

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I – Kardiologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Der Einfluss des Patientenalters auf den klinischen Nutzen der frühen
kontrollierten Deeskalation der Thrombozytenaggregationshemmung bei
Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Rahmen der
TROPICAL-ACS Studie
(Testing RespOnsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet
treatment for Acute Coronary Syndromes trial)

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Sabine Deuschl

Aus Wasserburg am Inn

Jahr
2022

Mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Lisa Gross
Mitberichterstatter:	Univ. Prof. Dr. med. Andreas Schober PD Dr. med. Markus Engelmann
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. med. Dirk Sibbing
Dekan:	Prof Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	24.02.2022

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Die koronare Herzkrankheit	1
1.2 Das akute Koronarsyndrom.....	2
1.2.1 Einteilung und Grundlagen der Diagnostik.....	2
1.2.2 Grundlagen der Therapie.....	3
1.2.3 Interventionelle Therapie des akuten Koronarsyndroms	4
1.3 Pharmakologische Inhibition der Thrombozytenaggregation	5
1.3.1 Die Rolle der Thrombozyten im Rahmen der Thrombogenese	5
1.3.2 Die duale Thrombozytenaggregationshemmung nach akutem Koronarsyndrom	7
1.3.3. Die Deeskalation der P2Y ₁₂ -Inhibitoren	9
1.4 Das Alter als Risikofaktor bei akutem Koronarsyndrom und antithrombotischer Therapie	11
1.5 TROPICAL-ACS Studie	12
2. Fragestellung und Zielsetzung	14
3. Material und Methoden	15
3.1 Studiendesign und Studienaufbau	15
3.2 Patientenkollektiv und Randomisierung	16
3.3 Follow-Up Strategie und Plättchenfunktionstestung	18
3.4 Primäre und sekundäre Endpunkte.....	19
3.5 Impedanzaggregometrie mit dem Multiplate® Analyzer	21
3.6 Statistische Methoden	23
3.7 Beitrag und Aufgabenfeld der Autorin	24
4. Ergebnisse	25
4.1 Patientenkollektiv.....	25
4.2 Häufigkeit und Verteilung der Endpunkte.....	28

4.3 Weitere Analysen der altersabhängigen Effekte	34
5. Diskussion	38
5.1 Stellenwert der Studie.....	38
5.2 Limitationen	42
5.3 Schlussfolgerung.....	42
6. Zusammenfassung.....	44
7. Literaturverzeichnis.....	45
8. Anhang	57
Formblatt „Follow-Up“ zu den Zeitpunkten 30 Tage, 6 und 12 Monate nach Studieneinschluss	57
9. Danksagung.....	61
Eidesstattliche Versicherung	62

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Angina Pectoris
ARC	Academic Research Consortium
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin
AU	Arbitrary Units
AUC	Area under the Curve
AUC*min	Area under the Curve of Arbitrary Units
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare-Metal-Stent
CK-MB	Creatin-Kinase des Muscle-Brain Typs
CYPs	Cytochrom P 450 Isotypen
DAPT	Dual Antiplatelet Treatment / Duale Plättchenaggregationshemmung
DES	Drug-Eluting-Stent
DOAKS	Direkte orale Antikoagulantien
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HPR	High Platelet Reactivity
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
MEA	Multiple Electrode Aggregometry
mg	Milligramm
mm	Millimeter

mm/mV	Millimeter / Millivolt
NNT	Number needed to treat
No-HPR	No High Platelet Reactivity
µl	Mikroliter
paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutane Coronar-Intervention
PFT	Plättchenfunktionstestung
STEPP	Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot
TRITON-TIMI 38	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction
TF	Tissue Factor
TROPICAL-ACS	Testing RespOnsiveness to Platelet Inhibition on Chronic AntiplateLet treatment for Acute Coronary Syndromes trial
TxA₂	Thromboxan A ₂
U	Unit
vWF	von Willebrand Faktor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese und korrelierende Klinik der Koronaren Herzkrankheit	1
Abbildung 2: Schematische Übersicht über die Diagnostik eines ACS	2
Abbildung 3: Die Rolle der Thrombozyten bei der Thrombogenese	6
Abbildung 4: Metabolisierung von Clopidogrel.....	8
Abbildung 5: Metabolisierung von Prasugrel	9
Abbildung 6: Studienablauf	16
Abbildung 7: Multiplate® Analyzer der Firma Roche Diagnostics	21
Abbildung 8: Möglichkeiten des Nachweises verschiedener Aktivierungswege der Thrombozyten mit dem Multiplate® Analyzer der Firma Roche Diagnostics.....	22
Abbildung 9: Übersicht über das Ergebnis der Plättchenfunktionstestung im Rahmen des 14- Tage Follow-Ups	28
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven für primäre Endpunkte der Patienten ≤ 70 Jahre (A) und > 70 Jahre (B) in 12 Monaten	31
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für kombinierte ischämische Ereignisse der Patienten ≤ 70 Jahre (A) und > 70 Jahre (B) in 12 Monaten	32
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven für Blutungsereignisse BARC ≥2 der Patienten ≤ 70 Jahre (A) und > 70 Jahre (B) in 12 Monaten	33
Abbildung 13: Subpopulation treatment effect pattern plot (STEPP) für den Vergleich zwischen Kontroll- und Studiengruppe in Bezug auf das Patientenalter	34
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven für primäre Endpunkte der Patienten ≤ 57 Jahre (A) und > 57 Jahre (B) in 12 Monaten	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosisempfehlung der DAPT prä- und postinterventionell.....	5
Tabelle 2: Ausschlusskriterien Tropical-ACS Studie.....	17
Tabelle 3: BARC-Klassifikation von Blutungen.....	20
Tabelle 4 : Einteilung der Stentthrombosen nach ARC hinsichtlich des zeitlichen Auftretens	21
Tabelle 5: Einteilung der Stentthrombose nach ARC hinsichtlich klinischer Kriterien zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit.....	21
Tabelle 6: Basischarakteristika der Studienpopulation in Bezug auf die altersspezifischen Subgruppen	26
Tabelle 7: Charakteristika der erfolgten PCI in Bezug auf die altersspezifischen Subgruppen	27
Tabelle 8: Verteilung der Endpunkte der Patientengruppe ≤ 70 Jahren zum Zeitpunkt Follow- Up nach 12 Monaten.....	29
Tabelle 9: Verteilung der Endpunkte der Patientengruppe > 70 Jahren zum Zeitpunkt Follow- Up nach 12 Monaten.....	29
Tabelle 10: Zusammenfassung des Patientenoutcomes abhängig vom Patientenalter ≤ 57 Jahre und > 57 Jahre.....	35

1. Einleitung

1.1 Die koronare Herzkrankheit

Weltweit starben im Jahr 2017 circa 17,8 Millionen Menschen infolge einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und auch in Deutschland führt die KHK die Liste der häufigsten Todesursachen an [2-5]. Laut einer Untersuchung des Robert Koch-Institutes Berlin war im Jahr 2015 bei 3,7% der Frauen und 6,0% der Männer >18 Jahren eine KHK bekannt. Bei den ≥75-Jährigen lag die 12-Monats-Prävalenz bei 16,0% der Frauen und 24,1% der Männer [6]. Häufig sind arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie und eine KHK in der Familienanamnese mit dem Krankheitsbild assoziiert und zählen deshalb zu den wichtigsten Risikofaktoren [7-11]. Pathophysiologisch liegt der KHK eine atherosklerotisch bedingte Verringerung des Blutflusses der Vasa privata des Herzens zu Grunde [12], welche zu einer Hypoxie des umliegenden Gewebes führen kann. Ursächlich sind meist unter anderem Fetteinlagerungen, Makrophagen und Lymphozyten, die zur Plaquebildung und Wandverdickung und folglich zur Elastizitätsabnahme und Lumeneinengung der Koronararterien führen [13]. Wenn die Erkrankung symptomatisch wird, klagen die Patienten häufig über Dyspnoe, ein Engegefühl im Brustkorb bis hin zu massiven thorakalen, epigastrischen oder in den linken Arm ausstrahlenden Schmerzen [14-17]. Die Schwere der Symptome korreliert häufig mit dem pathologischen Befund, wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt ist [12]. Werden die Herzkranzgefäße plötzlich durch eine rupturierte Plaque verschlossen, kommt es zu einer Ischämie des Myokards und in der Klinik wird die Diagnose Akutes Koronarsyndrom (ACS) gestellt [12, 18].

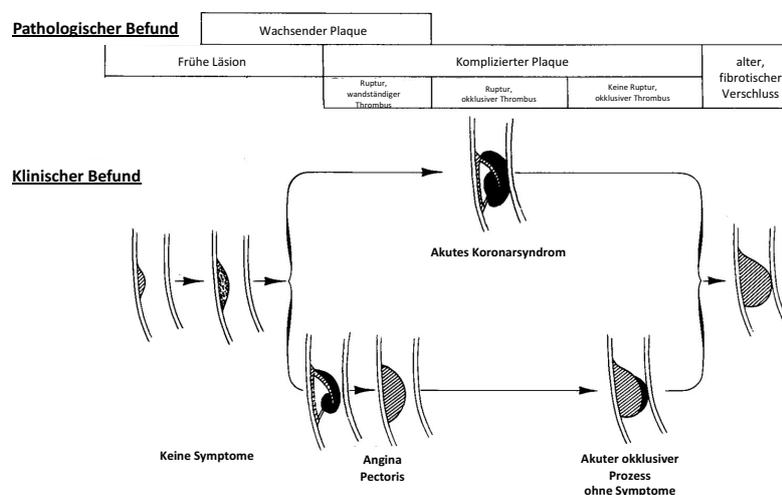


Abbildung 1: Pathogenese und korrelierende Klinik der Koronaren Herzkrankheit

modifiziert nach [12]

1.2 Das akute Koronarsyndrom

1.2.1 Einteilung und Grundlagen der Diagnostik

Zum Überbegriff des ACS zählen neben dem plötzlichen Herztod die instabile Angina Pectoris (AP), der Non-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und der ST-Hebungsinfarkt (STEMI) [13, 19]. Ausschlaggebende Charakteristika für die Einteilung sind das klinische Erscheinungsbild, Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) und der Anstieg des Myokardmarkers Troponin [20]. Abbildung 2 zeigt eine vereinfachte Übersicht über die häufigsten klinischen Symptome, wie retrosternaler Druck bis hin zu massiven ausstrahlenden Schmerzen in Zusammenhang mit den oben genannten Diagnosekriterien für die Einteilung des ACS [14].

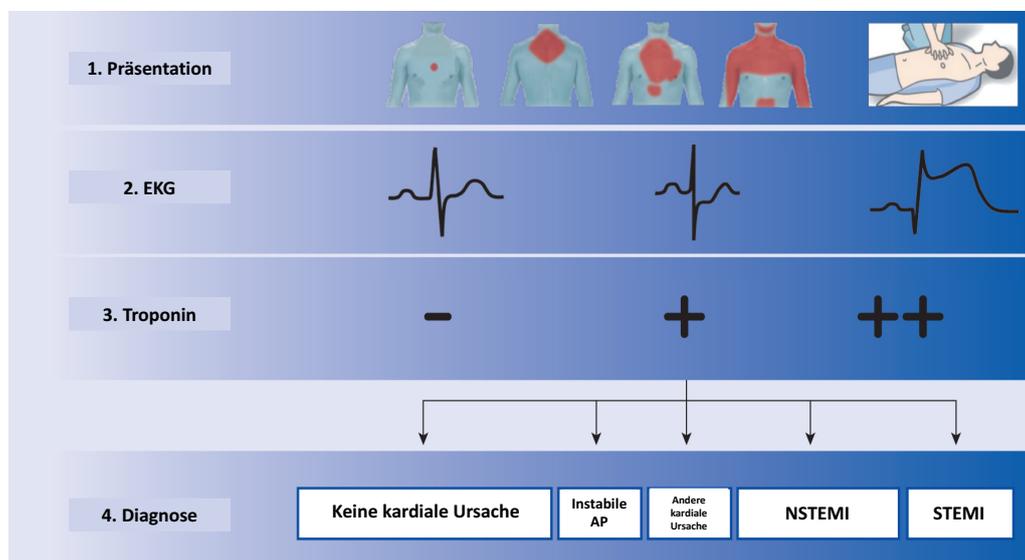


Abbildung 2: Schematische Übersicht über die Diagnostik eines ACS

modifiziert nach [14]

Im Gegensatz zur stabilen AP, welche meist in Stresssituationen oder unter schwerer körperlicher Belastung auftritt und spontan nach kurzer Zeit sistiert, treten bei der instabilen AP die kardialen Beschwerden typischerweise in Ruhe oder bereits bei geringer Belastung auf und dauern meist mehr als 20 Minuten an [14, 16, 17]. Ursächlich für die Symptome ist bei der instabilen AP eine reversible Myokardischämie ohne begleitende ST-Hebungen im EKG oder einen Anstieg der Myokardmarker durch eine Myokardnekrose [17]. Durch immer genauere Troponin-Messungen wird die Diagnose der instabilen AP immer seltener gestellt [21, 22]. Im Gegensatz dazu ist der Myokardinfarkt pathophysiologisch durch eine irreversible Myokardnekrose infolge der akuten Hypoxie charakterisiert [17]. Durch den

Gewebsuntergang im Myokard kommt es zu einem konsekutiven Anstieg der Myokardmarker, wobei Troponin I und T eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Creatin-Kinase des Muscle-Brain Typs (CK-MB) aufweisen [23-25]. Die Einteilung in ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Non-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) wird anhand von ST-Strecken-Veränderungen im Standard 12-Kanal-EKG getroffen [20, 23]. Als definierend für einen STEMI wird unter der Voraussetzung der Standardkalibrierung des EKGs von 10mm/mV (Millimeter/Millivolt) eine neu aufgetretene ST-Hebung von ≥ 1 mm (Millimeter) in allen Ableitungen außer V2 bis V3 gewertet [23]. In den Brustwandableitungen V2 bis V3 sind Hebungen ≥ 2 mm bei Männern mit einem Alter ≥ 40 Jahren, $\geq 2,5$ mm bei jüngeren männlichen Patienten und $\geq 1,5$ mm bei Frauen jeden Alters als Kriterium für die Unterteilung definiert [23]. Auch bei einem NSTEMI können Veränderungen im EKG, wie beispielsweise ST-Strecken-Senkungen vorliegen [23]. Das klinische Erscheinungsbild von Patienten mit einem STEMI oder NSTEMI kann von undifferenzierten Beschwerden über massive Schmerzen, Herzrhythmusstörungen bis hin zum kardiogenen Schock reichen [24, 25]. Die Unterscheidung von STEMI und NSTEMI ist im klinischen Alltag für die Entscheidung eines geeigneten Therapiekonzeptes und für das Outcome der Patienten von großer Bedeutung [17, 23].

1.2.2 Grundlagen der Therapie

Ziel der Therapie ist es, den Schaden im Myokard so gering wie möglich zu halten und eine rasche Reperfusion zu erreichen [17, 25]. Patienten mit einem STEMI sollten innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn einer Herzkatheter-Untersuchung mit der Möglichkeit zur perkutanen Koronar-Intervention (PCI) unterzogen werden [25]. Sofern kein medizinisches Zentrum mit Zugriff auf ein Herzkatheterlabor innerhalb der ersten 120 Minuten erreicht werden kann, sollte bei einem STEMI unverzüglich mit einer medikamentösen Fibrinolyse begonnen werden [25]. Der Patient sollte trotzdem zügig zur Koronarangiographie in ein Zentrum mit der Möglichkeit der PCI verlegt werden, da die interventionelle Therapie der Fibrinolyse hinsichtlich des Outcomes deutlich überlegen ist [25, 26]. Bei der instabilen AP und dem NSTEMI variiert der empfohlene Zeitraum für die Intervention zwischen 2 Stunden (h) bei Patienten mit sehr hohem Mortalität-Risiko bis 72h bei Patienten mit mäßigem Risiko [17]. Medikamentös ist nach aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (neben der Antikoagulation mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin in der Akutsituation) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS)

und einem potenten P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten wie zum Beispiel Prasugrel indiziert, wobei ASS lebenslang und das Thienopyridin in den ersten 12 Monaten nach dem Ereignis eingenommen werden sollte [15, 17, 25]. Zur Symptomkontrolle werden zudem häufig Nitrate und Betablocker verabreicht, sowie Opiate im Rahmen der Analgesie und Benzodiazepine zur Anxiolyse [17, 25]. Bei einer peripheren Sauerstoffsättigung < 90% ist zusätzlich die Gabe von Sauerstoff indiziert [25].

Nach einem ACS wird neben der Dualen Thrombozytenaggregationshemmung meist eine weiterführende Therapie zur Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren mit Statinen und Antihypertensiva, wie zum Beispiel Betablockern oder ACE-Hemmern empfohlen [17, 25].

1.2.3 Interventionelle Therapie des akuten Koronarsyndroms

Wie oben bereits erwähnt, ist die zeitnahe Identifizierung der relevanten Stenose und die Revaskularisierung mittels PCI eine entscheidende Komponente der Therapie des ACS [26]. Während der Intervention erfolgt in der Regel eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin, Enoxaparin oder Bivalirudin, sowie bei einigen Patienten die Gabe von GP IIb/IIIa Inhibitoren [25, 27, 28]. Zur Darstellung der Gefäße wird minimalinvasiv über einen arteriellen Zugang ein Katheter bis zu den Koronararterien vorgeschoben. Als Zugangswege eignen sich besonders die Arteria (A.) radialis und A. femoralis, wobei erstere aufgrund der geringeren Blutungskomplikationen bevorzugt werden sollte [29]. Wurde die Stenose mittels Röntgenkontrastmittel detektiert, kann sie anhand morphologischer Gesichtspunkte gemäß der AHA/ACC Klassifikation in die Typen A, B1, B2 und C eingeteilt werden [30]. Mithilfe dieser Einteilung ist es möglich, Erfolgsaussichten und Risiko bei einer Intervention abzuschätzen, wobei A mit einem niedrigen Risiko bei hohen Erfolgschancen und C mit einem hohen Risiko bei geringer Erfolgsaussicht verbunden ist [30, 31]. Die Revaskularisierung erfolgt in der Regel zuerst durch Ballon-Angioplastie [28]. Anschließend folgt meist die Implantation eines Stents [15]. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass das Implantieren von Stents im Gegensatz zur alleinigen Ballon-Angioplastie zwar die Mortalität nicht signifikant beeinflusst, aber die Restenoserate und das Risiko für einen Reinfarkt gesenkt werden können [32, 33]. Aktuell werden vor allem Drug-Eluting-Stents (DES) verwendet, da sie im Vergleich zu Bare-Metal-Stents (BMS) das Outcome der Patienten durch geringere Restenoseraten und weniger Stentthrombosen verbessern [34, 35]. Während es sich bei der ersten Generation der DES um mit Kunststoff und Sirolimus oder Paclitaxel beschichteten Edelstahl handelte, konnten bei

der neuesten Generation der DES durch eine verbesserte Biokompatibilität des Polymers und einer Verwendung der Sirolimus-Analoga Zotarolimus oder Everolimus bessere Ergebnisse hinsichtlich der Restenoserate und Stentthrombosen, sowie eine geringere Stentdicke erreicht werden [15, 34, 36-40]. Als Grundgerüst der neueren DES kommen neben Edelstahl auch verchromtes Platin und verchromter Kobalt, wie auch vor allem im Rahmen klinischer Studien bioresorbierbare Materialien zum Einsatz [41-44]. Wie bereits mehrfach erwähnt, sind Restenosen, Stentthrombosen und ein erneutes Infarktgeschehen mögliche Komplikationen nach einer PCI [38-40]. Um das Risiko für eine erneute Ischämie weiter zu senken, wird nach aktuellen Leitlinien eine duale Plättchenhemmung (Dual Antiplatelet Treatment = DAPT) mit Acetylsalicylsäure (ASS) und beispielsweise Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor postinterventionell für bis zu 12 Monate empfohlen [15, 17, 25, 28, 45, 46]. Eine Zusammenfassung der aktuell empfohlenen prä- und postinterventionellen Dosis von ASS, Clopidogrel und Prasugrel kann Tabelle 1 entnommen werden [15]:

Aspirin	Loading: 150–300 mg p.o. oder 75–150 mg i.v. Postinterventionell: 75–100 mg p.o. täglich
Clopidogrel	Loading: 600 mg p.o. Postinterventionell: 75mg p.o. täglich
Prasugrel	Loading: 60mg p.o. Postinterventionell: 5-10 mg p.o. täglich*

Tabelle 1: Dosisempfehlung der DAPT prä- und postinterventionell

* Dosisreduktion auf 5mg bei einem Alter von ≥ 75 Jahren und/oder einem Körpergewicht von < 60 kg

[15]

1.3 Pharmakologische Inhibition der Thrombozytenaggregation

1.3.1 Die Rolle der Thrombozyten im Rahmen der Thrombogenese

Bei Thrombozyten handelt es sich mit einer Größe von circa $3,6 \times 0,7 \mu\text{m}$ um die kleinsten Blutzellen des menschlichen Körpers [47]. Sie werden von den Megakaryozyten im Knochenmark gebildet und besitzen keinen Zellkern [47]. Bei einem gesunden erwachsenen Menschen zirkulieren in der Regel circa 150.000 – 400.000 Thrombozyten mit einer Lebensdauer von je 9-10 Tagen in einem Mikroliter Vollblut [47-49]. Neben ihrer Funktion in der Thrombogenese haben die Blutplättchen eine wichtige Rolle bei inflammatorischen Prozessen und bei der Angiogenese, sowie bei der Regulierung des Tumorwachstums [50-52].

Ihre Reparatur-Funktion bei Endothelschäden und die zentrale Rolle im Rahmen der Hämostase ist ein bedeutender Faktor der Pathogenese des ACS [53-56]. In Abbildung 3 wird die Thrombozytenaktivierung und Thrombogenese schematisch dargestellt [56].

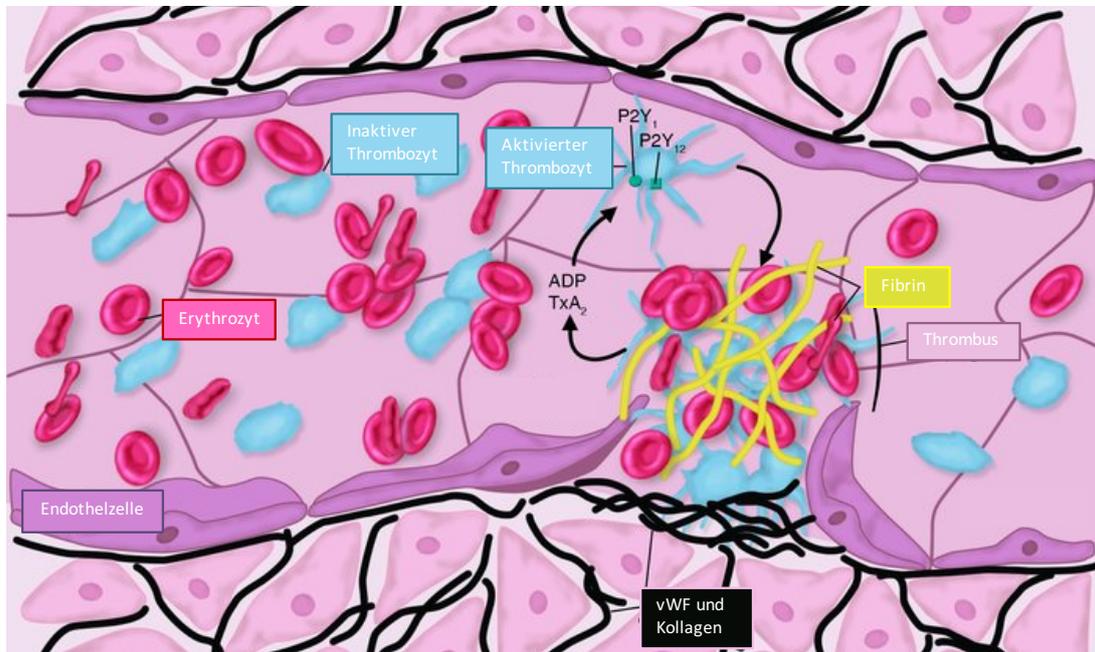


Abbildung 3: Die Rolle der Thrombozyten bei der Thrombogenese

modifiziert nach [56]

Wird das das Endothel der Koronarien beispielsweise durch die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque geschädigt, werden Bestandteile der subendothelialen Matrix wie Kollagen und von Willebrand Faktor (vWF) freigesetzt [54, 57, 58]. Über den vWF-Rezeptor (GpIb-V-IX) an ihrer Oberfläche adhären die nicht aktivierten Thrombozyten an das Kollagen und bedecken so die Verletzung des Endothels [54, 57, 59]. Zudem wird durch die Bindung die Aktivierung der Blutplättchen getriggert, was zur Änderung der Zellform mit Ausbilden von Podozyten, sowie zur Sekretion von endokrinen und exokrinen Mediatoren, wie beispielsweise Thromboxan A_2 (TxA_2) und Adenosindiphosphat (ADP) aus den Thrombozytengranula führt [18, 54, 56]. TxA_2 und ADP, welches an den $P2Y_{12}$ -Rezeptor der Thrombozyten bindet und zur weiteren Thrombozytenaktivierung führt, verstärken die Thrombozytenaggregation und führen so zum Wachstum und zur Stabilisierung des Thrombus [56, 60]. Zudem wird das Ausbilden von Fibrinbrücken zur Quervernetzung zwischen den aktivierten Thrombozyten und Erythrozyten induziert [54, 56].

1.3.2 Die duale Thrombozytenaggregationshemmung nach akutem Koronarsyndrom

Aufgrund der zentralen Rolle der Thrombozyten in der Thrombogenese und der multiplen Signalwege gibt es viele Ansatzpunkte für ein therapeutisches Eingreifen in die Thrombozytenaktivierung und –aggregation [61]. Im Rahmen dieser Arbeit werden neben ASS die P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten Clopidogrel und Prasugrel näher beleuchtet.

ASS hemmt irreversibel das Enzym Cyclooxygenase 1 und somit die Produktion von TxA₂, was schon bei einer geringen täglichen Dosis von 75mg (Milligramm) bis 100mg eine signifikante Hemmung der Thrombozytenaktivierung und somit eine Risikoreduzierung für kardiovaskuläre Ereignisse bewirkt [15, 61-66]. Eine höhere Dosierung zeigte in Studien im Vergleich zu niedrigdosiertem ASS keine signifikante Risikoreduktion für ischämische Komplikationen nach ACS, jedoch stieg mit zunehmender Menge das Risiko für Blutungskomplikationen [67]. Bei Auftreten eines ACS sollte initial möglichst schnell eine Dosis von 150mg-300mg oral oder 75-250mg intravenös verabreicht werden, wobei die orale Einnahme zu bevorzugen ist [17, 68]. Im Rahmen der CURE Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination von ASS mit dem Thienopyridin Clopidogrel eine weitere signifikante Risikoreduktion für ein erneutes ischämisches Geschehen erreicht werden konnte [69].

Der Wirkmechanismus der Thienopyridine Clopidogrel und Prasugrel beruht auf einer ebenfalls irreversiblen Inhibition des Transmembranrezeptors P2Y₁₂, wodurch die ADP-vermittelte Thrombozytenaggregation gehemmt wird [57, 61, 70]. Ticlodipin, das Thienopyridin der ersten Generation, wird aufgrund seines ausgeprägten Nebenwirkungsprofils nicht mehr verwendet [70].

Clopidogrel zählt zur 2. Generation und hat eine ähnlich starke antithrombotische Wirkung wie Ticlopidin bei deutlich besserer Verträglichkeit [71, 72]. Es wird oral als Prodrug eingenommen und in der Leber durch multiple Cytochrom P 450 Isotypen (CYPs) in zwei Schritten enzymatisch in seine aktive Form umgewandelt (siehe Abbildung 4) [73-75].

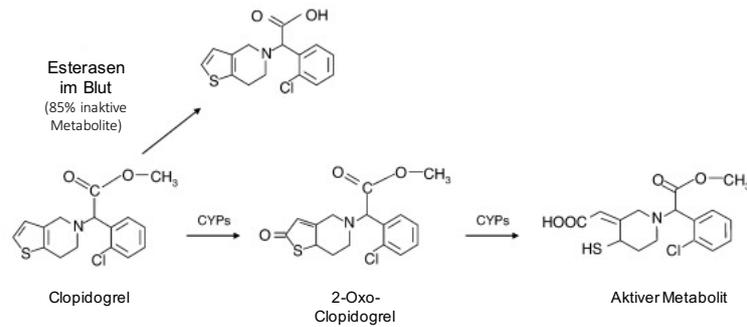


Abbildung 4: Metabolisierung von Clopidogrel

modifiziert nach [73]

Über Esterasen im Blut werden nach der enteralen Aufnahme bereits circa 85% des Medikamentes in eine inaktive Form überführt (siehe Abbildung 4) [73]. Dadurch ist die Bioverfügbarkeit deutlich eingeschränkt und der Wirkeintritt verzögert [73]. Um ein erhöhtes Risiko für ischämische Komplikationen in den ersten Tagen nach ACS zu vermeiden, ist aktuell eine Loading-Dosis von 600mg empfohlen [15, 76]. Mit dieser Dosis wird eine volle Thrombozytenaggregationshemmung innerhalb von 2h nach der Einnahme erreicht [77]. Postinterventionell ist bei ACS eine Dosis von 75mg einmal täglich für 12 Monate indiziert [15]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass nicht alle Menschen ein ausreichendes Ansprechen auf Clopidogrel zeigen [78, 79]. Bei bis zu 30% der Patienten konnte mittels Plättchenfunktionstestung eine hohe Plättchenreaktivität trotz der Einnahme des Thrombozytenaggregationshemmers festgestellt werden [80, 81]. Das dadurch erhöhte Risiko für eine erneute Thrombusbildung führt zum vermehrten Auftreten erneuter ischämischer Ereignisse, wie beispielsweise von Stentthrombosen und erneutem Myokardinfarkt [80, 82, 83]. Als Ursache für das verminderte Ansprechen auf das Medikament konnte zum einen ein genetischer Polymorphismus unter anderem im hepatischen Enzym CYP2C19 identifiziert werden [84]. Zum anderen können auch andere Faktoren wie der Body-Mass-Index (BMI), das Patientenalter, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus oder die Einnahme von beispielsweise Protonenpumpeninhibitoren die Wirkung von Clopidogrel negativ beeinflussen [85-88]. Mit Prasugrel, dem Thienopyridin der 3. Generation, konnte das Risiko für weitere ischämische Komplikationen nach ACS, wie beispielsweise Stentthrombosen oder einen erneuten Myokardinfarkt, weiter gesenkt werden [89, 90].

Prasugrel wird wie Clopidogrel als Prodrug oral eingenommen, ebenfalls in der Leber CYPs- vermittelt metabolisiert und überwiegend renal ausgeschieden (siehe Abbildung 5) [73, 91- 93].

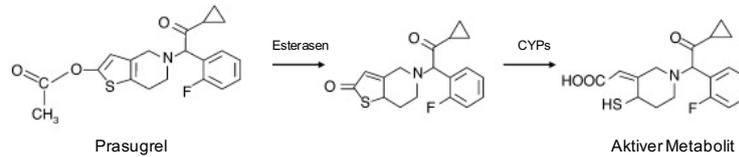


Abbildung 5: Metabolisierung von Prasugrel

modifiziert nach [73]

Aufgrund der raschen Metabolisierung und hohen Bioverfügbarkeit werden bei der Einnahme von Prasugrel höhere Konzentrationen, ein schnellerer Wirkeintritt und eine konstantere Wirksamkeit erreicht [92, 94]. Maximale Wirkspiegel von Prasugrel treten nach etwa 30 Minuten ein und die Halbwertszeit beträgt circa 3,7 Stunden [93]. Aktuell wird eine Loading-Dosis von 60mg und eine Erhaltungsdosis von 10mg empfohlen [15]. Eine Dosisreduktion auf 5mg ist bei einem Alter von ≥ 75 Jahren und/oder einem Körpergewicht von < 60 kg indiziert [15]. Im Gegensatz zu Clopidogrel sind die Ansprechraten auf Prasugrel deutlich besser [95, 96]. Prädiktoren für eine erhöhte Plättchenaktivität trotz der Einnahme des Medikaments sind beispielsweise ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel in der Vergangenheit und Adipositas [97]. Auch bei der Einnahme der reduzierten Dosis von 5mg ist das Risiko für eine unzureichende Thrombozytenaggregationshemmung erhöht [97].

1.3.3. Die Deeskalation der P2Y₁₂-Inhibitoren

Im Rahmen der Studie TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) wurde gezeigt, dass der hochpotente Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel dem weniger potenten Clopidogrel vor allem in den ersten Tagen nach der PCI hinsichtlich des Risikos für ischämische Komplikationen überlegen ist [98]. Im direkten Vergleich der beiden Thienopyridine kam es bei Patienten nach ACS und PCI bei der Einnahme von Prasugrel zu einer signifikanten Risikoreduktion peri- und postprozeduraler ischämischer Ereignisse, jedoch zeigte sich bei der Therapie mit den hochpotenten Thrombozytenaggregationshemmern, wozu neben Prasugrel auch Ticagrelor zählt, ein signifikanter Anstieg der

Blutungskomplikationen im späteren Verlauf der in der Regel 12-monatigen Therapie [90, 98-100]. Deshalb liegt es nahe, die hochpotenten Medikamente nur in der Anfangsphase zu verordnen und das Therapieregime im Verlauf durch das Umstellen auf das weniger potente Clopidogrel zu deeskalieren [101, 102]. Weitere Gründe für den Wechsel zwischen den Therapeutika im klinischen Alltag sind unter anderem aufgetretene Blutungskomplikationen oder medizinische Maßnahmen wie geplante Eingriffe oder auch die Notwendigkeit einer weiteren dauerhaften Antikoagulation im Sinne einer Triple-Therapie [103]. Auch sozioökonomische Faktoren waren zum Zeitpunkt der Durchführung der TROPICAL-ACS Studie häufig ein entscheidender Faktor, da bei Clopidogrel im Gegensatz zu Prasugrel in Deutschland multiple Generika verfügbar und somit die Preise für das Medikament weitaus geringer waren [104]. Seit 2019 ist nun auch Prasugrel als Generikum verfügbar. Bei einer Deeskalation der Thrombozytenaggregationshemmer muss jedoch bedacht werden, dass die Ansprechraten auf Clopidogrel nicht bei allen Patienten gleich hoch sind und es einen beträchtlichen Anteil von Non-Respondern in der Gesellschaft gibt, die durch das Medikament nicht ausreichend geschützt sind [80, 81]. Studien in der Vergangenheit zeigten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Risiken bei einer unkontrollierten Deeskalation des Therapieregimes [105, 106].

Inzwischen stehen mehrere Möglichkeiten zu Verfügung, um die Wirksamkeit der Medikamente zu prüfen [107]. Beispiele hierfür sind die Plättchenfunktionstests mittels spezifischer Assays des Multiplate® Analyzers der Firma Roche Diagnostics oder VerifyNow® der Firma Werfen [107]. Des Weiteren gibt es auch die Möglichkeit, mittels Analysen des CYP2C19-Genotyps Risiko-Prognosen für Ereignisse im Rahmen der antithrombotischen Therapie mit Clopidogrel und Prasugrel zu treffen [107].

In der neuesten ESC-Leitlinie für ACS ohne ST-Hebungen wird die durch Plättchenfunktionstestung oder genetische Analyse (je nach Verfügbarkeit) kontrollierte Deeskalation der DAPT als mögliche Behandlungsalternative vor allem für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko genannt, auch infolge der Studienergebnisse der TROPICAL-ACS Studie [17]. Bei fehlenden Testmöglichkeiten kann nach klinischem Ermessen auch eine unkontrollierte Umstellung erwogen werden [17]. Im chronischen Setting ist ein Wechsel zwischen Clopidogrel und Prasugrel nicht mit einer erneuten Loading-Dosis verbunden und das Medikament sollte 24h nach der letzten Einnahme des anderen Therapeutikums in normaler Dosis eingenommen werden [46].

1.4 Das Alter als Risikofaktor bei akutem Koronarsyndrom und antithrombotischer Therapie

Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz für ein ACS bei gleichzeitig schlechterer Prognose für ältere Patienten [108-112]. Rosegren et al. konnten im Rahmen des Euroheart ACS Survey anhand von 10.484 Patienten verschiedener Altersgruppen eine mit zunehmenden Patientenalter steigende Mortalität im Krankenhaus bei einem ACS feststellen [112]. Auffällig war im Rahmen dieser Studie unter anderem die Verteilung weiterer Risikofaktoren in den verschiedenen Altersgruppen: Während die jüngeren Patienten häufiger kardiale Vorerkrankungen in der Familienanamnese hatten, rauchten und adipös waren, waren in der Gruppe der Älteren häufiger ein Diabetes mellitus, ein arterieller Hypertonus und auch andere kardiale Vorerkrankungen bekannt [112]. Die Patienten der Studienpopulation präsentierten sich mit zunehmendem Alter sowohl häufiger mit atypischen klinischen Symptomen, als auch mit unspezifischen Veränderungen im EKG mit signifikant selteneren ST-Hebungen [112]. Moderne Assays zum Nachweis von Troponin eignen sich zwar sehr gut, um einen Myokardinfarkt auch bei älteren Patienten schnell zu erkennen, jedoch ist die Spezifität durch Troponin-Erhöhungen durch andere Vorerkrankungen eingeschränkt [113]. Durch diese erschwerten Voraussetzungen entstehende Fehldiagnosen können zu einer inadäquaten Behandlung führen und somit das Outcome der Patienten verschlechtern [114]. Nach aktuellen Leitlinien der ESC sollte die Therapiestrategie an die individuellen Voraussetzungen des Patienten, insbesondere an die Nierenfunktion, das individuelle Ischämie- und Blutungsrisiko, die Lebenserwartung und Lebensqualität und die kognitiven und funktionellen Fähigkeiten angepasst werden [15, 17, 25]. Auch wenn Risiken und Erfolgsaussichten im Individualfall abzuwägen sind, sollte bei Patienten auch im hohen Alter eine Reperfusion, wenn möglich durch PCI über einen radialen Zugangsweg, angestrebt werden [115-117]. Das Outcome wird nicht nur durch die klinischen Voraussetzungen, das höhere ischämische Risiko und die höhere Komplikationsrate im Rahmen der Intervention, sondern auch maßgeblich durch Nebenwirkungen der medikamentösen und insbesondere der antithrombotischen Therapie negativ beeinflusst [108, 118, 119]. Unabhängig von Vorerkrankungen wie beispielsweise einer renalen Insuffizienz und anderen individuellen Kontraindikationen ist es in vielen Fällen nötig, die antithrombotische Therapie bei erhöhten

Blutungskomplikationen aufgrund der insgesamt höheren Vulnerabilität mit zunehmendem Alter anzupassen [111, 120, 121].

Ein Beispiel hierfür ist die bereits angesprochene Dosisreduktion von Prasugrel bei Patienten ≥ 75 Jahren [15, 111]. Trotz der geringeren Erhaltungsdosis und der schlechteren Ansprechraten auf das Medikament ist das Risiko für Blutungskomplikationen in der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen erhöht [122]. Im Gegensatz dazu muss Clopidogrel aufgrund des Patientenalters nicht angepasst werden, auch wenn das Ansprechen auf das Medikament in der Standarddosis von 75mg mit zunehmenden Alter vermindert ist [17, 25, 123]. Im Rahmen der ELDERLY-ACS-2 Studie konnte kein Unterschied für das Auftreten von ischämischen oder Blutungsereignissen bei älteren Patienten, die entweder Prasugrel 5mg oder Clopidogrel 75mg täglich eingenommen haben, gezeigt werden [124].

Auch bei älteren Patienten sollte die Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS ergänzt werden, welches aufgrund des positiven Effekts hinsichtlich der signifikanten Risikoreduktion für ischämische Ereignisse in der Gruppe der älteren Patienten ebenfalls in der Dosierung von 75 – 100mg eingenommen werden soll [125].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Patientenalter zwar ein Risikofaktor ist, der prinzipiell nicht beeinflusst werden kann, aber die damit verbundenen Risiken und Komorbiditäten bei der Therapie berücksichtigt werden müssen, um alle Patienten bestmöglich zu behandeln [120, 121, 126].

1.5 TROPICAL-ACS Studie

Da sich der Hauptteil dieser Arbeit mit weiterführenden Untersuchungen im Rahmen der TROPICAL-ACS Studie befasst, wird die Studie im Folgenden kurz vorgestellt. Details zum Aufbau und Ablauf werden im Methodenteil näher beleuchtet.

Die TROPICAL-ACS Studie war eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Nicht-Unterlegenheits-Studie von Patienten mit Troponin-positivem ACS, die mittels einer PCI behandelt wurden [127]. Sie wurde im Zeitraum von Dezember 2013 bis Mai 2016 an insgesamt 33 europäischen Studienzentren durchgeführt [127]. Insgesamt konnten 2610 Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom und erfolgreicher PCI eingeschlossen und in Kontroll- und Studiengruppe randomisiert werden [127]. Im Studienverlauf wurde die leitliniengerechte Standardtherapie mit Prasugrel über 12 Monate nach der

Koronarintervention bei ACS-Patienten mit einem individualisierten, plättchenfunktionsgesteuerten Deeskalations-Therapieschema verglichen [127, 128].

Ziel der Studie war es, nachzuweisen, dass ein individualisiertes Therapieschema mit einer frühen Deeskalation von Prasugrel zu Clopidogrel bei gutem Ansprechen auf Clopidogrel der Standardtherapie mit 12 Monaten Prasugrel sowohl hinsichtlich der Patientensicherheit als auch hinsichtlich des Therapieerfolgs nicht unterlegen ist [127].

Der primäre Endpunkt der TROPICAL-ACS Studie war ein kombinierter Endpunkt aus ischämischen Ereignissen und Blutungsereignissen. Dieser wurde in der Studiengruppe bei 7% der Patienten erreicht und in der Kontrollgruppe bei 9% der Patienten (Hazard ratio 0.81, 95% CI 0.62 – 1.06, p-value non-inferior 0.0004). Auch bei den ischämischen Ereignissen separat betrachtet lag für die Studiengruppe kein erhöhtes Risiko vor.

Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass die individualisierte Deeskalationstherapie mit einer frühen plättchenfunktionsgesteuerten Deeskalation der Thrombozytenaggregationshemmung der Standardtherapie mit Prasugrel nicht unterlegen ist und als alternative Behandlungsstrategie in Betracht gezogen werden kann [127].

2. Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen der TROPICAL-ACS Studie konnte mit der frühen, individualisierten und durch die Plättchenfunktionstestung kontrollierten Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel eine effektive Alternative zur Versorgung der Patienten nach erfolgreicher Koronarintervention infolge eines ACS etabliert werden [127]. Da das Outcome des ACS Patientenkollektivs maßgeblich vom Alter abhängig ist und ältere Patienten in höherem Maße durch Blutungskomplikationen und erneute Ischämien gefährdet sind, ist es notwendig, die Sicherheit und Effektivität der kontrollierten Deeskalation der Thrombozytenaggregationshemmung in verschiedenen Altersgruppen zu untersuchen [108].

Sofern sich ein Unterschied des Outcomes in den verschiedenen Altersgruppen zeigt, soll anschließend untersucht werden, ob es eine Altersgrenze gibt, ab oder bis zu der die Patienten von der kontrollierten Deeskalation der antithrombozytären Therapie profitieren.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Studienaufbau

Die TROPICAL-ACS Studie wurde als multizentrische, randomisierte, parallele, prospektive und offene Phase IV-Studie konzipiert und an insgesamt 33 Studienzentren in Deutschland, Österreich, Ungarn und Polen durchgeführt [127].

Sponsor der Studie war das Klinikum der Universität München. Die Ethikkommissionen der Studienzentren sowie die zuständigen nationalen Agenturen hatten der Durchführung der Studie zugestimmt und sie wurde in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki realisiert. Es erfolgte eine kontinuierliche Kontrolle durch ein unabhängiges Daten- und Sicherheitskontrollgremium. Außerdem wurde die Studie in einem externen Monitoring durch das Münchner Studienzentrum (MSZ, München, Deutschland) geprüft.

Die in die TROPICAL-ACS-Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in eine Studien- und Kontrollgruppe randomisiert. Während die Kontrollgruppe nach aktuellen Leitlinien Prasugrel für 12 Monate einnahm, wurde die Therapie der Patienten der Studiengruppe nach 7 Tagen auf Clopidogrel umgestellt. Anschließend folgten 4 Follow-Ups, wobei nur der erste Termin ein Erscheinen des Patienten im Studienzentrum voraussetzte. Mittels Plättchenfunktionstest (PFT) mit dem Multiplate® Analyzer der Firma Roche Diagnostics wurde das Ansprechen der Patienten der Studiengruppe auf Clopidogrel überprüft und die weitere Medikation festgelegt. Jeweils nach 30 Tagen, 6 Monaten und 1 Jahr folgte ein telefonisches Follow-Up zur Überprüfung der Patientencompliance und zur Erhebung von klinischen Ereignissen und Endpunkten (siehe Anhang). Abbildung 1 zeigt eine schematische Übersicht über den Studienablauf, welcher im Folgenden näher erläutert wird.

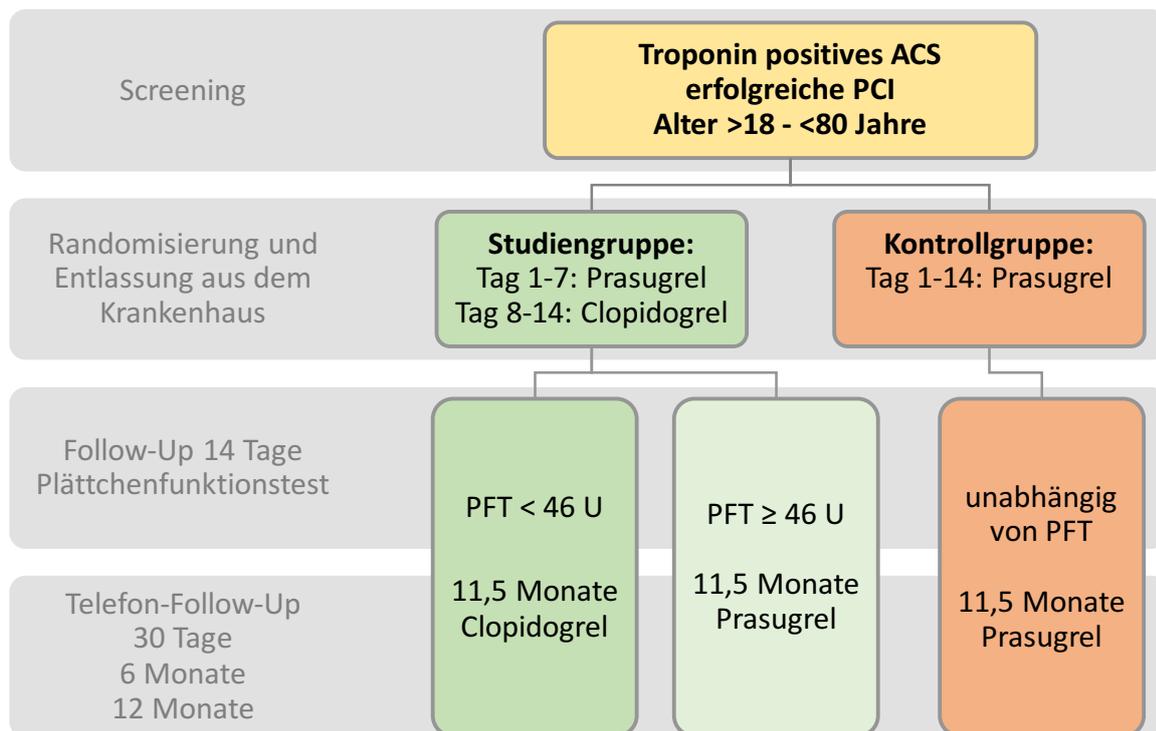


Abbildung 6: Studienablauf

3.2 Patientenkollektiv und Randomisierung

Im Zeitraum von Dezember 2013 bis Mai 2016 konnten 2016 Patienten aus 33 Zentren in 4 europäischen Ländern in die Tropical-ACS-Studie eingeschlossen werden. Als Kriterien für einen Einschluss wurden ein Troponin-positives ACS und eine erfolgreiche Koronarintervention mit einer anschließenden maximalen Rest-Stenose unter 20% des Gefäßdurchmessers und einem TIMI-Fluss von mindestens 2 festgelegt.

Mithilfe der TIMI-Klassifikation, welche von Dr. C. Michael Gibson entwickelt wurde, kann bei einer Herzkatheteruntersuchung der Blutfluss in einem Gefäß in 4 Stufen von 0 bis 3 eingeteilt werden [129]. Während bei Stufe 0 das Blutgefäß komplett verschlossen ist und bei 1 das Kontrastmittel die Engstelle zwar passieren kann, aber distal keine ausreichende Durchblutung stattfindet, ist bei Stufe 2 das Gefäß durchgängig aber im Vergleich zu anderen Gefäßabschnitten verzögert perfundiert. Bei einem TIMI-Fluss von 3 handelt es sich um den physiologischen Zustand ohne Einschränkungen des Blutflusses. [129]

Als weiteres Einschlusskriterium musste außerdem gemäß der aktuellen Leitlinie eine Indikation zur 12-monatigen Therapie mit Prasugrel bestehen. Des Weiteren war eine

schriftliche Einwilligung des Patienten in die Studienteilnahme nach sachgemäßer Aufklärung und ausreichend Bedenkzeit zwingend notwendig.

Neben den oben genannten Einschlusskriterien gab es Faktoren, die zum Ausschluss aus der Studie führten und die in Tabelle 2 aufgelistet sind:

<ul style="list-style-type: none"> • Patientenalter unter 18 oder über 80 Jahren
<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikationen für Clopidogrel: Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Bestandteil, aktive Blutung
<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikationen für Prasugrel: Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Bestandteil, aktive Blutung, TIA oder Apoplex in der Vorgeschichte
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem kompliziertem prolongierten kardiogenen Schock in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Studie. Ein komplizierter prolongierter kardiogener Schock ist definiert als kardiogener Schock mit Einsatz invasiver Beatmung oder einer Katecholamingabe über 7 Tage und mehr
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine begleitende Behandlung mit einem Antikoagulans benötigen (Vitamin-K-Antagonisten oder DOAKS)
<ul style="list-style-type: none"> • Indikation für eine Operation innerhalb der geplanten Studiendauer
<ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Einnahme einer Studienmedikation innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn
<ul style="list-style-type: none"> • Bekannter oder andauernder Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabusus
<ul style="list-style-type: none"> • Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit, sowie innerhalb 90 Tage post partum. Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder im gebärfähigen Alter sind und keine effektiven Kontrazeptiva anwenden oder anwenden wollen, abgesehen von Frauen nach chirurgischer Sterilisation oder Hysterektomie oder nach anderen Kriterien, die vom Prüfarzt im Einzelfall als ausreichend effektiv bewertet werden
<ul style="list-style-type: none"> • Signifikante aktive neuropsychiatrische Erkrankungen, nach Einschätzung des Prüfarztes

Tabelle 2: Ausschlusskriterien Tropical-ACS Studie

Im Rahmen des stationären Aufenthalts erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung von Nierenwerten, Myokardmarkern und Blutbild, eine EKG-Untersuchung und die Bestimmung der Vitalparameter, insbesondere Blutdruck und Puls. Bei weiblichen Patientinnen im gebärfähigen Alter wurde zudem die Bestimmung von Beta-HCG in Blut oder Urin veranlasst,

um eine Schwangerschaft sicher auszuschließen. Die PCI-spezifischen Daten wurden nach hausinternen Standards während der Herzkatheter-Untersuchung erhoben.

Sofern ein Patient den Kriterien zur Aufnahme in die Studie entsprach und in die Teilnahme schriftlich eingewilligt hatte, erfolgte maximal einen Tag vor oder am Tag der Entlassung aus der Klinik die Randomisierung in die beiden Studienarme. Es handelte sich dabei um eine computergenerierte, internetbasierte Blockrandomisierung mit dem Programm nQuery-Advisor 6.01 (Copyright 1995-2005, Janet D. Elashoff) zentral für alle Studienzentren. Im Anschluss wurde dem Patienten das Ergebnis mitgeteilt und die Studienmedikation für die ersten 14 Tage ausgehändigt. Die Bestellung und Verpackung der Medikamente wurde über die Apotheke des Klinikums Großhadern abgewickelt.

Patienten der Kontrollgruppe erhielten leitliniengerecht täglich Prasugrel 10mg oral zusätzlich zur Gabe von Acetylsalicylsäure. Bei einem Alter von ≥ 75 Jahren und/oder einem Körpergewicht von <60 kg wurde die Dosis auf 5mg reduziert [15]. Die Dosierung von Acetylsalicylsäure betrug 80-325 mg/Tag per os. Auch Patienten der Studiengruppe erhielten die erste Woche nach Entlassung Prasugrel nach oben beschriebenen Schema. In der zweiten Woche erfolgte dann die Umstellung auf Clopidogrel 75mg/d oral.

Die Patienten erhielten zwei Boxen, die mit Woche 1 und Woche 2 beschriftet waren und die jeweiligen Medikamente enthielten. Zudem erhielten die Patienten drei zusätzliche Tabletten in der zweiten Box, um eine flexiblere Terminvereinbarung für den ambulanten Follow Up-Termin nach zwei Wochen zu ermöglichen.

3.3 Follow-Up Strategie und Plättchenfunktionstestung

14 Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus folgte das erste Follow-Up. Zu diesem Zeitpunkt mussten alle Patienten unabhängig von der Studiengruppe erneut einen ambulanten Termin im jeweiligen Studienzentrum wahrnehmen. Die leeren Medikamenten-Boxen sollten vom Probanden wieder mitgebracht werden, da die Einnahme dadurch besser überprüft und eventuelle Einnahmefehler ausgeschlossen werden konnten. Neben einem kurzen Fragebogen wurden erneut die Vitalparameter Blutdruck und Puls erhoben und eine Blutentnahme zur Analyse der Plättchenfunktion mittels Multiplate® Analyser der Firma Roche durchgeführt. Während das Ergebnis der Plättchenfunktionstestung (PFT) bei der Kontrollgruppe keinerlei Auswirkung auf die weitere Medikation hatte, wurde bei Patienten der Studiengruppe die Entscheidung zur weiteren Therapie anhand der Ergebnisse getroffen.

Bei einem Plättchenaggregationswert von < 46 Units konnte man von einem „No High Platelet Reactivity“ (= No-HPR) Status und somit einem guten Ansprechen ausgehen, woraufhin die Einnahme von Clopidogrel für die restlichen 11,5 Monate fortgesetzt wurde. Ein Ergebnis ≥ 46 Units zeigte einen „High Platelet Reactivity“ (= HPR) Status und somit keinen ausreichenden Schutz durch den Wirkstoff an, so dass diese Patienten der Studiengruppe zurück auf Prasugrel umgestellt wurden und in der Folge Prasugrel bis zum Ende der Studie einnehmen sollten. Drei weitere Follow-Ups wurden telefonisch nach 1, 6 und 12 Monaten durchgeführt. Hierbei wurde anhand eines studienspezifischen, standardisierten Fragebogens vor allem nach Endpunkten, studienrelevanten Ereignissen und der Compliance bezüglich der Studienmedikation gefragt (siehe Anhang 8.1). Falls Endpunkte oder andere Ereignisse eingetreten waren, wurden von den behandelnden Ärzten sämtliche Arztbriefe, Dokumentationen und relevante Informationen eingeholt.

3.4 Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt der TROPICAL-ACS Studie war ein kombinierter Endpunkt aus ischämischen Ereignissen und Blutungsereignissen. Hierzu zählten ein Tod kardiovaskulärer Genese, ein Myokardinfarkt und ein Schlaganfall, sowie Blutungen \geq Grad 2 nach Bleeding Academic Research Consortium - Klassifikation (BARC Klassifikation). Eine Übersicht über die BARC-Klassifikation findet sich in Tabelle 3. Als Tod kardiovaskulärer Genese wurde jeder Todesfall eines Probanden eingestuft, dem nicht nachweislich eine andere Ursache zu Grunde lag.

Typ 0	Keine Blutung
Typ 1	Jede Blutung, die nicht behandlungsbedürftig ist und zu keiner außerplanmäßigen Arztkonsultation oder Hospitalisierung führt
Typ 2	Jedes Anzeichen einer klinisch manifesten, behandlungsbedürftigen Blutung (beispielsweise Blutungen, die schwerer sind, als unter den gegebenen klinischen Umständen zu erwarten wäre; eingeschlossen Blutungen, die nur in der Bildgebung auffällig sind) die nicht Typ 3, 4 oder 5 entspricht, aber mindestens eine der folgenden Voraussetzungen erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> • Konservative medizinische Intervention durch Fachpersonal • Notwendigkeit der Hospitalisierung oder intensive Behandlung • Notwendigkeit für dringende Abklärung

Typ 3	Typ 3a <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch manifeste Blutung mit einem Hämoglobinabfall von 3 bis <5 g/dL (vorausgesetzt Hb-Abfall bedingt durch Blutung) • Jede Transfusion aufgrund einer klinisch manifesten Blutung
	Typ 3b <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch manifeste Blutung mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 5 g/dL (vorausgesetzt Hb-Abfall bedingt durch Blutung) • Perikardtamponade • Operative Blutstillung (ausgenommen dentale, nasale, dermale oder hämorrhoidale Genese) • Intravenöse Gabe von vasoaktiven Substanzen aufgrund der Blutung
	Typ 3c <ul style="list-style-type: none"> • Intrakranielle Blutung (ausgenommen Mikroblutungen oder hämorrhagische Infarzierung, eingenommen intraspinalen Blutungen) • Subkategorien, bestätigt durch Autopsie oder Bildgebung oder Lumbarpunktion • Intraokulare Blutungen mit Visusbeeinträchtigung
Typ 4	Blutung in Zusammenhang mit einer koronaren Bypass-Operation <ul style="list-style-type: none"> • Perioperative intrakranielle Blutung innerhalb von 48h • Re-Operation nach Verschluss der Sternotomie aufgrund von Blutstillung • Transfusion von ≥ 5 Einheiten Vollblut oder Erythrozyten-Konzentraten innerhalb von 48h • Fördermenge der Thoraxdrainage von ≥ 2 L innerhalb von 24h Falls eine Blutung nach einer koronaren Bypass-Operation auftritt, die nicht mindestens Typ 3 entspricht, wird diese nicht als Blutungsereignis gewertet
Typ 5	Blutung mit Todesfolge Typ 5a <ul style="list-style-type: none"> • Blutung als Todesursache wahrscheinlich, keine Bestätigung durch Autopsie oder Bildgebung Typ 5b <ul style="list-style-type: none"> • Blutung als Todesursache gesichert, klinisch manifeste Blutung oder Bestätigung durch Autopsie oder Bildgebung

Tabelle 3: BARC-Klassifikation von Blutungen

[130]

Zu den sekundären Endpunkten zählten neben Blutungen ≥ 2 nach BARC auch Todesfälle jeder Ursache, dringliche Ischämie-getriggerte Revaskularisierungen und koronare Stentthrombosen. Stentthrombosen wurden nach Klassifikation des Academic Research Consortium (ARC) anhand zeitlicher Kriterien (Tabelle 4) und anhand klinischer Kriterien für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Stentthrombose (Tabelle 5) eingeteilt. [131]

Frühe Stentthrombose	Akute Stentthrombose	0 – 24h nach Stentimplantation
	Subakute Stentthrombose	> 24h bis 30 Tage nach Stentimplantation
Späte Stentthrombose		> 30 Tage bis 1 Jahr nach Stentimplantation
Sehr späte Stentthrombose		> 1 Jahr nach Stentimplantation

Tabelle 4 : Einteilung der Stentthrombosen nach ARC hinsichtlich des zeitlichen Auftretens

Zeitpunkt 0 ist als Entfernen des Katheters und Ausschleusen des Patienten aus dem Katheterlabor definiert. [131]

Gesicherte Stentthrombose	<p>Angiographische Darstellung eines okklusiven (TIMI 0 oder 1) oder nicht okklusiven Thrombus im Bereich des Stents (\pm 5mm proximal und distal) mit Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien innerhalb von 48h:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akutes Auftreten der kardialen Beschwerden in Ruhe • Neu aufgetretene EKG-Veränderungen ischämischer Genese • Typischer An- und Abstieg der kardialen Biomarker <p>Histopathologische Diagnose einer Stentthrombose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis des Thrombus im Rahmen einer Autopsie • Gewebsuntersuchung nach Thrombektomie
Wahrscheinliche Stentthrombose	<ul style="list-style-type: none"> • Jeder Tod ungeklärter Ursache innerhalb 30 Tage nach Stentimplantation • Jeder Myokardinfarkt im Versorgungsgebiet des implantierten Stents ohne angiographischen Nachweis und andere offensichtliche Ursache
Mögliche Stentthrombose	Jeder Tod unklarer Genese ab 30 Tage nach Stentimplantation

Tabelle 5: Einteilung der Stentthrombose nach ARC hinsichtlich klinischer Kriterien zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit

[131]

3.5 Impedanzaggregometrie mit dem Multiplate® Analyzer



Abbildung 7: Multiplate® Analyzer der Firma Roche Diagnostics

[1]

Wie in Kapitel 3.3 erwähnt, wurde die PFT mittels Multiplate® Analyzer (Abbildung 7) der Schweizer Firma Roche Diagnostics durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein zuverlässiges und standardisiertes Messverfahren, mit dem durch Impedanzaggregometrie die Plättchenfunktion ermittelt werden kann [1]. 300µl Vollblut reichen bereits aus, um ein valides Messergebnis nach 10-minütiger Untersuchungsdauer zu erhalten [1, 132]. Zudem können 5 Testungen simultan durchgeführt werden, was insgesamt bis zu 30 Tests/h ermöglicht [1]. Jede Messung

3.6 Statistische Methoden

Alle statistischen Auswertungen im Folgenden wurden auf Intention-To-Treat-Basis erstellt. Die Patienten wurden, wie bereits im Vorfeld im Studienprotokoll festgelegt, für die nachfolgenden Analysen nach ihrem Alter (zum Zeitpunkt der Randomisierung) in 2 Gruppen eingeteilt: die Gruppe der ≤ 70 -Jährigen und die Gruppe der >70 -Jährigen. In einem ersten Schritt wurde der Erfolg der Koronarintervention mittels univariablen COX-Regressionsmodell separat für beide Gruppen betrachtet. Im zweiten Schritt wurde das Auftreten der Studienendpunkte in Studien- und Kontrollgruppe in den verschiedenen Altersgruppen ebenfalls mittels COX-Regressionsmodell getestet.

Anschließend wurde das Alter als kontinuierliche Variable in verschiedenen Analysen festgelegt, um festzustellen, ob sich der Effekt der kontrollierten Deeskalation der antithrombozytären Therapie im Vergleich zur leitliniengerechten Prasugrel-Dauertherapie abhängig vom Patientenalter unterscheidet. Ziel war es, den optimalen Altersgrenzwert zu finden, bei dem die Patienten von einer frühen Deeskalation der Thrombozytenaggregationshemmung profitieren, beziehungsweise ab dem sie keinen Nutzen mehr von diesem innovativen Therapiekonzept haben.

Deshalb wurden die Zusammenhänge zwischen dem Patientenalter und dem Outcome der Patienten gemäß Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot (STEPP) untersucht.

Die STEPP-Methode basiert auf der Konstruktion von sich überlappenden Subpopulationen unter Berücksichtigung der zu untersuchenden Variablen [139]. In diesem Fall wurde das Patientenalter als entscheidende Variable festgesetzt und der Behandlungserfolg in den festgelegten Untergruppen ausgewertet. Die STEPP-Methode ermöglicht eine graphische Darstellung der Heterogenität des Therapieeffekts in Hinblick auf das klinische Outcome.

Zur grafischen Darstellung der Endpunkte im Verlauf wurden für beide Gruppen Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Um binäre und andere kategorische Variablen zu vergleichen, wurde der Fisher's exact Test und χ^2 Test angewendet. Der zweiseitige ungepaarte Wilcoxon-Test oder der t-Test wurden zusätzlich für kontinuierliche Daten verwendet. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistik-Programm R Version 3.3.0. Als statistisch signifikant wurde ein P-Wert von $< 0,05$ angesehen.

3.7 Beitrag und Aufgabenfeld der Autorin

Die Autorin wirkte über einen Zeitraum von über drei Jahren und dabei über fast den gesamten Studienzeitraum maßgeblich bei der Durchführung der prospektiven multizentrischen TROPICAL-ACS Studie mit, hierbei insbesondere im Studienzentrum der Medizinischen Klinik I des Klinikums der Universität München. Nach entsprechender Einweisung und unter regelhafter Supervision durch die Studienärzte überprüfte sie alle Patienten des Standorts Klinikum der Universität München mit akutem Koronarsyndrom auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie, randomisierte die Studienpatienten und führte die Follow-Up-Visiten zu den vorgegebenen Studienzeitpunkten durch. Zudem pflegte sie die erhobenen Daten in die elektronische Datenbank der Studie ein. Das 14-Tage Follow-Up umfasste neben einer Befragung mittels standardisierter Fragebögen auch eine Blutuntersuchung und das Erheben von Vitalparametern. Die weiteren Follow-Up-Visiten nach 30 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten führte sie gemäß dem Studienprotokoll überwiegend telefonisch anhand standardisierter Fragebögen durch. Sofern im Rahmen der Follow-Up-Visiten klinische Ereignisse eruierbar waren, holte die Autorin sämtliche relevante Berichte und Informationen von Ärzten externer Kliniken und Praxen ein und sicherte und kategorisierte die Informationen hinsichtlich aufgetretener Studienendpunkte.

Außerdem etablierte sie die CYP2C19 Genotypisierung mittels Spartan RX (PCR-basierte Analyse des CYP2C19 Gens) am Standort Klinikum der Universität München mit und brachte diese Methode selbstständig zur Anwendung.

Über mehrere Jahre hinweg nahm die Autorin an den regelmäßigen Investigator Meetings unseres Standorts sowie auch an den jährlichen überregionalen Investigator Meetings der Tropical-ACS Studie während der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim und den internationalen Kongressen der European Society of Cardiology in Rom und Barcelona aktiv teil und fungierte als wichtiger Ansprechpartner für alle Fragen der praktischen Durchführung für die externen Studienzentren. Auch intern unterstützte sie das Studienteam bei zahlreichen Monitorings und einem Audit.

Die Autorin analysierte die Daten ihres Dissertationsprojekts selbstständig unter Anleitung und interpretierte die Ergebnisse in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Lisa Gross und Prof. Dr. med. Dirk Sibbing in Vorbereitung der sich später anschließenden Fachpublikation und dieser Arbeit.

4. Ergebnisse

Ein Teil der Ergebnisse der dieser Doktorarbeit zugrundeliegenden Studie konnten durch unsere Arbeitsgruppe im European Heart Journal hochrangig publiziert werden [140].

4.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der TROPICAL-ACS Studie konnten in allen Studienzentren insgesamt 2610 Patienten mit erfolgreicher Koronarintervention nach ACS eingeschlossen werden, wovon 1306 in die Kontroll- und 1304 in die Studiengruppe randomisiert wurden [127, 128]. 96% der Studienteilnehmer erreichten das Follow-Up nach 12 Monaten und 94% der Probanden wurden konform mit dem Studienprotokoll therapiert [127].

Um die Vorteile der frühen Deeskalation der Thrombozytenaggregationshemmung hinsichtlich des Patientenalters zu untersuchen, wurden die Patienten nach ihrem Alter in 2 Gruppen eingeteilt: ≤ 70 Jahre und >70 Jahre. Diese Einteilung war bereits vor Beginn der Hauptstudie im Studienprotokoll festgelegt worden. Die Gruppe der jüngeren Patienten ≤ 70 Jahren war mit 2240 Probanden (86%) deutlich größer als die Gruppe der > 70 -Jährigen mit 370 Patienten (14%). Wie Tabelle 6 zu entnehmen ist, unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Basischarakteristika kaum. In der Population der jüngeren Patienten war lediglich der Anteil der Diabetiker in der Kontrollgruppe höher als in der Studiengruppe, während bei den älteren Patienten der Anteil der Nicht-Diabetiker überwog. Außerdem war laborchemisch der Hb-Wert bei den >70 -Jährigen Patienten der Kontrollgruppe um 0,4g/dL im Durchschnitt niedriger als in der Studiengruppe.

	Alter > 70 Jahre (n=370)			Alter \leq 70 Jahre (n=2240)		
	Kontroll-Gruppe (n=176)	Studiengruppe (n=194)	P-Wert	Kontroll-Gruppe (n=1130)	Studiengruppe (n=1110)	P-Wert
Alter (Jahre)	74.3 (2.5)	74.4 (2.5)	0.50	56.0 (8.6)	56.3 (8.4)	0.45
Weibliches Geschlecht	53 (30.1)	59 (30.4)	1.00	230 (20.4)	216 (19.5)	0.60
BMI, kg/m²	27.7 (3.6)	27.6 (4.4)	0.70	28.5 (5.1)	28.2 (4.5)	0.17
Kaukasier	175 (99.4)	194 (100)	0.58	1120 (99.1)	1101 (99.2)	0.98
PCI in Vorgeschichte	33 (18.8)	32 (16.5)	0.59	153 (13.5)	141 (12.7)	0.57

Bypass-Operation in der Vorgeschichte	13 (7.4)	10 (5.2)	0.40	33 (2.9)	29 (2.6)	0.7
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	23 (13.1)	21 (10.8)	0.52	130 (11.5)	119 (10.7)	0.59
paVK in der Vorgeschichte	7 (4.0)	11 (5.7)	0.48	32 (2.8)	35 (3.2)	0.71
Bekannte KHK	41 (23.3)	37 (19.1)	0.37	163 (14.4)	138 (12.4)	0.17
Niereninsuffizienz	12 (6.82)	11 (5.7)	0.67	22 (2.0)	22 (2.0)	1.00
Diabetes mellitus	49 (27.8)	53 (27.3)	1.00	238 (21.1)	187 (16.8)	0.01
Nikotinabusus	13 (7.4)	28 (14.4)	0.10	578 (51.2)	563 (50.7)	0.98
Arterielle Hypertonie	137 (77.8)	151 (77.8)	1.00	669 (59.2)	642 (57.8)	0.81
Hyperlipidämie	79 (44.9)	99 (51.0)	0.50	450 (39.8)	447 (40.3)	0.98
KHK in der Familienanamnese	45 (25.6)	45 (23.2)	0.63	421 (37.3)	374 (33.7)	0.09
Hb (g/dL)	13.5 (1.5)	13.9 (1.5)	0.02	14.3 (1.6)	14.3 (1.7)	0.76
Kreatinin (mg/dL)	1.0 (0.3)	1.0 (0.3)	0.80	0.91 (0.2)	0.92 (0.3)	0.21
Vormedikation:						
Aspirin	67 (38.1)	70 (36.1)	0.75	276 (24.4)	233 (21.0)	0.06
ADP-Rezeptor Anagonist	15 (8.5)	17 (8.8)	1.00	61 (5.4)	54 (4.9)	0.63
Betablocker	67 (38.1)	81 (41.8)	0.52	301 (26.6)	297 (26.8)	0.96
ACE Inhibitor	60 (34.1)	68 (35.1)	0.91	281 (24.9)	289 (26.0)	0.53
AT₁ Rezeptor Antagonist	34 (19.3)	46 (23.7)	0.31	127 (11.2)	127 (11.4)	0.89
Calcium Antagonist	35 (19.9)	40 (20.6)	0.90	131 (11.6)	138 (12.4)	0.56
Protonenpumpeninhibitor	34 (19.3)	39 (20.1)	0.90	141 (12.5)	135 (12.2)	0.85
Statine	49 (27.8)	50 (25.8)	0.72	249 (22.0)	236 (21.3)	0.68

Tabelle 6: Basischarakteristika der Studienpopulation in Bezug auf die altersspezifischen Subgruppen

Datenangabe in (%) oder Mittelwert (SD)

paVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, AT = Angiotensin.

Auch im Hinblick auf die Kriterien der Koronarintervention, wie in Tabelle 7 dargestellt, waren die Gruppen in fast allen Punkten vergleichbar. Ausnahme war die Intervention des linken Hauptstammes, welche in der Gruppe der >70-jährigen Patienten der Studiengruppe deutlich häufiger war als in der Kontrollgruppe derselben Altersstufe. Bei den älteren Patienten wurden außerdem in der Kontrollgruppe häufiger als in der Studiengruppe bioresorbierbare Stents implantiert.

	Alter > 70 years (n=370)			Age ≤ 70 years (n =2240)		
	Kontroll-Gruppe (n=176)	Studiengruppe (n=194)	P-Wert	Kontrollgruppe (n=1130)	Studiengruppe (n=1110)	P-Wert
PCI aufgrund von STEMI NSTEMI	78 (44.3) 98 (55.7)	83 (42.8) 111 (57.2)	0.83	644 (57.0) 486 (43.0)	648 (58.4) 462 (41.6)	0.52
Zugang						
Brachial	0 (0)	0 (0.0)	-	3 (0.3)	0 (0.0)	0.23
Femoral	80 (45.5)	86 (44.3)	0.98	461 (40.8)	437 (39.4)	0.79
Radial	96 (54.5)	108 (55.7)	0.98	666 (58.9)	673 (60.6)	0.72
Anzahl der betroffenen Gefäße						
1	70 (39.8)	74 (38.1)	0.95	612 (54.2)	585 (52.7)	0.79
2	50 (28.4)	52 (26.8)	0.94	295 (26.1)	307 (27.7)	0.71
3	56 (31.8)	68 (35.1)	0.81	223 (19.7)	218 (19.6)	1.00
Verwendetes Antikoagulanz für PCI						
Bivalirudin	9 (5.1)	10 (5.2)	1.00	46 (4.1)	44 (3.9)	0.99
Niedermolekulares Heparin	4 (2.3)	7 (3.6)	0.75	66 (5.8)	65 (5.9)	1.00
Unfraktioniertes Heparin	163 (92.6)	177 (91.2)	0.89	1018 (90.1)	1001 (90.2)	1.00
Verwendung GPIIb/IIIa Antagonisten	22 (12.5)	22 (11.3)	0.75	225 (19.9)	222 (20.0)	1.00
TIMI Fluss vor PCI						
0	51 (29.0)	71 (36.6)	0.30	461 (40.8)	440 (39.6)	0.86
1	27 (15.3)	29 (14.9)	0.99	144 (12.7)	144 (13.0)	0.99
2	47 (26.7)	46 (23.7)	0.80	255 (22.6)	275 (24.8)	0.47
3	51 (29.0)	48 (24.7)	0.66	270 (23.9)	251 (22.6)	0.77
Versorgte Gefäße						
Linker Hauptstamm	0 (0.0)	9 (4.6)	0.02	12 (1.0)	20 (1.8)	0.34
Ramus interventrikularis anterior	78 (44.3)	84 (43.3)	0.98	478 (42.3)	478 (43.1)	0.94
Ramus circumflexus	33 (18.8)	41 (21.1)	0.85	220 (19.5)	225 (20.3)	0.89
A. coronaria dextra	55 (31.2)	57 (29.4)	0.93	395 (35.0)	376 (33.9)	0.86
Koronarer Bypass	10 (5.7)	3 (1.6)	0.10	25 (2.2)	11 (1.0)	0.07
AHA / ACC Klassifikation der Stenose						
A	20 (11.4)	19 (9.8)	0.89	135 (12.0)	142 (12.8)	0.83
B1	55 (31.2)	64 (33.0)	0.94	370 (32.7)	370 (33.3)	0.96
B2	51 (29.0)	50 (25.8)	0.79	289 (25.6)	277 (25.0)	0.94
C	50 (28.4)	61 (31.4)	0.82	336 (29.7)	321 (28.9)	0.91
Stenose des Ostiums	17 (9.7)	24 (12.4)	0.51	81 (7.2)	73 (6.6)	0.62
Stenose der Bifurcation	33 (18.8)	40 (20.6)	0.70	162 (14.3)	164 (14.8)	0.81
Stent type						
Drug-Eluting-Stent	136 (77.3)	163 (84.0)	0.26	866 (76.6)	840 (75.7)	0.87
Bare-Metal-Stent	22 (12.5)	25 (12.9)	0.99	186 (16.5)	199 (17.9)	0.65
Bioresorbierbarer Stent	17 (9.7)	5 (2.6)	0.02	66 (5.8)	63 (5.7)	0.99
Kein Stent (nur PTCA)	1 (0.5)	1 (0.5)	1.00	12 (1.1)	8 (0.7)	0.69
TIMI Fluss nach PCI						
2	4 (2.3)	7 (3.6)	0.55	34 (3.0)	31 (2.8)	0.80
3	172 (97.7)	187 (96.4)		1096 (97.0)	1079 (97.2)	

Tabelle 7: Charakteristika der erfolgten PCI in Bezug auf die altersspezifischen Subgruppen

Aufgrund des HPR-Status zum Zeitpunkt des ersten Follow-Ups nach 14 Tagen war in den Studiengruppen unabhängig vom Alter bei circa 39% der Patienten eine Umstellung der Thrombozytenaggregation zum höherpotenten Prasugrel notwendig (P-Wert = 0,87) (siehe Abbildung 9).

Ergebnis der Plättchenfunktionstestung (14-Tage Follow-Up)

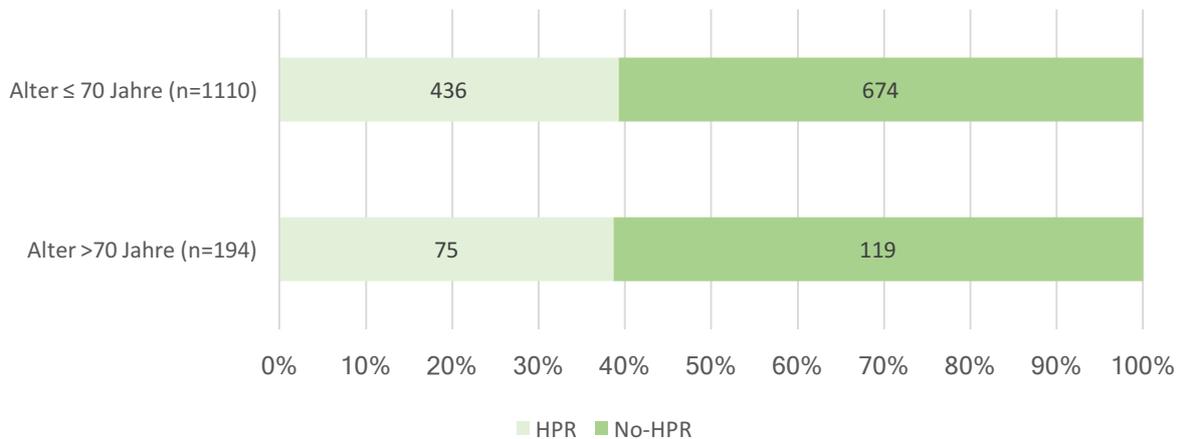


Abbildung 9: Übersicht über das Ergebnis der Plättchenfunktionstestung im Rahmen des 14-Tage Follow-Ups

Einen statistisch signifikanten Unterschied gab es bei der Anzahl der Patienten, die Prasugrel in der Dosis 5mg anstelle von 10mg erhielten [15]. Während 0,8% der Studienteilnehmer ≤ 70 Jahren die niedrige Dosis einnahmen, waren es in der Gruppe der > 70Jährigen 16%, was einen P-Wert < 0,0001 ergab. Betrachtete man innerhalb der Gruppe der älteren Patienten Studien- und Kontrollgruppe getrennt voneinander, war festzustellen, dass 26% der 176 Patienten der Kontrollgruppe und 8% der Studiengruppe 5mg Prasugrel verordnet bekamen. Diese Abweichung war am ehesten dem guten Ansprechen der Probanden der Studiengruppe auf Clopidogrel zuzuschreiben.

4.2 Häufigkeit und Verteilung der Endpunkte

Insgesamt wurden im Studienverlauf bei allen Patienten 213 primäre Endpunkte bei insgesamt 318 Ereignissen zum Zeitpunkt des 12-Monats-Follow-Ups erfasst. Alle Endpunkte, ischämischen Ereignisse und Blutungsereignisse wurden für die Patienten ≤ 70 Jahre in Tabelle 8 und für die Patienten > 70 Jahre in Tabelle 9 zusammengefasst.

Patientenalter ≤ 70 Jahre	Kontrollgruppe (n=1130)	Studien- gruppe (n=1110)	Hazard Ratio (95% KI)	P-Wert
Klinischer Nutzen				
Primäre Endpunkte (Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Blutungen nach BARC ≥2)	94 (8.3)	65 (5.9)	0.70 (0.51-0.96)	0.03
Kombiniertes ischämisches Ereignis (Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex) und alle Blutungen (BARC Typ 1-5)	143 (12.7)	107 (9.6)	0.75 (0.58-0.96)	0.02

Ischämisches Ereignis				
Kombiniertes ischämisches Ereignis (Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex)	32 (2.8)	23 (2.1)	0.73 (0.43-1.25)	0.25
Tod kardiovaskulärer Genese	5 (0.4)	5 (0.5)	1.02 (0.30-3.52)	0.98
Myokardinfarkt	22 (2.0)	18 (1.6)	0.83 (0.45-1.55)	0.56
Apoplex	6 (0.5)	2 (0.2)	0.34 (0.07-1.68)	0.19
Gesicherte Stentthrombose	1 (0.1)	2 (0.2)	2.04 (0.19-22.5)	0.56
Tod jeglicher Ursache	7 (0.6)	8 (0.7)	1.16 (0.42-3.21)	0.77
Dringende Revaskularisierung	25 (2.2)	31 (2.8)	1.33 (0.78-2.27)	0.30
Blutungsereignis				
Wichtigster sekundärer Endpunkt (BARC Blutung ≥ 2)	63 (5.6)	43 (3.9)	0.69 (0.47-1.02)	0.06
BARC Typ 1 oder 2	100 (8.9)	77 (6.9)	0.78 (0.58-1.04)	0.09
BARC Typ 3 oder 5	14 (1.2)	11 (1.0)	0.80 (0.36-1.76)	0.58
Jede BARC Blutung	113 (10.0)	86 (7.8)	0.77 (0.58-1.01)	0.06
Blutungsereignisse				
BARC Typ 1	56 (5.0)	45 (4.1)	0.81 (0.55-1.20)	0.29
BARC Typ 2	50 (4.4)	33 (3.0)	0.67 (0.43-1.04)	0.07
BARC Typ 3	14 (1.2)	11 (1.0)	0.80 (0.36-1.76)	0.58
BARC Typ 4	1 (0.1)	1 (0.1)	1.02 (0.06-16.4)	0.99
BARC Typ 5	-	-	-	-

Tabelle 8: Verteilung der Endpunkte der Patientengruppe ≤ 70 Jahren zum Zeitpunkt Follow-Up nach 12 Monaten

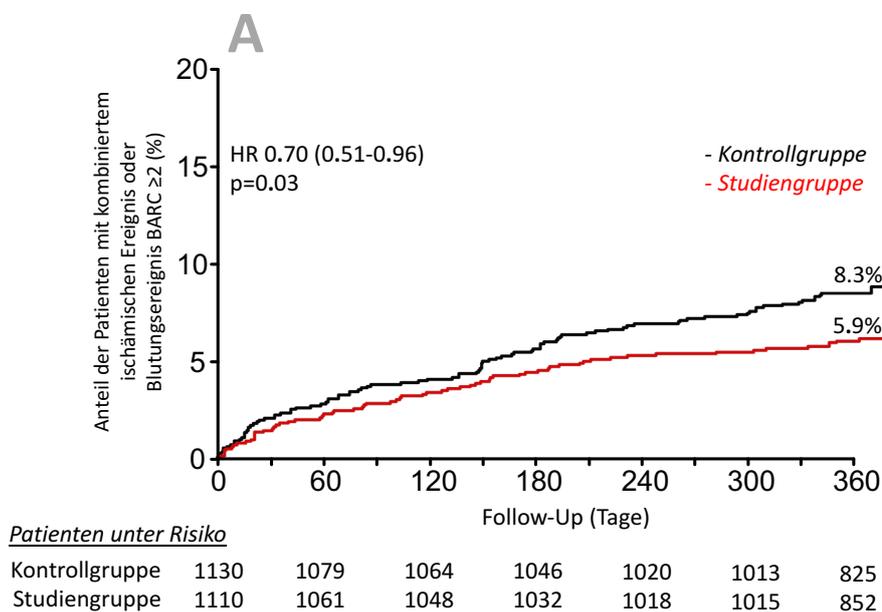
Datenangabe in (%)

Patientenalter > 70 Jahre	Kontrollgruppe (n=176)	Studien- gruppe (n=194)	Hazard Ratio (95% KI)	P- Wert
Klinischer Nutzen				
Primäre Endpunkte (Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Blutungen nach BARC ≥ 2)	24 (13.6)	30 (15.5)	1.17 (0.69-2.01)	0.56
Kombiniertes ischämisches Ereignis (Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex) und alle Blutungen (BARC Typ 1-5)	32 (18.2)	36 (18.6)	1.04 (0.65-1.68)	0.87
Ischämisches Ereignis				
Kombiniertes ischämisches Ereignis (Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex)	10 (5.7)	9 (4.6)	0.83 (0.34-2.03)	0.68
Tod kardiovaskulärer Genese	4 (2.3)	2 (1.0)	0.46 (0.08-2.51)	0.37
Myokardinfarkt	6 (3.4)	6 (3.1)	0.92 (0.30-2.86)	0.89
Apoplex	1 (0.6)	1 (0.5)	0.92 (0.06-14.7)	0.95
Gesicherte Stentthrombose	2 (1.1)	0 (0.0)	-	0.85
Tod jeglicher Ursache	5 (2.8)	3 (1.6)	0.55 (0.13-2.31)	0.42
Dringende Revaskularisierung	4 (2.3)	9 (4.6)	2.10 (0.60-6.83)	0.22
Blutungsereignis				
Wichtigster sekundärer Endpunkt (BARC Blutung ≥ 2)	16 (9.1)	21 (10.8)	1.23 (0.64-2.35)	0.54
BARC Typ 1 oder 2	19 (10.8)	21 (10.8)	1.03 (0.55-1.91)	0.94
BARC Typ 3 oder 5	6 (3.4)	6 (3.1)	0.92 (0.30-2.86)	0.89
Jede BARC Blutung	24 (13.6)	28 (14.4)	1.09 (0.63-1.87)	0.77
Blutungsereignisse				
BARC Typ 1	8 (4.6)	7 (3.6)	0.80 (0.29-2.22)	0.67
BARC Typ 2	11 (6.3)	14 (7.2)	1.18 (0.54-2.61)	0.68
BARC Typ 3	5 (2.8)	6 (3.1)	1.11 (0.34-3.63)	0.86
BARC Typ 4	0 (0.0)	1 (0.5)	-	0.89
BARC Typ 5	1 (0.568)	0 (0.0)	-	0.89

Tabelle 9: Verteilung der Endpunkte der Patientengruppe > 70 Jahren zum Zeitpunkt Follow-Up nach 12 Monaten

Datenangabe in (%)

Zunächst wird das Auftreten des kombinierten primären Endpunkts näher beleuchtet, wovon 159 Ereignisse bei den jüngeren Studienteilnehmern und 54 bei den >70-Jährigen auftraten. In der Kontrollgruppe der jüngeren Probanden trat bei 8,3% der Patienten ein Ereignis des kombinierten primären Endpunkts ein, in der Studiengruppe in 5,9% der Fälle (Hazard Ratio (=HR) 0,70, 95%-Konfidenzintervall (=KI) 0,51-0,96; P-Wert = 0.03, siehe Abbildung 10A, Tabelle 8). Vergleicht man die beiden Gruppen, fällt eine absolute Risikoreduktion von 2,4% mit einer Number needed to treat (= NNT) von 42 Patienten auf. Im Gegensatz dazu war das Auftreten von primären Endpunkten in der Gruppe der >70-Jährigen deutlich häufiger: in der Kontrollgruppe traten in 13,6% und in der Studiengruppe in 15,5% der Fälle ein Ereignis des kombinierten Endpunkts (definierte ischämische Ereignisse oder Blutung ≥ 2 nach BARC) ein (HR 1,17, 95% KI 0,69-2,01, P-Wert = 0,56, siehe Abbildung 10B, Tabelle 9). Vergleicht man nun die primären Endpunkte beider altersspezifischer Subpopulationen, fällt auf, dass die absoluten Ereignisraten innerhalb der ersten 12 Monate bei den älteren Patienten deutlich höher waren als in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen (P-Wert <0,0001).



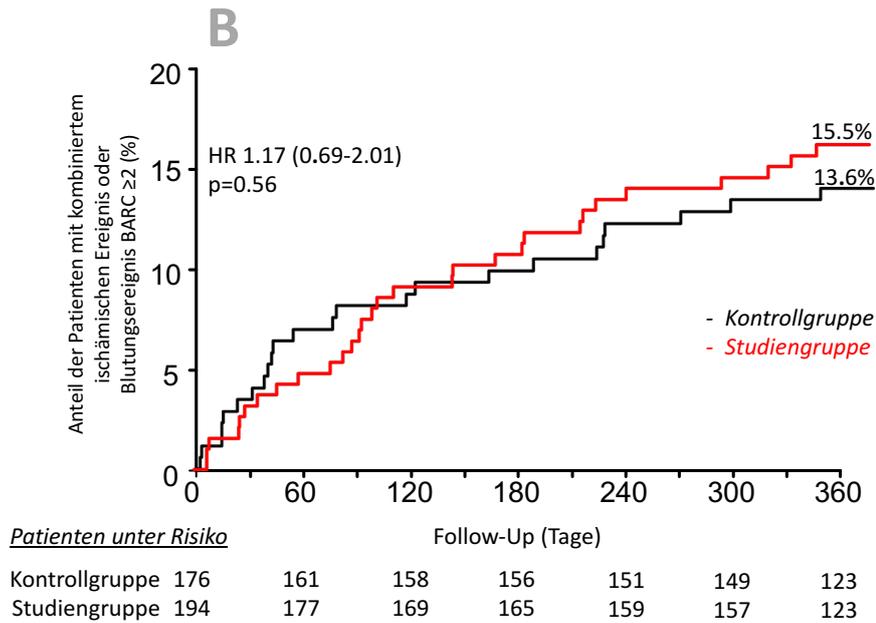


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven für primäre Endpunkte der Patienten \leq 70 Jahre (A) und $>$ 70 Jahre (B) in 12 Monaten

Im Folgenden werden nun kombinierte ischämische Ereignisse und Blutungsereignisse gesondert untersucht. Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose und Apoplex traten in Studien- und Kontrollgruppe in beiden altersspezifischen Subpopulationen vergleichbar häufig auf: bei den Patienten \leq 70 Jahren in 2,1% in der Studiengruppe und in 2,8% in der Kontrollgruppe (HR 0,73, 95% KI 0,43-1,25, P-Wert = 0,25, siehe Abbildung 11A und Tabelle 8) und bei den Studienteilnehmern $>$ 70 Jahren in der Studiengruppe in 4,6% und in der Kontrollgruppe in 5,7% (HR 0,83, 95% KI 0,34 – 2,03, P-Wert = 0,68; siehe Abbildung 11B und Tabelle 9).

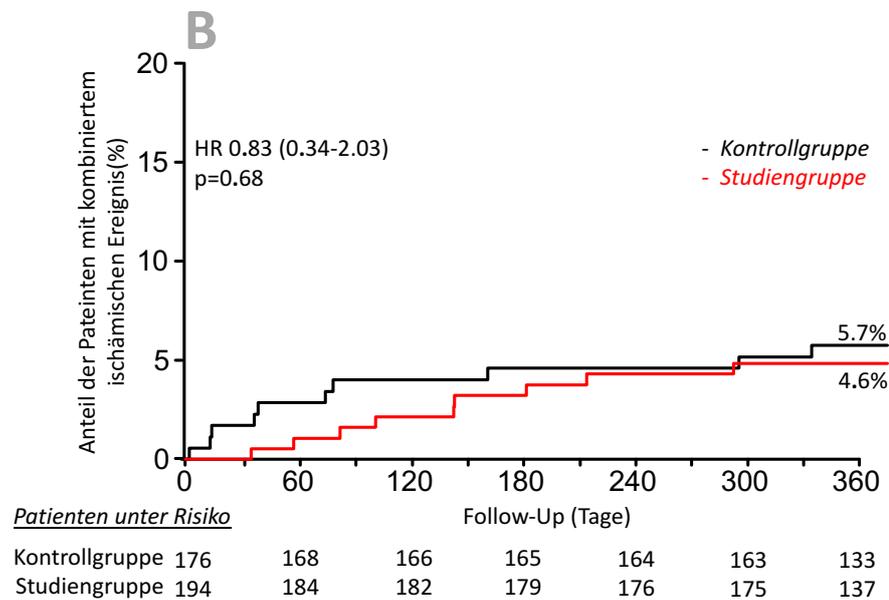
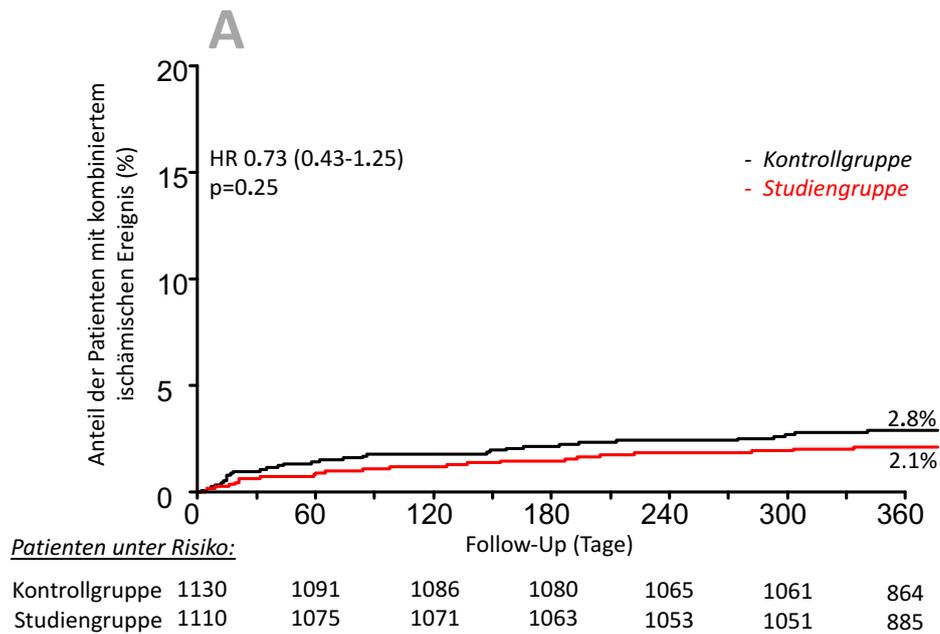


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für kombinierte ischämische Ereignisse der Patienten ≤ 70 Jahre (A) und > 70 Jahre (B) in 12 Monaten

Von den insgesamt 199 Blutungsereignissen aller Patienten ≤ 70 Jahren, konnten 110 Typ 2-4 nach BARC-Klassifikation zugeordnet werden. Eine Blutung Typ 5 nach BARC trat in dieser Population nicht auf.

In der Kontrollgruppe der jüngeren Patienten trat eine Blutung ≥ 2 nach BARC in 63 Fällen (5,6%) und in der Studiengruppe in 43 Fällen (3,9%), also signifikant seltener auf (HR 0,69, 95%KI 0,47-1,02, P-Wert=0,06, siehe Abbildung 12A, Tabelle 8). Im Gegensatz dazu konnten bei den Patienten der Altersstufe >70 Jahre zwischen Studiengruppe (10,8%) und Kontrollgruppe (9,1%) kein aussagekräftiger Unterschied gefunden werden (HR 1,23, 95%KI 0,64-2,35; P-Wert = 0,54, siehe Abbildung 12B, Tabelle 9).

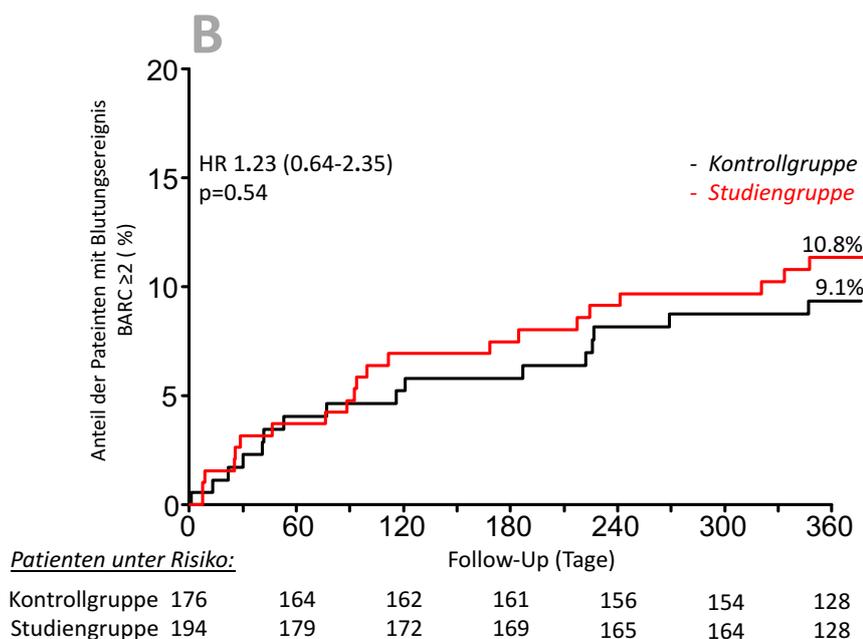
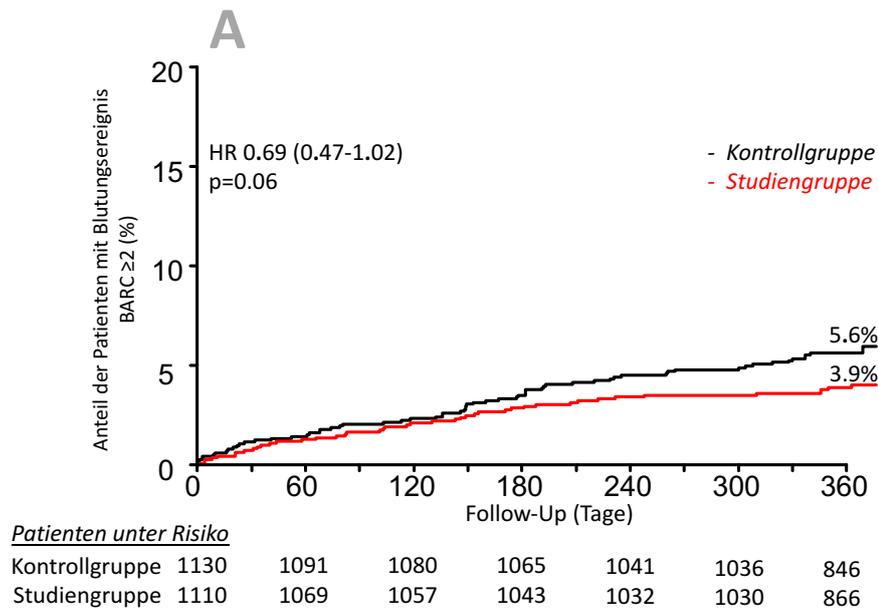


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven für Blutungsereignisse BARC ≥ 2 der Patienten ≤ 70 Jahre (A) und > 70 Jahre (B) in 12 Monaten

4.3 Weitere Analysen der altersabhängigen Effekte

Um die Effekte der kontrollierten Deeskalation der antithrombozytären Therapie hinsichtlich der verschiedenen Altersstufen zu quantifizieren wurden weitere statistische Analysen durchgeführt. Mittels Cox-Regressionsmodell, bei welchem das Patientenalter als kontinuierliche Variable fungierte, konnte eine signifikante Interaktion des Alters mit dem Auftreten der primären Endpunkte der Studiengruppen gezeigt werden ($P_{\text{int}}=0,02$). Die anschließend erfolgte STEPP-Analyse konnte bestätigen, dass unter der deeskalierten Therapie mit steigendem Patientenalter auch das Risiko für das Auftreten eines primären Endpunktes stieg (siehe Abbildung 13). Das bedeutet umgekehrt, dass die absolute Risikoreduktion durch die Deeskalation der Thrombozytenaggregationshemmung umso höher ist, je niedriger das Patientenalter ist.

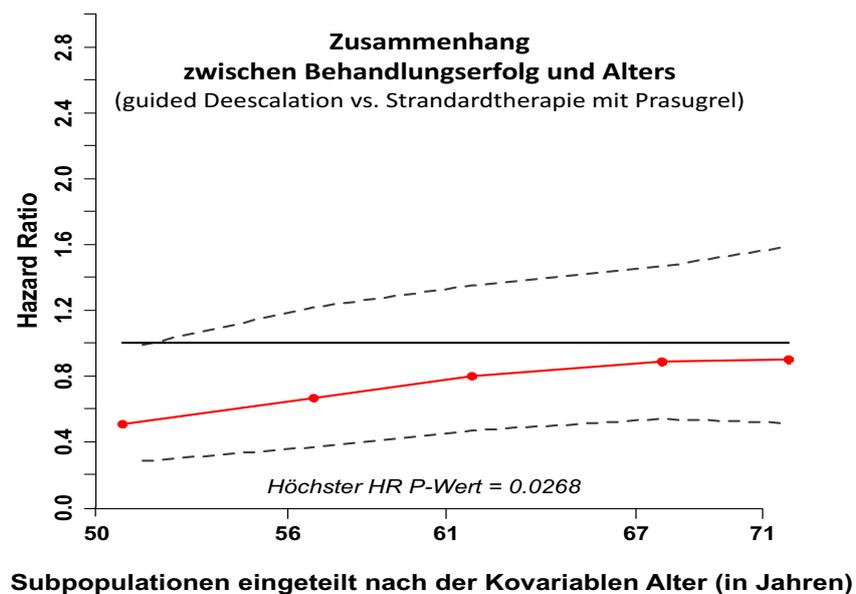


Abbildung 13: Subpopulation treatment effect pattern plot (STEPP) für den Vergleich zwischen Kontroll- und Studiengruppe in Bezug auf das Patientenalter

Bisher war immer der im Studienprotokoll vordefinierte Altersgrenzwert von 70 Jahren der Ausgangspunkt für sämtliche Analysen gewesen. Um nun den optimalen Altersgrenzwert zu finden wurde ein Post-Hoc-Test durchgeführt. Ergebnis dieses Testes war ein Patientenalter von 57 Jahren als optimale Grenze, um die Patienten in altersspezifische Gruppen einzuteilen

und den bestmöglichen Therapieerfolg durch überwachte Deeskalation der DAPT zu erzielen ($P_{\text{int}}=0,03$).

Auffällig war hierbei, dass der errechnete Grenzwert in der Nähe des mittleren Patientenalters der Studienteilnehmer von 59 Jahren liegt. Aus diesem Grund war es möglich, die weiteren Analysen mit hinsichtlich der Populationsgröße weitaus ausgeglicheneren Patientenkollektiven durchzuführen: die Gruppe der ≤ 57 -Jährigen umfasste 1186 Patienten, die Gruppe der >57 -Jährigen 1424 Patienten. Auf Basis der neuen Einteilung wurde erneut das Auftreten der Endpunkte untersucht (siehe Tabelle 10).

	Alter ≤ 57 Jahre (n=1186)				Alter > 57 Jahre (n =1424)				P-Wert für Inter- aktion
	Kontroll- gruppe	Studien- gruppe	Hazard Ratio (95% KI)	P- Wert	Kontroll- gruppe	Studien- gruppe	Hazard Ratio (95% KI)	P- Wert	
Primäre Endpunkte (Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Blutungen nach BARC ≥ 2)	46 (7.7)	23 (3.9)	0.50 (0.31- 0.83)	0.006	72 (10.2)	72 (10.0)	1.01 (0.73- 1.40)	0.93	0.03
Wichtigster sekundärer Endpunkt (Blutungsereignis nach BARC ≥ 2)	32 (5.3)	12 (2.1)	0.38 (0.20- 0.74)	0.004	47 (6.7)	52 (7.2)	1.10 (0.74- 1.63)	0.64	0.007
Kombiniertes Ischämisches Ereignis (Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex)	14 (2.3)	11 (1.9)	0.81 (0.37- 1.78)	0.59	28 (4.0)	21 (2.9)	0.73 (0.42- 1.29)	0.29	0.85

Tabelle 10: Zusammenfassung des Patientenoutcomes abhängig vom Patientenalter ≤ 57 Jahre und > 57 Jahre

Datenangabe in Anzahl der Ereignisse und in (%)

Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von primären Endpunkten in der Studiengruppe der ≤ 57 -Jährigen signifikant geringer war. Während in der Studiengruppe in nur 23 Fällen (3,9%) ein Ereignis des kombinierten primären Endpunkts eingetreten war, kam es in der Kontrollgruppe in 46 Fällen (7,7%) zu einem derartigen Ereignis (HR 0,50, 95% KI 0.31 – 0.83; P-Wert = 0.006, siehe Abbildung 14A). Bei den Patienten >57 Jahren kam es in Studien- und Kontrollgruppe jeweils in 72 Fällen zu Ereignissen des kombinierten primären Endpunkts (10,2% vs. 10,0%, HR 1.01, 95% KI 0.73-1.40, P-Wert = 0,93, siehe Abbildung 14B).

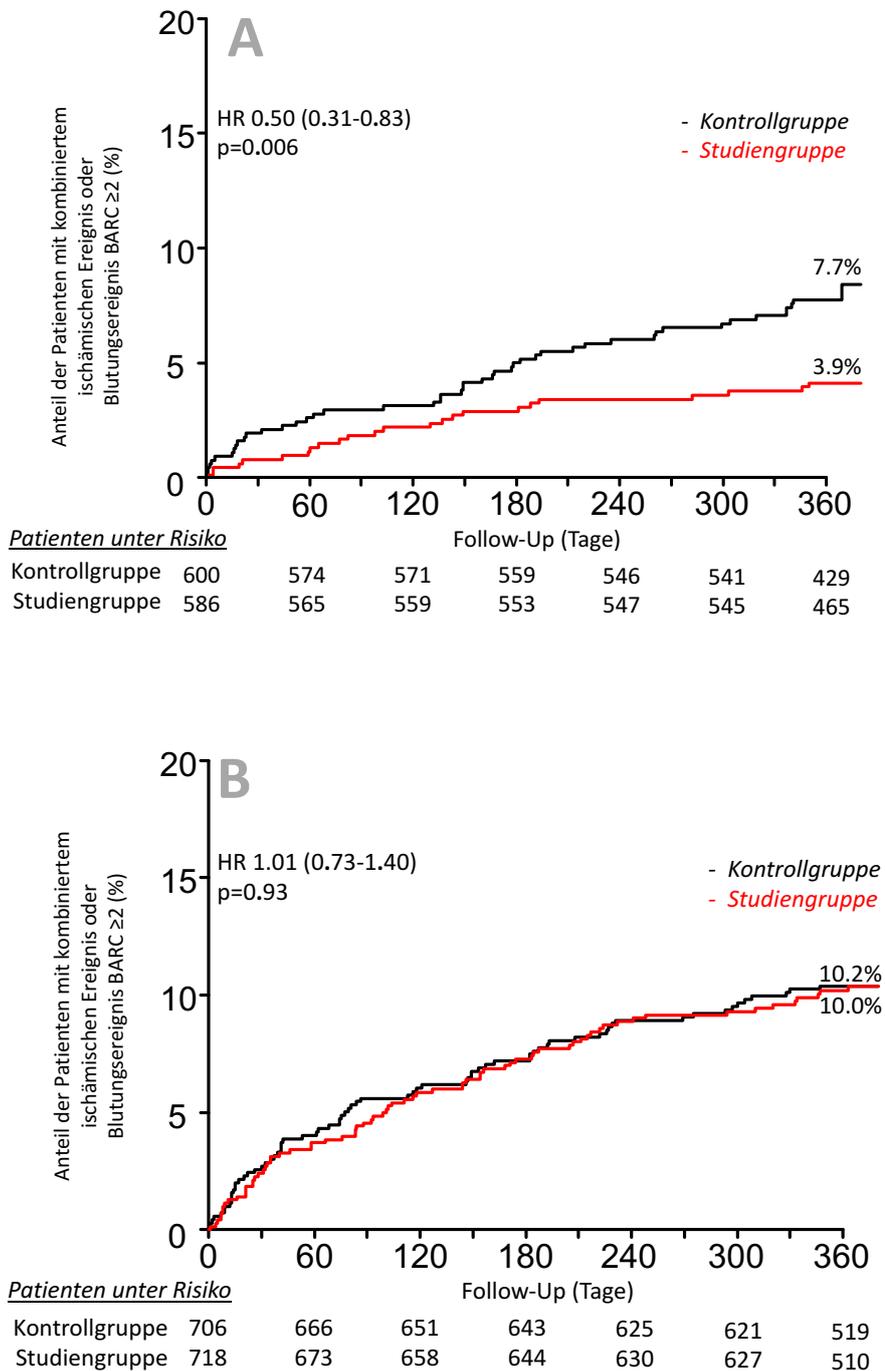


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven für primäre Endpunkte der Patienten ≤ 57 Jahre (A) und > 57 Jahre (B) in 12 Monaten

Dieses Ergebnis mit der deutlichen Reduktion von primären Endpunkten wurde maßgeblich durch die signifikant selteneren Blutungsereignisse in der Studiengruppe der ≤ 57 -Jährigen bestimmt. Während in der Kontrollgruppe 32 Fälle (5,2%) von Blutungen ≥ 2 nach BARC erfasst

wurden, traten bei den Patienten nach überwachter Deeskalation der Plättchenhemmung nur 12 Fälle (2,1%) auf (HR 0,38, 95% KI 0,20-0,74, P-Wert = 0,004). Hieraus resultierte im Vergleich mit den Patienten > 57 Jahren ein $P_{int}=0,007$ und somit eine signifikante Risikoreduktion.

Hinsichtlich der ischämischen Ereignisse kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose und Apoplex gab es in beiden Gruppen der ≤ 57 -Jährigen keine signifikanten Abweichungen (2,3% vs. 1,9%, HR 0,81, 95% KI 0,37-1,78, P-Wert = 0,59). Auch im Vergleich mit der Population der Probanden >57 Jahren konnte kein statistisch signifikanter Unterschied des relativen Risikos festgestellt werden ($P_{int}=0,85$).

5. Diskussion

5.1 Stellenwert der Studie

Da die Deeskalation der antithrombozytären Therapie mittels Wechsel auf einen niedrig potenteren P2Y₁₂-Inhibitor bei Patienten nach einem ACS mit erfolgreicher Koronarintervention im klinischen Alltag eine gängige Behandlungsmethode ist, ist es sinnvoll, verschiedene Einflussfaktoren auf das Outcome und damit die Patientensicherheit zu untersuchen [101, 103, 105, 141, 142].

Die hier vorliegenden Analysen im Rahmen der Tropical-ACS-Studie waren die ersten umfassenden Untersuchungen des Einflusses des Patientenalters auf den klinischen Nutzen der frühen kontrollierten Deeskalation der Thrombozytenaggregationshemmung nach ACS mit erfolgreicher PCI.

Im Rahmen der Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass jüngere Patienten, vor allem bis zu einem Alter von 57 Jahren, von der frühen und kontrollierten Deeskalation der Therapie mehr als die älteren Studienteilnehmer profitierten. Dies lag an den signifikant seltener aufgetretenen Blutungsereignissen, da das Auftreten ischämischer Ereignisse über alle Altersgruppen hinweg ohne signifikanten Unterschied war.

Mehr als 80% der Studienteilnehmer der TROPICAL-ACS Studie waren zum Zeitpunkt des Einschlusses jünger als 70 Jahre. Das Durchschnittsalter entsprach 59 Jahren, was vergleichbar zum durchschnittlichen Patientenalter in der TRITON-TIMI 38 Studie und der TRANSLATE-ACS Registerstudie ist [90, 141]. Unsere Untersuchungen zeigten, dass innerhalb dieser Gruppe die Patientensicherheit durch eine frühe kontrollierte Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel angesichts der ähnlichen und in der Studiengruppe sogar etwas niedrigeren Eventraten für kombinierte ischämische Ereignisse nicht gefährdet war. Da im klinischen Alltag häufig nach der Krankenhausentlassung eine Umstellung der potenten P2Y₁₂-Inhibitoren auf Clopidogrel erfolgt, was nach Auswertungen der TRANSLATE-ACS Registerstudie nicht nur aus medizinischen, sondern häufig auch aus sozioökonomischen Gründen geschieht, haben diese Erkenntnisse nicht nur eine hohe klinische Relevanz, sondern sind auch gleichermaßen beruhigend [141]. Man muss jedoch beachten, dass die Deeskalation im Rahmen der TROPICAL-ACS Studie durch PFT kontrolliert erfolgt war und deshalb keine Aussagen darüber getroffen werden können, ob eine unkontrollierte Umstellung auf das weniger potente Clopidogrel zu ähnlichen Ergebnissen führt, wie es im klinischen Alltag häufig erfolgt.

Die klinischen Vorteile der kontrollierten Deeskalation, die wir in der Gruppe der jüngeren Patienten zeigen konnten, beruhten im Großen und Ganzen auf einer signifikanten Risikoreduktion für Blutungskomplikationen. Vor allem die leichteren Blutungen Typ 2 nach BARC traten in der Studiengruppe deutlich seltener auf, während die schwerwiegenden Blutungsereignisse (Typ 3 oder 5 nach BARC) unter beiden Medikamentenregimen vergleichbar häufig auftraten. Diese Resultate in der Gruppe der unter 70-Jährigen entsprechen den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation in der TROPICAL-ACS Studie, in der ebenfalls eine zahlenmäßige Reduktion der schwächeren Blutungen bei der frühen kontrollierten Deeskalation gezeigt werden konnte [127].

Auch kleinere Blutungen benötigen häufig eine medizinische Behandlung, was zu relevanten Kosten für das Gesundheitssystem führt [143]. Zudem verringern Komplikationen die Lebensqualität und somit die Compliance der Patienten in Bezug auf die regelmäßige Einnahme der Medikamente, was ebenfalls zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen und erneuten Behandlungsmaßnahmen führen kann, wie mehrere Untersuchungen in der Vergangenheit zeigten [143-146]. Eine Reduktion der Blutungen hat demnach nicht nur direkte sozioökonomische Vorteile für das Gesundheitssystem, sondern fördert auch die Patientencompliance, wodurch neben einer Verbesserung des Outcomes wiederum Behandlungskosten gespart werden können.

Ein Grund dafür, dass in der Gruppe der älteren Patienten die Blutungskomplikationen in beiden Studienarmen ähnlich häufig auftraten, könnte die signifikant erhöhte Einnahmehäufigkeit von Prasugrel in reduzierter Dosis (5mg) in dieser Patientengruppe sein. Wie bereits im Vorfeld erläutert, ist eine Dosisreduktion von 10mg auf 5mg täglich bei einem Körpergewicht <60kg und einem Alter ≥ 75 Jahren empfohlen [15]. Die jüngeren Patienten der Kontrollgruppe nahmen überwiegend eine tägliche Dosis von 10mg Prasugrel ein, was eine stärkere Inhibition der Plättchenreaktivität zur Folge hat [122]. Eine stärkere Inhibition der Thrombozytenaggregationshemmung führt in der Regel zu vermehrten Blutungskomplikationen, jedoch zeigten vorhergehende Studien, wie beispielsweise von Parodi et al., dass ältere Patienten unabhängig von der Medikamentendosis des Prasugrels im Vergleich zu den jüngeren Patienten an erhöhter Blutungsneigung litten [122].

Auch in der ANTARCTIC Studie wurden bereits P2Y₁₂-Inhibitoren mit dem Fokus auf ältere Patienten untersucht [147]. Die grundlegenden Charakteristika der Patientenkollektive dieser Studie entsprachen im Wesentlichen denen der >70-Jährigen der TROPICAL-ACS Studie [127,

147]. Die Patienten der Kontrollgruppe der ANTARCTIC Studie erhielten ebenfalls Prasugrel in der Dosis von 5mg und die der Studiengruppe mittels PFT individualisierte Thrombozytenaggregationshemmer, was ebenfalls sowohl bei Blutungskomplikationen als auch bei ischämischen Ereignissen zu keinen signifikanten Unterschieden führte [147]. Auch im Rahmen der im Verlauf veröffentlichten multizentrischen, randomisierten, open-label und verblindeten ELDERLY-ACS-2 Studie, wurde gezielt das Auftreten von Endpunkten bei 1443 Patienten >74 Jahren nach ACS mit erfolgreicher PCI und der anschließenden nicht mittels PFT kontrollierten DAPT mit Prasugrel 5mg oder Clopidogrel 75mg beobachtet [124, 148]. Hierbei konnte ebenfalls kein Unterschied für das Auftreten von ischämischen oder Blutungsereignissen bei älteren Patienten, die entweder Prasugrel 5mg oder Clopidogrel 75mg täglich eingenommen haben, gezeigt werden [124].

Dies deckt sich im Hinblick auf die Deeskalation der P2Y₁₂-Inhibitoren mit den präsentierten Ergebnissen unserer Studie und mit den Erkenntnissen der ANTARCTIC Studie.

Als mögliche Ursache für dieses Phänomen könnten die geringen Unterschiede in der Plättcheninhibition von niedrigdosiertem Prasugrel und Clopidogrel gesehen werden, was unter anderem von Jernberg et al. gezeigt werden konnte [149, 150]. Auch eine Überlegenheit hinsichtlich des Outcomes von niedrig dosiertem Prasugrel gegenüber Clopidogrel in der Standarddosierung konnte bisher in keiner randomisierten Studie gezeigt werden [147]. Ebenso konnte bisher nicht festgestellt werden, dass eine signifikante Differenz hinsichtlich des Auftretens von Blutungskomplikationen besteht [149].

Des Weiteren muss beachtet werden, dass sich die Gruppe der Jüngeren von den Älteren hinsichtlich der Risikofaktoren und Vorerkrankungen unterscheidet. In unseren Untersuchungen war das klinische Setting der älteren ACS-Patienten prozentual häufiger durch Komorbiditäten wie beispielsweise Diabetes mellitus, eine periphere Verschlusskrankheit oder eine Niereninsuffizienz geprägt. Ebenso war die Prävalenz von Mehrgefäß-KHK und vorangegangenen Myokardinfarkten oder PCIs in dieser Gruppe höher. Diese Beobachtungen decken sich mit multiplen Studien in der Vergangenheit, wie beispielsweise mit den Ergebnissen des Euroheart ACS Surveys [112]. Auch die Eventrate sowohl von Blutungskomplikationen als auch von ischämischen Ereignissen war in unserer Studienpopulation in der Kohorte der älteren annähernd doppelt so häufig wie in der Studienpopulation der jüngeren Patienten. Aus diesem Grund ist es nicht auszuschließen, dass die geringeren Blutungskomplikationen bei den Jüngeren mit den weniger komplexen

Komorbiditäten zusammenhängen. Durch die geringeren Einflüsse durch andere Krankheiten lässt sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Plättcheninhibition und der erhöhten Blutungsneigung vermuten, wohingegen die älteren Patienten aufgrund der multiplen Vorerkrankungen wohl insgesamt an signifikant mehr ischämischen und Blutungskomplikationen leiden. Es ist ebenfalls davon auszugehen, dass die Komplikationsraten und das Outcome durch die häufig gesundheitlich schlechtere Gesamtkonstitution der älteren Patienten wesentlich mitbeeinflusst wird und der Zusammenhang zwischen Plättchenaktivität und Blutungsereignissen weniger ausgeprägt ist als in der Population der Jüngeren [111]. Aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen im Rahmen der TROPICAL-ACS Studie lässt sich ebenfalls ein signifikant höheres absolutes Risiko für Blutungen aber auch thrombotische Komplikationen für die Gesamtpopulation der älteren Patienten ableiten.

Führt man sich nun vor Augen, dass zwischen den beiden Studienarmen der älteren Patienten weder bei den Blutungsereignissen, noch bei ischämischen oder kombinierten Ereignissen ein signifikanter Unterschied bestand, muss man davon ausgehen, dass eine frühe Deeskalation der Medikamente zwar das Outcome nicht zwingend verbessert, aber dass die Sicherheit des Patienten auch nicht gefährdet ist. Sollte es also aus diversen Gründen nötig sein, von Prasugrel auf das weniger potente Clopidogrel zu wechseln, ist dies durchaus vertretbar.

Man muss jedoch bei dieser Entscheidung beachten, dass anhand der präsentierten Ergebnisse dieser Studie durch die Deeskalation bei diesen alten und häufig multimorbiden Patienten nicht von einem relevant niedrigeren Blutungsrisiko ausgegangen werden kann. Im Gegensatz dazu befassten sich Gimbel et al. in der kürzlich veröffentlichten, open-label und randomisierten POPular-AGE Studie ebenfalls mit der DAPT mit ASS und Clopidogrel in der Studiengruppe und überwiegend Ticagrelor und ASS in der Kontrollgruppe [151]. Hierbei wurden 1011 Patienten ab einem Alter von 70 Jahren nach ACS ohne ST-Hebungen in die Studie eingeschlossen und randomisiert [151]. Es konnte eine Überlegenheit der Therapie mit Clopidogrel gegenüber einer hochpotenten Plättchenhemmung mit Ticagrelor in Bezug auf die Häufigkeit von Blutungsereignissen bei ebenfalls ähnlich häufig aufgetretenen kombinierten Endpunkten, wie Apoplex, eine erneute Myokardischämie, Tod oder Blutung gezeigt werden [151]. Daraus lässt sich ableiten, dass sich die Ergebnisse unserer Untersuchung mit Prasugrel nicht zwingend auf die Therapie mit dem ebenfalls hochpotenten Ticagrelor übertragen lassen. Weitere aussagekräftige Untersuchungen sind in diesem Bereich und auch mit

Patienten über 80 Jahren, die in unserer Studie durch das Studienprotokoll ausgeschlossen waren, sicherlich sinnvoll.

5.2 Limitationen

Die wohl gravierendste Einschränkung der Studie ist die geringe Fallzahl der Patienten > 70 Jahre. Hieraus resultierten eine weitere Streuung und somit größere Konfidenzintervalle für das Auftreten der Endpunkte. Zudem scheint die Wahl des vordefinierten Cut-Off-Alters von 70 Jahren als Grenze zwischen den Jüngeren und älteren Patienten auf den ersten Blick willkürlich zu sein. Diese Altersgrenze deckt sich jedoch mit vielen weiteren Studien, die die Auswirkungen des Patientenalters bei ACS und PCI untersuchen, und soll somit eine einfachere Basis für Vergleiche schaffen [148, 152].

Im Gegensatz zur Tropical-ACS Studie war es im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich, die ischämischen Endpunkte näher zu differenzieren und genauere Aussagen über den klinischen Nutzen der verschiedenen Endpunkte in Kontroll- und Studiengruppe zu treffen.

Neben Clopidogrel war durch das Studienprotokoll ausschließlich Prasugrel als alternative Thrombozytenaggregationshemmung festgelegt. Andere im klinischen Alltag gängige, hochpotente P2Y₁₂-Inhibitoren wie beispielsweise Ticagrelor wurden nicht getestet, weshalb es unklar bleibt, inwiefern die erhobenen Daten auf die Einnahme dieser Medikamente übertragen werden können. Außerdem wurden alle Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses 80 Jahre oder älter waren, durch das Studienprotokoll von der Untersuchung ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, Aussagen über diese Patientengruppe zu treffen.

5.3 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Vorteile der plättchenfunktionsgesteuerten Deeskalation der dualen Plättchenhemmung nach akutem Koronarsyndrom nicht für Patienten jeden Alters gleichermaßen bestehen. Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen konnten bei den Blutungskomplikationen festgestellt werden, die in der Population der Jüngeren deutlich seltener auftraten. Sämtliche ischämische Ereignisse traten in allen Subpopulationen annähernd gleich häufig auf. Hieraus lässt sich ableiten, dass die frühe kontrollierte Deeskalation eine sichere Therapieoption für Patienten

jeden Alters nach ACS und PCI ist, wobei jüngere Patienten zusätzlich von signifikant seltener auftretenden Blutungskomplikationen profitieren.

6. Zusammenfassung

Die frühe Deeskalation der dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Prasugrel durch den Wechsel auf den niedrigpotenteren P2Y₁₂-Inhibitor Clopidogrel ist bei Patienten nach einem ACS und erfolgreicher Koronarintervention im klinischen Alltag eine gängige Behandlungsmethode. Da neben vielen weiteren Risikofaktoren das Alter eine große Rolle für die Prognose nach einem ACS und auch für das Auftreten von Komplikationen im Rahmen der dualen Plättchenhemmung spielt, ist es sinnvoll, die Auswirkungen einer frühen Deeskalation der antithrombozytären Therapie für verschiedene Altersgruppen zu untersuchen. Nach diesen Gesichtspunkten analysiert wurden Daten, welche im Rahmen der multizentrischen, randomisierten, parallelen, prospektiven Nicht-Unterlegenheits- TROPICAL-ACS Studie erhoben worden sind. In die Studie konnten insgesamt 2610 Troponin-positive ACS-Patienten nach erfolgreicher Koronarintervention eingeschlossen werden, wobei 370 Studienteilnehmer älter als 70 Jahre waren und 2240 Probanden 70 Jahre oder jünger. Es konnte festgestellt werden, dass jüngere Patienten von der frühen und kontrollierten Deeskalation der Therapie durch das Umstellen von Prasugrel auf Clopidogrel mehr als die älteren Studienteilnehmer profitierten. Der größte Nutzen zeigte sich in der Altersgruppe bis 57 Jahre. Da ischämische Ereignisse über alle Altersgruppen hinweg annähernd gleich häufig auftraten, ist davon auszugehen, dass vor allem die signifikant seltener auftretenden Blutungsereignisse in der Studiengruppe der jüngeren Patienten ausschlaggebend für das Ergebnis waren. Der klinische Nutzen der frühen Umstellung auf Clopidogrel nahm zwar mit zunehmenden Alter ab, jedoch zeigte sich auch bei den über 70-jährigen Patienten kein Hinweis darauf, dass die frühe kontrollierte Deeskalation gegenüber der kontinuierlichen Einnahme von Prasugrel hinsichtlich des Outcomes Nachteile für die Patienten hatte. Da Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses 80 Jahre oder älter waren, durch das Studienprotokoll der TROPICAL-ACS Studie ausgeschlossen waren, kann für diese Altersgruppe keine Aussagen getroffen werden. Dies sollte Gegenstand weitere Untersuchungen sein.

7. Literaturverzeichnis

1. RocheDiagnostics. *Multiplate® Analyzer*. 2019 11.01.2019 09.07.2019]; Available from: <https://www.roche.de/diagnostics/systeme/gerinnungsdiagnostik/multiplate-analyzer.html>.
2. Saß, A.-C. *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis.* . Robert Koch Institut, 2015.
3. Mortality, G.B.D. and C. Causes of Death, *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet, 2016. **388**(10053): p. 1459-1544.
4. Jagannathan, R., et al., *Global Updates on Cardiovascular Disease Mortality Trends and Attribution of Traditional Risk Factors*. Curr Diab Rep, 2019. **19**(7): p. 44.
5. James, S.L., et al., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. The Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1789-1858.
6. Kuhnert, M.A.B.R., *12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland*. Journal of Health Monitoring, 2017. **Robert Koch-Institut**.
7. Bayturan, O., et al., *Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome*. Am J Cardiol, 2010. **105**(12): p. 1735-9.
8. Hyman, D.J. and V.N. Pavlik, *Uncontrolled hypertension as a risk for coronary artery disease: patient characteristics and the role of physician intervention*. Curr Atheroscler Rep, 2003. **5**(2): p. 131-8.
9. Price, J.F., et al., *Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study*. Eur Heart J, 1999. **20**(5): p. 344-53.
10. Otaki, Y., et al., *Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry)*. Am J Cardiol, 2013. **111**(8): p. 1081-6.
11. Pekkanen, J., et al., *Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease*. N Engl J Med, 1990. **322**(24): p. 1700-7.
12. Fuster, V., et al., *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2)*. N Engl J Med, 1992. **326**(5): p. 310-8.
13. Worthley, S.G., et al., *Coronary artery disease: pathogenesis and acute coronary syndromes*. Mt Sinai J Med, 2001. **68**(3): p. 167-81.

14. Roffi, M., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 267-315.
15. Neumann, F.J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. EuroIntervention, 2019. **14**(14): p. 1435-1534.
16. Task Force, M., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
17. Collet, J.P., et al., *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur Heart J, 2020.
18. Asada, Y., et al., *Thrombus Formation and Propagation in the Onset of Cardiovascular Events*. J Atheroscler Thromb, 2018. **25**(8): p. 653-664.
19. Findlay, I.N. and A.D. Cunningham, *Definition of acute coronary syndrome*. Heart, 2005. **91**(7): p. 857-9.
20. *Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. Eur Heart J, 2000. **21**(18): p. 1502-13.
21. Shah, A.S.V., et al., *High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial*. Lancet, 2018. **392**(10151): p. 919-928.
22. Braunwald, E. and D.A. Morrow, *Unstable angina: is it time for a requiem?* Circulation, 2013. **127**(24): p. 2452-7.
23. Thygesen, K., et al., *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*. Eur Heart J, 2019. **40**(3): p. 237-269.
24. Goodman, S.G., et al., *The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*. Am Heart J, 2006. **151**(3): p. 654-60.
25. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2018. **39**(2): p. 119-177.
26. Keeley, E.C., J.A. Boura, and C.L. Grines, *Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials*. Lancet, 2003. **361**(9351): p. 13-20.

27. Lincoff, A.M., et al., *Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial*. JAMA, 2004. **292**(6): p. 696-703.
28. Neumann, F.J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. Eur Heart J, 2019. **40**(2): p. 87-165.
29. Valgimigli, M., et al., *Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial*. Lancet, 2015. **385**(9986): p. 2465-76.
30. Ryan, T.J., et al., *Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)*. Circulation, 1988. **78**(2): p. 486-502.
31. Theuerle, J., et al., *Utility of the ACC/AHA lesion classification as a predictor of procedural, 30-day and 12-month outcomes in the contemporary percutaneous coronary intervention era*. Catheter Cardiovasc Interv, 2018. **92**(3): p. E227-E234.
32. Nordmann, A.J., et al., *Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Med, 2004. **116**(4): p. 253-62.
33. Grines, C.L., et al., *Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group*. N Engl J Med, 1999. **341**(26): p. 1949-56.
34. Kastrati, A., et al., *Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction*. Eur Heart J, 2007. **28**(22): p. 2706-13.
35. Bona, K.H., et al., *Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease*. N Engl J Med, 2016. **375**(13): p. 1242-52.
36. Stone, G.W., et al., *Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents*. N Engl J Med, 2007. **356**(10): p. 998-1008.
37. Stone, G.W., et al., *Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease*. N Engl J Med, 2010. **362**(18): p. 1663-74.
38. Dangas, G.D., et al., *Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions)*. JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(9): p. 914-22.

39. van Boven, N., et al., *Stent thrombosis in early-generation drug-eluting stents versus newer-generation everolimus-eluting stent assorted by LVEF*. Heart, 2015. **101**(1): p. 50-7.
40. Raber, L., et al., *Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study*. Circulation, 2012. **125**(9): p. 1110-21.
41. Wang, G., et al., *Three-year follow up of biodegradable polymer cobalt-chromium sirolimus-eluting stent (EXCROSSAL) in treating de novo coronary artery disease: Pooled analysis of CREDIT II and CREDIT III trials*. Catheter Cardiovasc Interv, 2020: p. 565-571.
42. Kim, C.H., et al., *Long-Term Comparison of Platinum Chromium Everolimus-Eluting Stent vs. Cobalt Chromium Zotarolimus-Eluting Stent- 3-Year Outcomes From the HOST-ASSURE Randomized Clinical Trial*. Circ J, 2019. **83**(7): p. 1489-1497.
43. Verdoia, M., et al., *Poly (l-lactic acid) bioresorbable scaffolds versus metallic drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease: A meta-analysis of 11 randomized trials*. Catheter Cardiovasc Interv, 2020. **96**(4): p. 813-824.
44. Ni, L., et al., *Bioresorbable vascular stents and drug-eluting stents in treatment of coronary heart disease: a meta-analysis*. J Cardiothorac Surg, 2020. **15**(1): p. 26.
45. Schomig, A., et al., *A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents*. N Engl J Med, 1996. **334**(17): p. 1084-9.
46. Valgimigli, M., et al., *2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS*. Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **53**(1): p. 34-78.
47. Jurk, K. and B.E. Kehrel, *Platelets: physiology and biochemistry*. Semin Thromb Hemost, 2005. **31**(4): p. 381-92.
48. Hanson, S.R. and S.J. Slichter, *Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement*. Blood, 1985. **66**(5): p. 1105-9.
49. Jenne, C.N., R. Urrutia, and P. Kubes, *Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity*. Int J Lab Hematol, 2013. **35**(3): p. 254-61.
50. Contursi, A., et al., *Platelets as crucial partners for tumor metastasis: from mechanistic aspects to pharmacological targeting*. Cell Mol Life Sci, 2017. **74**(19): p. 3491-3507.
51. Gear, A.R. and D. Camerini, *Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense*. Microcirculation, 2003. **10**(3-4): p. 335-50.
52. Gaertner, F. and S. Massberg, *Patrolling the vascular borders: platelets in immunity to infection and cancer*. Nat Rev Immunol, 2019. **19**(12): p. 747-760.
53. Massberg, S., C. Schulz, and M. Gawaz, *Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome*. Semin Vasc Med, 2003. **3**(2): p. 147-62.

54. Versteeg, H.H., et al., *New fundamentals in hemostasis*. *Physiol Rev*, 2013. **93**(1): p. 327-58.
55. Davi, G. and C. Patrono, *Platelet activation and atherothrombosis*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(24): p. 2482-94.
56. Dorsam, R.T. and S.P. Kunapuli, *Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation*. *J Clin Invest*, 2004. **113**(3): p. 340-5.
57. Holinstat, M. and P.F. Bray, *Protease receptor antagonism to target blood platelet therapies*. *Clin Pharmacol Ther*, 2016. **99**(1): p. 72-81.
58. Furie, B. and B.C. Furie, *Mechanisms of thrombus formation*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(9): p. 938-49.
59. Jackson, S.P., W.S. Nesbitt, and S. Kulkarni, *Signaling events underlying thrombus formation*. *J Thromb Haemost*, 2003. **1**(7): p. 1602-12.
60. Tantry, U.S., 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**(24): p. 2261-73.
61. Angiolillo, D.J., D. Capodanno, and S. Goto, *Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(1): p. 17-28.
62. Sullivan, M.H., et al., *Equivalent inhibition of in vivo platelet function by low dose and high dose aspirin treatment*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1990. **39**(4): p. 319-21.
63. Schror, K., *Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis*. *Semin Thromb Hemost*, 1997. **23**(4): p. 349-56.
64. Antithrombotic Trialists, C., et al., *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. *Lancet*, 2009. **373**(9678): p. 1849-60.
65. Roth, G.J., N. Stanford, and P.W. Majerus, *Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1975. **72**(8): p. 3073-6.
66. Peters, R.J., et al., *Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study*. *Circulation*, 2003. **108**(14): p. 1682-7.
67. Xian, Y., et al., *Association of Discharge Aspirin Dose With Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Insights From the Treatment with ADP Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study*. *Circulation*, 2015. **132**(3): p. 174-81.

68. Antithrombotic Trialists, C., *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. *BMJ*, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
69. Yusuf, S., et al., *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(7): p. 494-502.
70. Cattaneo, M., *P2Y12 receptors: structure and function*. *J Thromb Haemost*, 2015. **13 Suppl 1**: p. S10-6.
71. Bertrand, M.E., et al., *Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS)*. *Circulation*, 2000. **102**(6): p. 624-9.
72. Campo, G., et al., *Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **50**(12): p. 1132-7.
73. Angiolillo, D.J. and P. Capranzano, *Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors*. *Am Heart J*, 2008. **156**(2 Suppl): p. S10-5.
74. Savi, P., et al., *Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel*. *Biochem Pharmacol*, 1992. **44**(3): p. 527-32.
75. Savi, P., et al., *Clopidogrel: a review of its mechanism of action*. *Platelets*, 1998. **9**(3-4): p. 251-5.
76. Patti, G., et al., *Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(15): p. 1592-9.
77. Hochholzer, W., et al., *Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention*. *Circulation*, 2005. **111**(20): p. 2560-4.
78. Serebruany, V.L., et al., *Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(2): p. 246-51.
79. Gurbel, P.A., et al., *Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity*. *Circulation*, 2003. **107**(23): p. 2908-13.
80. Matetzky, S., et al., *Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction*. *Circulation*, 2004. **109**(25): p. 3171-5.

81. Muller, I., et al., *Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement*. *Thromb Haemost*, 2003. **89**(5): p. 783-7.
82. Sofi, F., et al., *Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis*. *Thromb Haemost*, 2010. **103**(4): p. 841-8.
83. Gurbel, P.A., et al., *Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(10): p. 1827-32.
84. Shuldiner, A.R., et al., *Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy*. *JAMA*, 2009. **302**(8): p. 849-57.
85. Gilard, M., et al., *Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(3): p. 256-60.
86. Sibbing, D., et al., *Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel*. *Thromb Haemost*, 2009. **101**(4): p. 714-9.
87. Hochholzer, W., et al., *Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(22): p. 2427-34.
88. Angiolillo, D.J., et al., *Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(11): p. 1139-46.
89. Rodriguez, A.E., et al., *Did Prasugrel and Ticagrelor Offer the Same Benefit in Patients with Acute Coronary Syndromes after Percutaneous Coronary Interventions Compared to Clopidogrel? Insights from Randomized Clinical Trials, Registries and Meta-analysis*. *Curr Pharm Des*, 2018. **24**(4): p. 465-477.
90. Wiviott, S.D., et al., *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
91. Angiolillo, D.J., E.R. Bates, and T.A. Bass, *Clinical profile of prasugrel, a novel thienopyridine*. *Am Heart J*, 2008. **156**(2 Suppl): p. S16-22.
92. Wallentin, L., et al., *Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(1): p. 21-30.
93. Farid, N.A., et al., *The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans*. *Drug Metab Dispos*, 2007. **35**(7): p. 1096-104.

94. Payne, C.D., et al., *Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel*. J Cardiovasc Pharmacol, 2007. **50**(5): p. 555-62.
95. Siller-Matula, J.M., et al., *Inter-patient variability of platelet reactivity in patients treated with prasugrel and ticagrelor*. Platelets, 2016. **27**(4): p. 373-7.
96. Bernlochner, I., et al., *Antiplatelet efficacy of prasugrel in patients with high on-clopidogrel treatment platelet reactivity and a history of coronary stenting*. Thromb Haemost, 2013. **109**(3): p. 517-24.
97. Mayer, K., et al., *Predictors of antiplatelet response to prasugrel during maintenance treatment*. Platelets, 2015. **26**(1): p. 53-8.
98. Antman, E.M., 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**(21): p. 2028-33.
99. Wallentin, L., et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
100. Becker, R.C., 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**(23): p. 2933-44.
101. Rollini, F., Franchi, F., and D.J. Angiolillo, *Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease*. Nat Rev Cardiol, 2016. **13**(1): p. 11-27.
102. De Luca, L., et al., *Switching of platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Review of the literature and practical considerations*. Am Heart J, 2016. **176**: p. 44-52.
103. Fuertes Ferre, G., et al., *Frequency and Reasons of Dual Antiplatelet Therapy Discontinuation and Switching of P2Y12 Inhibitors in Patients with Acute Coronary Syndrome Treated with Stent Implantation*. Cardiology, 2019. **142**(4): p. 203-207.
104. Davies, A., et al., *Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a model-based cost-effectiveness analysis for Germany, Sweden, the Netherlands, and Turkey*. J Med Econ, 2013. **16**(4): p. 510-21.
105. De Luca, L., 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**(4): p. 459-466.
106. Cuisset, T., 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**(41): p. 3070-3078.

107. Sibbing, D., et al., *Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention*. JACC Cardiovasc Interv, 2019.
108. Kala, P., et al., *Age-related treatment strategy and long-term outcome in acute myocardial infarction patients in the PCI era*. BMC Cardiovasc Disord, 2012. **12**: p. 31.
109. Granger, C.B., et al., *Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events*. Arch Intern Med, 2003. **163**(19): p. 2345-53.
110. Gharacholou, S.M., et al., *Age and outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: findings from the APEX-AMI trial*. Arch Intern Med, 2011. **171**(6): p. 559-67.
111. Roule, V., et al., *Antithrombotic Therapy for ACS in Elderly Patients*. Cardiovasc Drugs Ther, 2017. **31**(5-6): p. 609-618.
112. Rosengren, A., et al., *Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey*. Eur Heart J, 2006. **27**(7): p. 789-95.
113. Reiter, M., et al., *Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays*. Eur Heart J, 2011. **32**(11): p. 1379-89.
114. Brieger, D., et al., *Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events*. Chest, 2004. **126**(2): p. 461-9.
115. Bueno, H., et al., *Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies*. Eur Heart J, 2011. **32**(1): p. 51-60.
116. Kaura, A., et al., *Invasive versus non-invasive management of older patients with non-ST elevation myocardial infarction (SENIOR-NSTEMI): a cohort study based on routine clinical data*. Lancet, 2020. **396**(10251): p. 623-634.
117. Cantor, W.J., et al., *Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial*. Am Heart J, 2015. **170**(5): p. 880-6.
118. Boersma, E., et al., *Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators*. Circulation, 2000. **101**(22): p. 2557-67.
119. Li, L., et al., *Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study*. Lancet, 2017. **390**(10093): p. 490-499.
120. Alexander, K.P., et al., *Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals*

- from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*, 2007. **115**(19): p. 2549-69.
121. Alexander, K.P., et al., *Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology*. *Circulation*, 2007. **115**(19): p. 2570-89.
 122. Parodi, G., et al., *Residual platelet reactivity and outcomes with 5 mg prasugrel therapy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention*. *Int J Cardiol*, 2014. **176**(3): p. 874-7.
 123. Silvain, J., et al., *High on-thienopyridine platelet reactivity in elderly coronary patients: the SENIOR-PLATELET study*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(10): p. 1241-9.
 124. Savonitto, S., et al., *Comparison of Reduced-Dose Prasugrel and Standard-Dose Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Revascularization*. *Circulation*, 2018. **137**(23): p. 2435-2445.
 125. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ*, 1994. **308**(6921): p. 81-106.
 126. Ekerstad, N., et al., *Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction*. *Circulation*, 2011. **124**(22): p. 2397-404.
 127. Sibbing, D., 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**(10104): p. 1747-1757.
 128. Sibbing, D., et al., *A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial*. *Thromb Haemost*, 2017. **117**(1): p. 188-195.
 129. Ganz, W., *The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial*. *N Engl J Med*, 1985. **313**(16): p. 1018.
 130. Mehran, R., et al., *Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium*. *Circulation*, 2011. **123**(23): p. 2736-47.
 131. Cutlip, D.E., et al., *Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions*. *Circulation*, 2007. **115**(17): p. 2344-51.

132. Sibbing, D., et al., *Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment*. *Thromb Haemost*, 2008. **99**(1): p. 121-6.
133. Mueller, T., et al., *Utility of whole blood impedance aggregometry for the assessment of clopidogrel action using the novel Multiplate analyzer--comparison with two flow cytometric methods*. *Thromb Res*, 2007. **121**(2): p. 249-58.
134. Braun, S., et al., *Assessment of platelet function in whole blood by multiple electrode aggregometry: transport of samples using a pneumatic tube system*. *Am J Clin Pathol*, 2009. **132**(5): p. 802-3; author reply 803-4.
135. Johnson, T.W., et al., *A Study of Platelet Inhibition, Using a 'Point of Care' Platelet Function Test, following Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction [PINPOINT-PPCI]*. *PLoS One*, 2015. **10**(12): p. e0144984.
136. Sibbing, D., 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**(10): p. 849-56.
137. Aradi, D., 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**(27): p. 1762-71.
138. Goedel, A., et al., *Enhanced platelet inhibition by clopidogrel and risk of bleeding in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation*. *EuroIntervention*, 2019.
139. Bonetti, M. and R.D. Gelber, *Patterns of treatment effects in subsets of patients in clinical trials*. *Biostatistics*, 2004. **5**(3): p. 465-81.
140. Sibbing, 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**(29): p. 2749-2758.
141. Zettler, M.E., et al., *Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study*. *Am Heart J*, 2017. **183**: p. 62-68.
142. Angiolillo, D.J., et al., *International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies*. *Circulation*, 2017. **136**(20): p. 1955-1975.
143. Straub, N., et al., *A model-based analysis of the clinical and economic impact of personalising P2Y12-receptor inhibition with platelet function testing in acute coronary syndrome patients*. *Thromb Haemost*, 2014. **111**(2): p. 290-9.

144. Czarny, M.J., et al., *Adherence to dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review*. Clin Cardiol, 2014. **37**(8): p. 505-13.
145. Cutlip, D.E., et al., *Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(3): p. 404-410.
146. Armero, S., et al., *Rate of nuisance bleedings and impact on compliance to prasugrel in acute coronary syndromes*. Am J Cardiol, 2011. **108**(12): p. 1710-3.
147. Cayla, G., et al., *Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial*. Lancet, 2016. **388**(10055): p. 2015-2022.
148. Ferri, L.A., et al., *A comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization: Design and rationale of the randomized Elderly-ACS 2 study*. Am Heart J, 2016. **181**: p. 101-106.
149. Erlinge, D., et al., *Prasugrel 5 mg in the very elderly attenuates platelet inhibition but maintains noninferiority to prasugrel 10 mg in nonelderly patients: the GENERATIONS trial, a pharmacodynamic and pharmacokinetic study in stable coronary artery disease patients*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(7): p. 577-83.
150. Jernberg, T., et al., *Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease*. Eur Heart J, 2006. **27**(10): p. 1166-73.
151. Gimbel, M., et al., *Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial*. Lancet, 2020. **395**(10233): p. 1374-1381.
152. Ahmed, E., et al., *Effect of age on clinical presentation and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndrome: a 20-year registry in a middle eastern country*. Open Cardiovasc Med J, 2012. **6**: p. 60-7.

8. Anhang

Formblatt „Follow-Up“ zu den Zeitpunkten 30 Tage, 6 und 12 Monate nach
Studieneinschluss

9. Danksagung

Ohne die Unterstützung vieler Menschen wäre es nicht möglich gewesen, diese Dissertation zu verfassen, wofür ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken möchte.

Mein besonderer Dank gilt zunächst Priv.-Doz. Dr. med. Lisa Gross für die ausgezeichnete Betreuung und die enorme Unterstützung während der gesamten Zeit.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Dirk Sibbing für das Überlassen des überaus interessanten Dissertationsthemas, die jahrelange Förderung und die Möglichkeit der Teilnahme an den vielen Kongressen und wissenschaftlichen Tagungen bedanken.

Auch den Study Nurses, den Ärzten der Medizinischen Klinik I und dem restlichen Studienteam der Tropical-ACS Studie möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für die tolle Zusammenarbeit aussprechen.

Natürlich gebührt ein großer Dank auch allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und ohne die Studien wie diese nicht möglich wären.

Zuletzt möchte ich noch meiner Familie und meinem Partner für die vielen ermutigenden und motivierenden Worte, ihre Geduld und ganz einfach dafür, dass sie immer für mich da sind, „Danke“ sagen.



Eidesstattliche Versicherung

Deuschl, Sabine

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Der Einfluss des Patientenalters auf den klinischen Nutzen der frühen kontrollierten Deeskalation der Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Rahmen der TROPICAL-ACS Studie

(Testing RespOnsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet treatment for Acute Coronary Syndromes trial)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.04.2022

Sabine Deuschl

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand