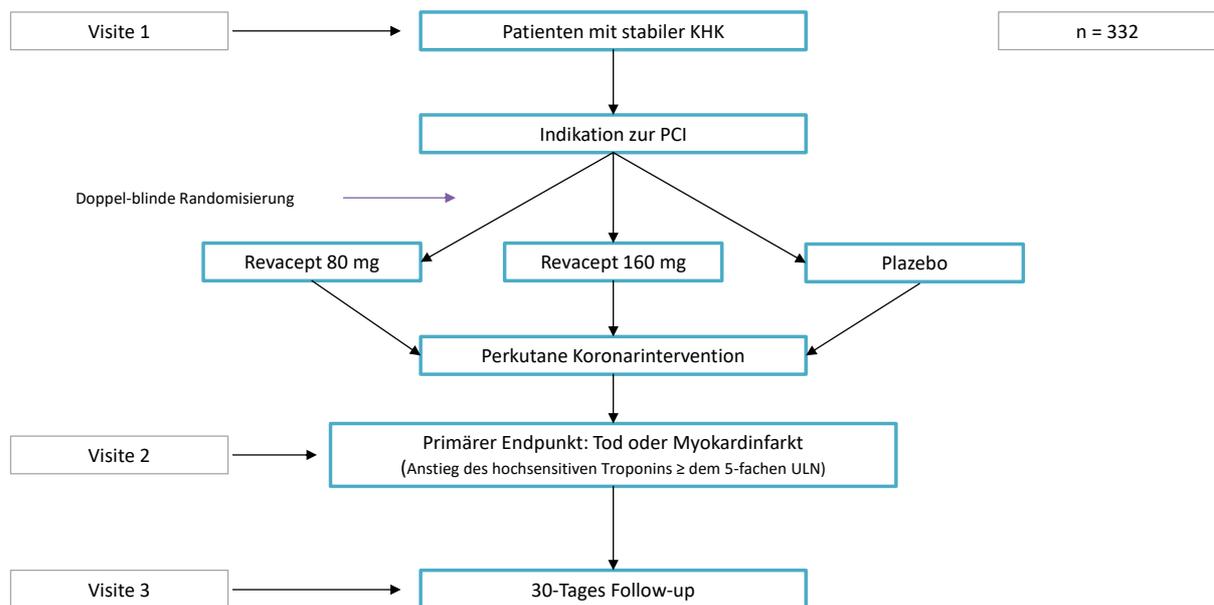
Klinisch geprüfte Medikamente, die eine schnelle und starke Thrombozytenhemmung ermöglichen, ohne gleichzeitig das Blutungsrisiko zu erhöhen, existieren derzeit nicht. Alle bislang verwendeten Substanzen erhöhen das systemische Blutungsrisiko, da global die Thrombozytenaggregation gehemmt wird. Revacept, eine neuartige antithrombozytäre Substanz wirkt hingegen lokal, am Ort der Plaqueruptur, um dort die überschießende Aggregation von Blutplättchen zu verhindern. Ziel dieser Studie war es, die bislang zu dieser Substanz erhaltenen experimentellen und Phase I Ergebnisse im klinischen Kontext zu überprüfen und sich der klinisch sinnvollsten Dosierung zu nähern.

### 4.2.2.2 Ergebnisse

Seit November 2017 wurde am Klinikum Großhadern der LMU die randomisierte doppelblinde Phase II Studie zu Revacept im Kontext des chronischen Koronarsyndroms durchgeführt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03312855)(58). Insgesamt 332 Patienten mit angiografischer Indikation zur PCI wurden auf drei Arme randomisiert: Revacept in 80 mg Dosis, Revacept in 160 mg Dosis und Placebo (Abbildung 9). Bei Visite 1 wurden Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, sowie die Baseline-Daten erhoben. Visite 2 erfolgte ca. 48 Stunden nach Koronarintervention und beinhaltete die Erhebung des primären Endpunkts bestehend aus Tod oder Myokardverletzung. Visite 3 fand 30 Tage nach Koronarintervention am jeweiligen Studienzentrum statt und

diente der Erhebung möglicher Nebenwirkungen bzw. unerwünschter Wirkungen.

### Abbildung 9. Studiendesign der Revacept Studie



**Legende zu Abbildung 9** . KHK = Koronare Herzerkrankung. PCI = Perkutane Koronarintervention. ULN = Upper Limit of Normal.

Sekundäre Endpunkte nach 30 Tagen waren: Gesamtmortalität, Myokardinfarktrate, PCI-bezogene Myokardinfarkte, definitive Stentthrombosen, dringliche Re-PCI oder Bypass-Operation, Schlaganfall, die Troponin T Spitzenwerte, sowie BARC-Blutungen  $\geq 2$  als Sicherheitsendpunkt (jede Hb-relevante Blutung mit Hb-Abfall  $>3$  g/dl). Weitere Details zur ISAR-PLASTER-Studie wurden in einer Publikation zu Design und Rationale zusammengefasst (58).

Zwischen dem 20. November 2017 und dem 27. Februar 2020 wurden 334 Patienten erfolgreich randomisiert und bildeten die Intention-to-Treat-Population. Dreiundneunzig Patienten wurden der Placebogruppe zugeordnet, 121 Patienten der Gruppe, die Revacept in einer Dosis von 80 mg erhielt und 120 Patienten der Gruppe, die Revacept in einer Dosis von 160 mg erhielt (59).

**Tabelle 8. Baseline-Charakteristika**

	<b>Revacept 160 mg (n = 120)</b>	<b>Revacept 80 mg (n = 121)</b>	<b>Placebo (n = 93)</b>
Alter, Jahre	67.3 [61.5; 75.5]	67.4 [60.4; 75.1]	67.8 [60.8; 74.8]
Frauen	38 (31.7)	24 (19.8)	19 (20.4)
Gewicht, kg	82.0 [70.8; 92.0]	82.0 [74.0; 94.0]	82.0 [73.0; 91.0]
Kaukasier	116 (96.7)	121 (100)	93 (100)
Diabetes mellitus	32 (26.7)	35 (28.9)	22 (23.7)
Aktiver Raucher	24 (20.0)	20 (16.5)	23 (24.7)
Arterielle Hypertonie	160 (88.3)	103 (85.1)	87 (93.5)
Hyperlipidämie	110 (91.7)	108 (89.3)	80 (86.0)
Stattgehabter Myokardinfarkt	21 (17.5)	27 (22.3)	26 (28.0)
Stattgehabte PCI	60 (50.0)	71 (58.7)	57 (61.3)
Stattgehabte CABG	10 (8.3)	11 (9.1)	6 (6.5)
Stattgehabter Schlaganfall	2 (1.7)	3 (2.5)	3 (3.2)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	11 (9.2)	8 (6.6)	7 (7.5)
COPD	8 (6.7)	4 (3.3)	5 (5.4)
Chronische Niereninsuffizienz	14 (11.7)	12 (9.9)	5 (5.4)
Familiäre Belastung KHK	53 (44.2)	52/119 (43.7)	36/92 (39.1)
Hochsensitives Troponin T - ng/L	0.011 [0.009; 0.013]	0.011 [0.008; 0.013]	0.010 [0.007; 0.013]
Kreatinin - mg/dL	1.0 [0.9; 1.1]	1.0 [0.8; 1.1]	0.9 [0.8; 1.1]
<b>Zugangsweg</b>			
Femoral	57 (47.5)	67 (55.4)	40 (43.0)
Radial	62 (51.7)	54 (44.6)	52 (55.9)
Brachial	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
<b>Anzahl erkrankter Koronargefäße</b>			
Ein Gefäß	19 (15.8)	23 (19.0)	15 (16.1)
Zwei Gefäße	41 (34.2)	36 (29.8)	28 (30.1)
Drei Gefäße	60 (50.0)	62 (51.2)	50 (53.8)
Verschlussystem	39 (32.5)	48 (39.7)	26 (28.0)

**Legende zu Tabelle 8:** Die Daten werden als absolute Zahlen (Prozentsätze) oder Median angezeigt [25. ; 75. Perzentile]. Zu Studienbeginn gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der klinischen und angiographischen Eigenschaften. CABG = Koronararterielle Bypassversorgung; CAD = koronare Herzkrankheit; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; PCI = perkutane Koronarintervention.

Die klinischen Charakteristika, der Zugangsweg und die Verwendung von vaskulären Verschlusssystemen waren in den drei Gruppen ähnlich (Tabelle 8), ebenso wie die angiographischen und interventionellen Merkmale sowie die Begleitmedikation (59).

Nach 48 Stunden trat der kombinierte primäre Endpunkt bei 24,3% der Patienten in der gesamten Kohorte ohne signifikante Unterschiede zwischen der Revacept- und der Placebo-Gruppe auf (29/120 = 24,4% Patienten der Revacept 160 mg-Gruppe, 30/121 = 25,0% Patienten der Revacept 80 mg-Gruppe und 21/93 = 23,3% der Patienten in der Placebo-Gruppe;  $P = 0,98$ ). Da nur ein Patient starb, bestand dieser Endpunkt überwiegend aus der Myokardverletzungskomponente. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $P = 0,37$ ) in der Inzidenz des primären Endpunkts zwischen Patienten mit (23,7%) und Patienten ohne Clopidogrel-Loading vor PCI (28,8%). Der mediane (IQR) Peak des hsTnT betrug nach den ersten 48 Stunden 31,5 (18,0;66,8) ng/l und 28,0 (16,0;65,0) ng/l in der Revacept 80- und 160 mg-Gruppe gegenüber 32,0 (20,8;62,3) ng/l in der Placebo-Gruppe ( $P = 0,44$ ). Nur 4 Patienten (2 Patienten in der Revacept 160 mg-Gruppe und einer in der Revacept 80 mg- bzw. Placebo-Gruppe zeigten eine Erhöhung des hsTnT um das  $\geq 70$ -fache der oberen Grenze des Normalen innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung.

Die kombinierte Inzidenz aller Todesfälle, Myokardinfarkte, Schlaganfälle oder dringender Revaskularisierungen innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung betrug 2,5% in der gesamten Kohorte ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (2,5% und 3,3% bei Patienten, die Revacept 80 bzw. 160 mg zugeteilt wurden gegenüber 2,2% bei Patienten, die Placebo erhielten;  $P = 0,91$ ; Tabelle 9). Die Verteilung der einzelnen ischämischen Endpunkte auf die 3

Behandlungsgruppen ist ebenfalls in Tabelle 9 gezeigt. In der Revacept 80 mg-Gruppe verstarb ein Patient, bei dem sowohl die rechte als auch die Zirkumflex-Koronararterie während des Indexverfahrens behandelt wurden, am 9. Tag post-PCI aufgrund eines inferioren Myokardinfarkts.

**Tabelle 9. Ischämische Endpunkte innerhalb von 30 Tagen**

	<b>Revacept 160 mg</b> <b>(n = 120)</b>	<b>Revacept 80 mg</b> <b>(n = 121)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 93)</b>	<b>P Wert</b>
Tod jeglicher Ursache	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	
Myokardinfarkt	3 (2.5)	3 (2.5)	2 (2.1)	
Typ 3	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	
Typ 4a	3 (100.0)	1 (33.3)	2 (100.0)	
Typ 5	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	
Definitive Stentthrombose	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	
Dringliche Koronarrevaskularisation	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	
Schlaganfall	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)	3 (2.5)	4 (3.3)	2 (2.2)	0.910

**Legende zu Tabelle 9:** Die Daten werden als absolute Zahlen (Prozentsätze) angezeigt.

Die Inzidenz des sekundären Sicherheitsendpunkts im Sinne von BARC Typ 2 bis 5 Blutungen unterschied sich geringfügig zwischen den Gruppen in der modifizierten Intention-to-Treat-Population: Sie betrug 5,0% (6 Patienten) in der Revacept 160 mg-Gruppe, 5,9% (7 Patienten) in der Revacept 80 mg-Gruppe und 8,6% (8 Patienten) in der Placebo-Gruppe;  $P = 0,36$ , wobei alle Ereignisse während der ersten 2 Tage nach der Randomisierung erfasst wurden. Tabelle 10 fasst alle relevanten Blutungen über die Studiengruppen hinweg zusammen und zeigt, dass die meisten dieser Ereignisse BARC Typ 2 Blutungen waren. Nicht behandlungs- oder abklärungsbedürftige BARC-Typ-1-Blutungen wurden bei 15 der 120 Patienten (12,5%) in der Revacept 160 mg-Gruppe, in 13 der 119 Patienten (10,9%) der Revacept 80 mg-Gruppe und in 5 der 93 Patienten (5,4%) in der Placebo-Gruppe beobachtet ( $P = 0,09$ ).

**Tabelle 10. Blutungskomplikationen innerhalb von 30 Tagen**

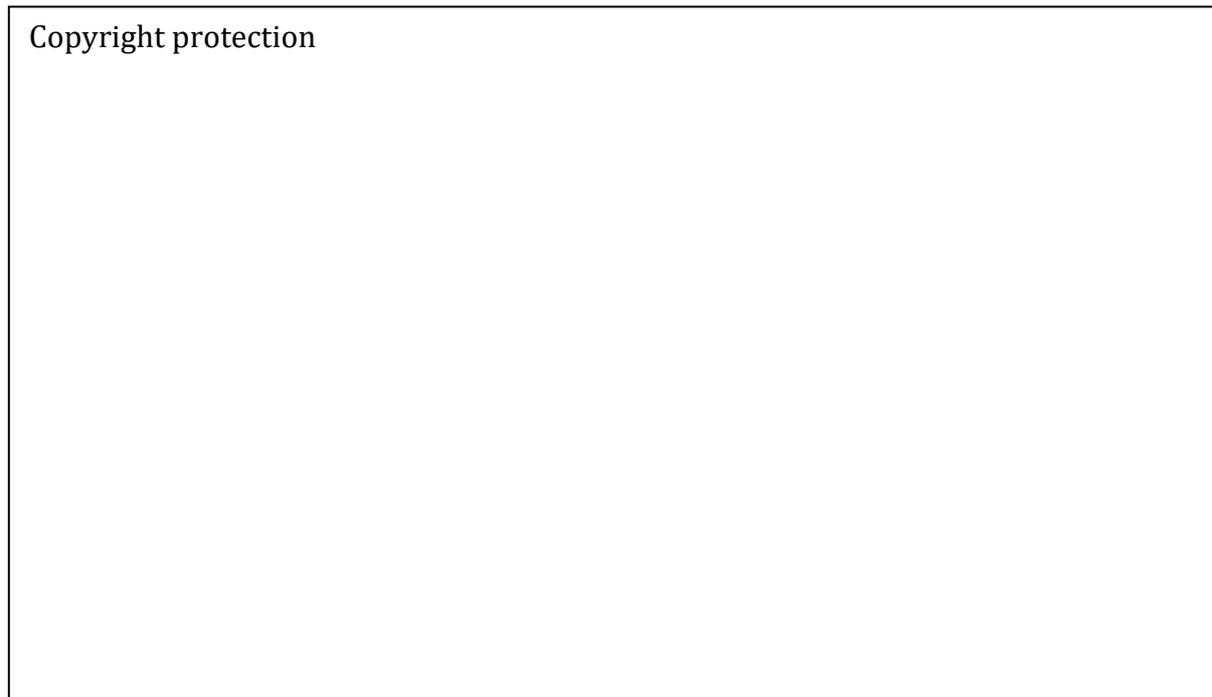
	<b>Revacept 160 mg</b> <b>(n = 120)</b>	<b>Revacept 80 mg</b> <b>(n = 119)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 93)</b>	<b>P Wert</b>
BARC Typ 2-5	6 (5.0)	7 (5.9)	8 (8.6)	0.362
BARC Typ 2	5 (4.2)	5 (4.2)	7 (7.5)	
BARC Typ 3a	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.1)	
BARC Typ 3b	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	
BARC Typ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
BARC Typ 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

**Legende zu Tabelle 10:** Die Daten werden als absolute Zahlen (Prozentsätze) angezeigt. BARC = Bleeding Academic Research Consortium.

Die hohe Revacept-Dosis war mit einer signifikanten Verringerung der Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregation verbunden, Median (Interquartilbereich) 26,5 (0,5;62,2) AU x min in der Revacept 160 mg-Gruppe, 43,5 (22,8;99,5) AU x min in der Revacept 80 mg Gruppe und 41,0 (31,2;101,0) AU x min in der Placebogruppe (P = 0,02, Diagramm 6, linkes Feld) Eine verstärkte Thrombozytenhemmung durch Revacept war spezifisch für die Kollagen-GPVI-Achse, da keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in der ADP-induzierten Blutplättchenaggregation beobachtet wurden (P = 0,11; Diagramm 6, rechtes Feld).

Hinsichtlich der erfassten EKG-Parametern bestanden nach 48 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, mit Ausnahme einer geringfügigen, aber signifikanten Verlängerung des QTc-Intervalls in den Revacept-Gruppen (P = 0,03).

## Diagramm 6.



**Legende zu Diagramm 8.** Box-Plot-Diagramm zur Inhibition der (A) Kollagen-induzierten Plättchenaggregation und (B) ADP-induzierten Plättchenaggregation. Gezeigt werden Median und 25igste, 75igste Perzentilen.

### 4.2.2.3 Schlussfolgerungen

Die wichtigsten Ergebnisse der randomisierten Phase 2 ISAR-PLASTER-Studie sind:

(1) In Bezug auf den kombinierten primären Endpunkt (Tod, Myokardverletzung) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Revacept- und der Placebo-Gruppe sowie zwischen beiden Revacept-Gruppen beobachtet.

(2) Der sekundäre Schlüsselendpunkt BARC-Blutungen  $\geq$  Grad 2 zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Revacept- und der Placebo-Gruppe sowie zwischen beiden Revacept-Gruppen.

(3) Revacept in einer Dosis von 160 mg zeigte eine verstärkte Hemmung der Kollagen-induzierten Blutplättchenaggregation ( $p = 0,018$ ), während die ADP-

induzierte Blutplättchenaggregation durch beide Revacept-Dosen nicht beeinflusst wurde.

(4) Sekundäre Endpunkterfassungen ergaben keine wesentlichen Unterschiede zwischen Behandlungs- und Placebogruppen hinsichtlich Gesamtmortalität, MACE, Myokardinfarkt Typ 4a, definitiver Stentthrombose, Schlaganfall und dringender Koronarrevaskularisation. Niedrige Ereignisraten müssen bei der Interpretation bedacht werden. Diese neuartige antithrombotische Therapie sollte in klinischen Szenarien mit einem antizipiert hohen ischämischen Risiko weiter untersucht werden.

## 5. Zusammenfassung

Patienten mit Koronarläsionen benötigen eine effektive und sichere peri- und postinterventionelle Thrombozytenaggregationshemmung, die aus Acetylsalicylsäure plus einem P2Y<sub>12</sub>-Hemmer besteht. Diese Substanzen werden hauptsächlich zur Prävention ischämischer Ereignisse wie z.B. akuten Stentthrombosen oder Myokardinfarkten appliziert, gehen aber aufgrund ihrer systemischen Wirkung bekanntermaßen mit einer erhöhten Blutungsrate im ersten Jahr nach Stentimplantation einher. Die TROPICAL-ACS Studie, die das Konzept einer PFT-gesteuerten Deeskalation getestet hat und deren Ergebnisse und daraus abgeleitete Therapieempfehlungen in internationale Leitlinien integriert wurden, widmete sich in o.g. Zusammenhang den Hochrisikopatienten, die im Rahmen eines ACS mit einer PCI versorgt wurden. Sowohl die Ergebnisse der Originalpublikation als auch Subgruppenanalysen an Diabetikern, Rauchern und Frauen haben gezeigt, dass das Konzept der PFT-

gesteuerten Deeskalation auch in diesen Hochrisikokollektiven sicher und effektiv zu sein scheint. Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft (Analyse deutlich underpowered aufgrund Subgruppenanalyse und geringer Patientenzahl bei gleichzeitig höchstem Risiko für ischämische Ereignisse) zu Insulin-abhängigen Diabetikern sollte die Strategie der PFT-gesteuerten Deeskalation der Plättchen-hemmenden Therapie in diesem Kollektiv vorerst restriktiv eingesetzt werden. In einer Analyse der zirkadianen Plättchenreaktivität unter Clopidogrel versus Prasugrel-Therapie konnte gezeigt werden, dass die Plättchenaggregationswerte bei Patienten, die mit dem potenten P2Y12-Rezeptorinhibitor Prasugrel behandelt wurden, zirkadian stabil sind, während bei ACS-Patienten in der Clopidogrel-Gruppe eine signifikante zirkadiane Variabilität der Thrombozytenreaktivität beobachtet wurde. Es bleibt weiterhin unklar, ob diese Variabilität tatsächlich zu klinischen messbaren Auswirkungen führt, insbesondere die variable Ansprechrate auf Clopidogrel könnte jedoch mit diesem Effekt interagieren.

Im Kontext der Niedrigrisikopatienten, die eine PCI im Rahmen eines chronischen Koronarsyndroms erhalten, konnte die Phase 2 ISAR-PLASTER Studie zeigen, dass die neuartige Substanz Revacept zum einen eine sehr gute Verträglichkeit aufweist, zum anderen in einer Dosis von 160 mg eine verstärkte Hemmung der Kollagen-induzierten Blutplättchenaggregation ( $p = 0,018$ ) induzierte, während die ADP-induzierte Blutplättchenaggregation durch beide Revacept-Dosen nicht beeinflusst wurde. In Bezug auf den kombinierten primären Endpunkt (Tod, Myokardverletzung) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Revacept- und der Placebo-Gruppe sowie zwischen beiden Revacept-Gruppen beobachtet, wobei die Verwendung eines

Surrogatparameters (Myokardverletzung in Form von Troponinwerten) als Endpunkt die Aussagekraft einschränkt und weitere Studien zu klinischen Endpunkten benötigt werden. In diesem Sinne bilden die Ergebnisse der Phase 2 ISAR-PLASTER Studie eine vielversprechende Grundlage für zukünftige klinische Projekte.

## 6. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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 pre-specified analysis from the randomised TROPICAL-ACS trial. *EuroIntervention* 2019;15:e513-e521.
3. 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;119:1527-1538.
4. Orban M, Trenk D, Geisler T et al. Smoking and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients: a substudy from the randomized TROPICAL-ACS trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:372-381.
5. 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;39:2749-2758.
6. Freynhofer MK, Hein-Rothweiler R, Haller PM et al. Diurnal Variability of On-Treatment Platelet Reactivity in Clopidogrel versus Prasugrel Treated Acute Coronary Syndrome Patients: A Pre-Specified TROPICAL-ACS Sub-Study. *Thromb Haemost* 2019;119:660-667.
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. 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.
  9. 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.
  10. Siller-Matula JM, Trenk D, Schror K et al. Response variability to P2Y12 receptor inhibitors: expectations and reality. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1111-28.
  11. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742-50.
  12. Geisler T, Langer H, Wydymus M et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2420-5.
  13. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008;29:992-1000.
  14. 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.
  15. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
  16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients

- with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
17. 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.
  18. Becker RC, Bassand JP, Budaj A et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933-44.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J* 2018;39:1100-1109.
  23. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation* 2017;136:1955-1975.

24. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011;123:798-813.
25. Navarese EP, Khan SU, Kolodziejczak M et al. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. *Circulation* 2020;142:150-160.
26. Ungerer M, Li Z, Baumgartner C et al. The GPVI-Fc fusion protein Revacept reduces thrombus formation and improves vascular dysfunction in atherosclerosis without any impact on bleeding times. *PLoS One* 2013;8:e71193.
27. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47.
28. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.
29. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5935/>.
30. Gargiulo G, Windecker S, da Costa BR et al. Short term versus long term dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stent in patients with or without diabetes: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ* 2016;355:i5483.
31. Simon DI, Schmaier AH. Sweet and sticky: diabetic platelets, enhanced reactivity, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1548-50.
32. 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.
33. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes

- mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.
34. Gurbel PA, Bliden KP, Logan DK et al. The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:505-12.
  35. Ueno M, Ferreiro JL, Desai B et al. Cigarette smoking is associated with a dose-response effect in clopidogrel-treated patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of a pharmacodynamic study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:293-300.
  36. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2312-7.
  37. Bliden KP, Dichiara J, Lawal L et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:531-3.
  38. Cornel JH, Ohman EM, Neely B et al. Impact of smoking status on platelet function and clinical outcomes with prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: Insights from the TRILOGY ACS trial. *Am Heart J* 2014;168:76-87 e1.
  39. Kim YG, Suh JW, Kang SH et al. Cigarette Smoking Does Not Enhance Clopidogrel Responsiveness After Adjusting VerifyNow P2Y12 Reaction Unit for the Influence of Hemoglobin Level. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1680-90.
  40. Hochholzer W, Trenk D, Mega JL et al. Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy. *Am Heart J* 2011;162:518-26 e5.

41. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017;38:1034-1043.
42. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-8.
43. Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-22.
44. Sibbing D, Gross L, Aradi D. Prevention of cardiovascular events with antiplatelet treatment: does time of intake matter for aspirin and ADP receptor blockers? *Thromb Haemost* 2016;115:3-6.
45. Mahmoud KD, Lennon RJ, Ting HH, Rihal CS, Holmes DR, Jr. Circadian variation in coronary stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:183-90.
46. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316:1514-8.
47. Kim ES, Carrigan TP, Menon V. Enrollment of women in National Heart, Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:672-3.
48. Lau ES, Braunwald E, Murphy SA et al. Potent P2Y12 Inhibitors in Men Versus Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1549-1559.
49. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am*

- Coll Cardiol 2009;54:1935-45.
50. Husted S, James SK, Bach RG et al. The efficacy of ticagrelor is maintained in women with acute coronary syndromes participating in the prospective, randomized, PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2014;35:1541-50.
  51. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:3124-9.
  52. Ahmed B, Piper WD, Malenka D et al. Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:423-9.
  53. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019.
  54. Massberg S, Konrad I, Bultmann A et al. Soluble glycoprotein VI dimer inhibits platelet adhesion and aggregation to the injured vessel wall in vivo. *FASEB J* 2004;18:397-9.
  55. Goebel S, Li Z, Vogelmann J et al. The GPVI-Fc fusion protein Revacept improves cerebral infarct volume and functional outcome in stroke. *PLoS One* 2013;8:e66960.
  56. Schonberger T, Ziegler M, Borst O et al. The dimeric platelet collagen receptor GPVI-Fc reduces platelet adhesion to activated endothelium and preserves myocardial function after transient ischemia in mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;303:C757-66.
  57. Ungerer M, Rosport K, Bultmann A et al. Novel antiplatelet drug revacept

(Dimeric Glycoprotein VI-Fc) specifically and efficiently inhibited collagen-induced platelet aggregation without affecting general hemostasis in humans. *Circulation* 2011;123:1891-9.

58. Schupke S, Hein-Rothweiler R, Mayer K et al. Revacept, a Novel Inhibitor of Platelet Adhesion, in Patients Undergoing Elective PCI-Design and Rationale of the Randomized ISAR-PLASTER Trial. *Thromb Haemost* 2019;119:1539-1545.
59. Mayer K, Hein-Rothweiler R, Schüpke S et al. Efficacy and Safety of Revacept, a Novel Lesion-Directed Competitive Antagonist to Platelet Glycoprotein VI, in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease – the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled ISAR-PLASTER Phase 2 Trial. *JAMA Cardiol* 2021.

## 7. Lebenslauf

Zensiert

## 8. Verzeichnis eigener Publikationen

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

---

1. **Hein R**, Wunderlich N, Robertson G, Wilson N, Sievert H. Catheter closure of paravalvular leak. *EuroIntervention*. 2006:318-25. (IF 3.993)
2. **Hein R**, Abdel-Wahab M, Sievert H, Kuck KH, Voehringer M, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Senges J, Zahn R, Mudra H; German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry Investigators. Outcome of patients after emergency conversion from transcatheter aortic valve implantation to surgery. *EuroIntervention*. 2013:446-51. (IF 3.993)
3. **Hein-Rothweiler R**, Jochheim D, Rizas K, Egger A, Theiss H, Bauer A, Massberg S, Mehilli J. Aortic annulus to left coronary distance as a predictor for persistent left bundle branch block after TAVI. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017:E162-E168. (IF 2.044)
4. Freynhofer MK, **Hein-Rothweiler R\***, Haller PM, Aradi D, Dézsi DA, Gross L, Orban M, Trenk D, Geisler T, Huczek Z, Toth-Gayor GG, Massberg S, Huber K, Sibbing D. Diurnal Variability of On-Treatment Platelet Reactivity in Clopidogrel versus Prasugrel Treated Acute Coronary Syndrome Patients: A Pre-Specified TROPICAL-ACS Sub-Study. *Thromb Haemost*. 2019:660-667. (IF 4.379)
5. **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; Collaborators. 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. pii: EIJ-D-18-01077. (IF 3.993)

6. Schüpke S, **Hein-Rothweiler R\***, Mayer K, Janisch M, Sibbing D, Ndrepepa G, Hilz R, Laugwitz KL, Bernlochner I, Gschwendtner S, Kupka D, Gori T, Zeiher AM, Schunkert H, Massberg S, Kastrati A; ISAR-PLASTER-Trial Investigators. Revacept, a Novel Inhibitor of Platelet Adhesion, in Patients Undergoing Elective PCI-Design and Rationale of the Randomized ISAR-PLASTER Trial. *Thromb Haemost*. 2019 Sep;119(9):1539-1545. doi: 10.1055/s-0039-1692423. Epub 2019 Jun 21. (IF 4.379)
7. Orban M, Trenk D, Geisler T, Rieber J, Hadamitzky M, Gross L, Orban M, Kupka D, Baylacher M, Müller S, Huber K, Koltowski L, Huczek Z, Heyn J, Jacobshagen C, Aradi D, Massberg S, Sibbing D, **Hein R**; TROPICAL-ACS Investigators. Smoking and Outcomes Following Guided De-escalation of Antiplatelet Treatment in Acute Coronary Syndrome Patients: A Substudy from the Randomized TROPICAL-ACS Trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019 Dec 19. pii: pvz084. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz084. [Epub ahead of print]. (IF 6.696)
8. Mayer K, **Hein-Rothweiler R\***, Schüpke S, Janisch M, Bernlochner I, Ndrepepa G, Sibbing D, Gori T, Borst O, Holdenrieder S, Kupka D, Petzold T, Bradaric C, Okrojek R, Leistner DM, Trippel TD, Münzel T, Landmesser U, Pieske B, Zeiher AM, Gawaz MP, Hapfelmeier A, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Massberg S. Efficacy and Safety of Revacept, a Novel Lesion-Directed Competitive Antagonist to Platelet Glycoprotein VI, in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease – the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled ISAR-PLASTER Phase 2 Trial. *JAMA Cardiol* 2021 accepted for publication. (IF 12.794)

\*geteilte Erstautorschaft

## Originalarbeiten als Koautor

1. Shapira Y, Hirsch R, Kornowski R, Hasdai D, Assali A, Vaturi M, Sievert H, **Hein R**, Battler A, Sagie A. Percutaneous closure of perivalvular leaks with Amplatzer occluders: feasibility, safety, and shortterm results. *J Heart Valve Dis.* 2007:305-13. (IF 0.549)
2. Spes CH, Schwende A, Beier F, Hug M, **Hein R**, Strohm H, Büchele W, Haufe MC, Mudra H. Short- and long-term outcome after carotid artery stenting with neuroprotection: single-center experience within a prospective registry. *Clin Res Cardiol.* 2007:812-21. (IF 5.268)
3. Taaffe M, Fischer E, Baranowski A, Majunke N, Heinisch C, Leetz M, **Hein R**, Bayard Y, Büscheck F, Reschke M, Hoffmann I, Wunderlich N, Wilson N, Sievert H. Comparison of three patent foramen ovale closure devices in a randomized trial (Amplatzer versus CardioSEAL-STARflex versus Helex occluder). *Am J Cardiol.* 2008:1353-8. (IF 2.570)
4. Staubach S, **Hein-Rothweiler R**, Hochadel M, Segerer M, Zahn R, Jung J, Riess G, Seggewiss H, Schneider A, Fürste T, Gottkehasch C, Mudra H. The role of endovascular expertise in carotid artery stenting: results from the ALKK-CAS-Registry in 5,535 patients. *Clin Res Cardiol.* 2012:929-37. (IF 5.268)
5. Eggebrecht H, Mehta RH, Haude M, Sack S, Mudra H, **Hein R**, Brachmann J, Gerckens U, Kuck KH, Zahn R, Sechtem U, Richardt G, Schneider S, Senges J. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) by centres with and without an on-site cardiac surgery programme: preliminary experience from the German TAVI registry. *EuroIntervention.* 2014:602-8. (IF 3.993)
6. Staubach S, **Hein-Rothweiler R**, Hochadel M, Segerer M, Zahn R, Jung J, Riess G, Seggewiss H, Schneider A, Fürste T, Gottkehasch C, Mudra H. Predictors of minor versus major stroke during carotid artery stenting: results from the carotid artery

- stenting (CAS) registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Clin Res Cardiol.* 2014;345-51. (IF 5.268)
7. Mudra H, Staubach S, **Hein-Rothweiler R**, Segerer M, Strohm H, Weber H, Ledwoch J. Long-Term Outcomes of Carotid Artery Stenting in Clinical Practice. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016. pii: e003940. (IF 5.493)
  8. Lüsebrink E, Stremmel C, Stark K, Petzold T, **Hein-Rothweiler R**, Scherer C, Schüttler D, Massberg S, Orban M. Percutaneous Decannulation Instead of Surgical Removal for Weaning After Venoaerterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Crossed Perclose ProGlide Closure Device Technique Using a Hemostasis Valve Y Connector. *Crit Care Explor.* 2019 Jun 26;1(6):e0018. doi: 10.1097/CCE.0000000000000018. eCollection 2019 Jun.
  9. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flügel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Möllmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schühlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tölg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019 Oct 17;381(16):1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973. Epub 2019 Sep 1. (IF 74.699)
  10. Orban M, Ulrich S, Dischl D, von Samson-Himmelstjerna P, Schramm R, Tippmann K, **Hein-Rothweiler R**, Strüven A, Lehner A, Braun D, Hausleiter J, Jakob A, Fischer M, Hagl C, Haas N, Massberg S, Mehilli J, Robert DP. Cardiac allograft vasculopathy: Differences of absolute and relative intimal hyperplasia in children versus adults in optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2020 Dec 11:S0167-5273(20)34273-X.

Übersichtsartikel

1. **Hein R**, Büscheck F, Fischer E, Leetz M, Bayard MT, Ostermayer S, Reschke M, Lang K, Römer A, Wilson N, Sievert H. Atrial and ventricular septal defects can safely be closed by percutaneous intervention. *J Interv Cardiol.* 2005:515-22. (IF 1.758)
2. **Hein R**, Wunderlich N, Wilson N, Sievert H. New concepts in transcatheter closure of paravalvular leaks. *Future Cardiol.* 2008:373-8. (IF 1.15)
3. **Hein R**, Bayard Y, Taaffe M, Büscheck F, Ostermayer S, Billinger K, Reschke M, Trepels T, Lissmann-Jensen H, Lang K, Römer A, Wilson N, Sievert H. Patent foramen ovale and left atrial appendage: new devices and methods for closure. *Pediatr Cardiol.* 2005:234-40. (IF 1.564)
4. **Hein-Rothweiler R**, Mudra H. [Current guidelines on carotid artery stenting. Critical evaluation]. *Herz.* 2013:714-9. (IF 1.033)

## Buchkapitel

1. **Hein R**, Wilson N, Sievert H (2007). Interventions for structural heart disease. In: Kipshidze NN, Fareed J, Moses JW, Serruys PW (eds). Textbook of Interventional Cardiovascular Pharmacology. Informa Healthcare, London, UK, p 593-602.
2. **Hein R**, Escaned J, Klauss V (2010). Assessment of stenosis severity with intracoronary pressure and thermodilution measurements. In: Escaned J, Serruys PW (eds). Coronary Stenosis: Imaging, Structure and Physiology. EUROPA EDITION, Toulouse, France, p 355-376.
3. **Hein R** (2011) Fälle 1.7, 1.8, 1.9, 3.9, 3.10, 3.16, 6.3, 6.4. In: Spes C, Klauss V (eds). Facharztprüfung Kardiologie: in Fällen, Fragen und Antworten. Elsevier, München, Germany, p 35-43, 43-48, 48-54, 136-141, 141-147, 168-174, 239-242, 242-247.
4. **Hein R**, Klauss V (2014). Invasive kardiale Ischämiediagnostik. In: Kücherer H (ed) Kardiale Ischämiediagnostik. UNI-MED SCIENCE, p 62-78.

## Sonstige Veröffentlichungen (Editorial)

1. Sibbing D, **Hein R**. Spontaneous Coronary Artery Dissection: A Less-Is-More Approach Is Justified. JACC Cardiovasc Interv. 2019;528-530. (IF 9.88)
2. **Hein R**, Verheugt FWA, Sibbing D. Risk Evaluation Tools for Prediction and Possible Guidance of DAPT: Is Scoring a Hit in East Asians Patients undergoing PCI? Thromb Haemost. 2019 Jul;119(7):1033-1035. doi: 10.1055/s-0039-1692169. Epub 2019 Jun 10. (IF 4.379)
3. Mehilli J, **Hein R**. Noninvasive Fractional Flow Reserve and the Heart Team Decision Process: A Shift in Paradigm or Nice to Have? Circ Cardiovasc Interv. 2019 Dec;12(12):e008689. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008689. Epub 2019 Dec 13. (IF 5.493)

## 9. Verzeichnis der Lehrveranstaltungen

Semester	Veranstaltungsnummer	Titel der Lehrveranstaltung
SS 2015	7M1292	Bedside Teaching Kardiovaskuläres System
WS 2015/2016	7M1292	Bedside Teaching Kardiovaskuläres System
WS 2015/2016	7M1294	PBL-Tutorials
SS 2016	7M1292	Bedside Teaching Kardiovaskuläres System
WS 2016/2017	7M1298	Kardiologische Funktionen - Echokardiografie
SS 2017	7M1292	Bedside Teaching Kardiovaskuläres System
SS 2017	7M1298	Kardiologische Funktionen - Echokardiografie
WS 2017/2018	7M1293	Seminar Kardiovaskuläres System
WS 2017/2018	7M1298	Kardiologische Funktionen - Herzkatheter
SS 2018	7M1298	Kardiologische Funktionen - Herzkatheter
WS 2018/2019	7M1291	Vorlesung Koronare Herzerkrankung
WS 2018/2019	7M1298	Kardiologische Funktionen - Herzkatheter
SS 2019	7M1291	Vorlesung Herzinsuffizienz und Pankarditis
WS 2019/2020		Prüfung M23, STEx-Prüfung
SS 2020	7M1293	Vorlesung Vitien, STEx-Prüfung
WS 2020/2021	7M1293	Vorlesung Vitien

## **10. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dirk Sibbing danke ich herzlich für die freundschaftliche Betreuung und die kontinuierliche Unterstützung der Forschungsprojekte im Rahmen der TROPICAL-ACS Studie, die einen maßgeblichen Anteil an der erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit hatte.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. Steffen Massberg, der mir die verantwortungsvolle Aufsicht und Durchführung der Phase 2 Studie zu Revacept am Klinikum der LMU anvertraut hat und somit für meine Einbindung in seine wertvolle wissenschaftliche Arbeit im Umfeld der Thrombozyten- und Thromboseforschung gesorgt hat.

Danken möchte ich insbesondere auch meiner Frau, meinen Eltern und meinen Kindern, die mich immer in allen Belangen unterstützten und entscheidenden Einfluss auf meine persönliche und berufliche Laufbahn genommen haben.