

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Analyse verfügbarer  
Risikostratifizierungssysteme bei Patienten  
mit symptomatischer kardiovaskulärer Erkrankung:  
Vorhersagekraft kardiovaskulärer Ereignisse in einem  
ein-, drei- sowie fünf-Jahres-Follow-up**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Kaltenbach, Sarah Nadine**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Rath

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. V. Steger

Tag der Disputation: 15.01.2025

## **Inhalt**

Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellen .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	8
1 Koronare Herzkrankheit.....	10
1.1 Chronisches Koronarsyndrom (CCS).....	10
1.2 Akutes Koronarsyndrom (ACS).....	10
1.3 Epidemiologie .....	11
1.4 Ätiologie und Pathogenese .....	11
1.5 Koronarangiographie.....	12
1.5.1 Die perkutane Koronarintervention (PCI).....	13
1.6 Duale antithrombozytäre Therapie (DAPT).....	13
1.7 Risiko Scores bei koronarer Herzkrankheit.....	14
1.7.1 CALIBER Score .....	14
1.7.2 PREDICT STABLE Score .....	16
1.7.3 GRACE Score 2.0.....	17
1.7.4 PARIS Score.....	19
1.7.5 DAPT Score.....	21
1.7.6 PRECISE DAPT Score .....	22
1.8 Zielsetzung und Fragestellung.....	24
2 Material und Methoden .....	24
2.1 Studiendesign und Studienpopulation.....	24
2.2 Berechnung der Scores .....	25
2.3 Ablauf der Datenerhebung hinsichtlich der definierten Endpunkte.....	26
2.4 Klinische Endpunkte.....	27
2.4.1 Primär kombinierter Endpunkt (KE) .....	27
2.4.2 Sekundäre Endpunkte .....	27
2.5 Statistische Analyse .....	29
2.6 Ethikstatement .....	29
3 Ergebnisse.....	29

3.1	Basischarakteristika der Studienpatienten .....	29
3.2	Klinische Endpunkte der gesamten Studienkohorte.....	33
3.2.1	Klinische Endpunkte nach einjährigem Beobachtungszeitraum..	33
3.2.2	Klinische Endpunkte nach dreijährigem Beobachtungszeitraum	33
3.2.3	Klinische Endpunkte nach fünfjährigem Beobachtungszeitraum	34
3.3	Risikoscores.....	35
3.3.1	CALIBER Score .....	35
3.3.2	PREDICT STABLE Score .....	41
3.3.3	GRACE Score 2.0.....	47
3.3.4	PARIS CTE Score.....	53
3.3.5	PARIS MB Score .....	58
3.3.6	DAPT Score.....	64
3.3.7	PRECISE DAPT Score .....	69
4	Diskussion .....	74
4.1	CALIBER Score .....	74
4.2	PREDICT STABLE Score .....	76
4.3	GRACE Score 2.0.....	77
4.4	PARIS Score.....	78
4.4.1	PARIS CTE Score.....	79
4.4.2	PARIS MB Score .....	80
4.5	DAPT Score .....	81
4.6	PRECISE DAPT Score .....	83
4.7	Limitationen.....	85
4.8	Schlussfolgerung.....	86
5	Zusammenfassung .....	87
6	Literaturverzeichnis.....	89
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	96
8	Veröffentlichungen.....	97
9	Danksagung.....	98

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Risikogruppen PREDICT STABLE Score .....	16
Abbildung 2	Risikogruppen PARIS MB Score .....	19
Abbildung 3	Risikogruppen PARIS CTE Score .....	20
Abbildung 4	Risikogruppen DAPT Score .....	22
Abbildung 5	Risikogruppen PRECISE DAPT Score .....	23
Abbildung 6	Ablauf der Score Berechnung.....	25
Abbildung 7	Ablauf der Endpunkterfassung nach fünf Jahren.....	26
Abbildung 8	Kaplan-Meier-Kurve CALIBER Score Überleben fünf Jahre.....	37
Abbildung 9	Kaplan-Meier-Kurve CALIBER Score Myokardinfarkt fünf Jahre .....	38
Abbildung 10	ROC-Kurve primär kombinierter Endpunkt CALIBER Score ein Jahr.....	39
Abbildung 11	ROC-Kurve primär kombinierter Endpunkt CALIBER Score drei Jahre.....	40
Abbildung 12	ROC-Kurve primär kombinierter Endpunkt CALIBER Score fünf Jahre.....	40
Abbildung 13	Kaplan-Meier-Kurve PREDICT STABLE Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre.....	44
Abbildung 14	ROC-Kurve PREDICT STABLE Score primär kombinierter Endpunkt ein Jahr.....	45
Abbildung 15	ROC-Kurve PREDICT STABLE Score primär kombinierter Endpunkt drei Jahre .....	46
Abbildung 16	ROC-Kurve PREDICT STABLE Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre .....	46
Abbildung 17	Kaplan-Meier-Kurve GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung Überleben fünf Jahre .....	50
Abbildung 18	ROC-Kurve GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung primär kombinierter Endpunkt ein Jahr .....	51
Abbildung 19	ROC-Kurve GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung primär kombinierter Endpunkt drei Jahre .....	52

Abbildung 20	ROC-Kurve GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre .....	52
Abbildung 21	Kaplan-Meier-Kurve PARIS CTE Score Myokardinfarkt fünf Jahre .....	56
Abbildung 22	ROC-Kurve PARIS CTE Score primär kombinierter Endpunkt ein Jahr.....	57
Abbildung 23	ROC-Kurve PARIS CTE Score primär kombinierter Endpunkt drei Jahre .....	57
Abbildung 24	ROC-Kurve PARIS CTE Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre .....	58
Abbildung 25	Kaplan-Meier-Kurve PARIS MB Score Blutung fünf Jahre .....	61
Abbildung 26	ROC-Kurve PARIS MB Score primär kombinierter Endpunkt ein Jahr.....	62
Abbildung 27	ROC-Kurve PARIS MB Score primär kombinierter Endpunkt drei Jahre .....	63
Abbildung 28	ROC-Kurve PARIS MB Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre .....	63
Abbildung 29	Kaplan-Meier-Kurve DAPT Score Myokardinfarkt fünf Jahre....	66
Abbildung 30	Kaplan-Meier-Kurve DAPT Score Blutung fünf Jahre .....	66
Abbildung 31	ROC-Kurve DAPT Score primär kombinierter Endpunkt ein Jahr .....	67
Abbildung 32	ROC-Kurve DAPT Score primär kombinierter Endpunkt drei Jahre .....	68
Abbildung 33	ROC-Kurve DAPT Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre .....	68
Abbildung 34	Kaplan-Meier-Kurve PRECISE DAPT Score Blutung fünf Jahre .....	71
Abbildung 35	ROC-Kurve PRECISE DAPT Score primär kombinierter Endpunkt ein Jahr.....	72
Abbildung 36	ROC-Kurve PRECISE DAPT Score primär kombinierter Endpunkt drei Jahre .....	73

Abbildung 37	ROC-Kurve PRECISE DAPT Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre .....	73
--------------	---	----

## **Tabellen**

Tabelle 1	Parameter CALIBER Score .....	15
Tabelle 2	Parameter PREDICT STABLE Score .....	16
Tabelle 3	Parameter GRACE Score 2.0 und vereinfachter GRACE Score 2.0 .....	18
Tabelle 4	Parameter PARIS MB Score .....	19
Tabelle 5	Parameter PARIS CTE Score.....	20
Tabelle 6	Parameter DAPT Score .....	22
Tabelle 7	Parameter PRECISE DAPT Score .....	23
Tabelle 8	Anzahl Patienten ohne Endpunkterfassung.....	27
Tabelle 9	Blutungsklassifizierung nach BARC Bleeding Score .....	28
Tabelle 10	Basischarakteristika Studienkollektiv .....	31
Tabelle 11	Klinische Endpunkte ein Jahr nach Studieneinschluss.....	33
Tabelle 12	Klinische Endpunkte drei Jahre nach Studieneinschluss.....	34
Tabelle 13	Klinische Endpunkte fünf Jahre nach Studieneinschluss.....	34
Tabelle 14	Univariate Cox-Regressionsanalyse CALIBER Score ein Jahr .....	35
Tabelle 15	Univariate Cox-Regressionsanalyse CALIBER Score drei Jahre .....	36
Tabelle 16	Univariate Cox-Regressionsanalyse CALIBER Scores fünf Jahre .....	37
Tabelle 17	ROC-Analyse CALIBER Score ein Jahr .....	39
Tabelle 18	ROC-Analyse CALIBER Score drei Jahre .....	40
Tabelle 19	ROC-Analyse CALIBER Score fünf Jahre .....	40
Tabelle 20	Univariate Cox-Regressionsanalyse PREDICT STABLE Score ein Jahr .....	41
Tabelle 21	Univariate Cox-Regressionsanalyse PREDICT STABLE Score drei Jahre .....	42

Tabelle 22	Univariate Cox-Regressionsanalyse PREDICT STABLE Score fünf Jahre .....	43
Tabelle 23	ROC-Analyse PREDICT STABLE Score ein Jahr .....	45
Tabelle 24	ROC-Analyse PREDICT STABLE Score drei Jahre .....	46
Tabelle 25	ROC-Analyse PREDICT STABLE Score fünf Jahre .....	46
Tabelle 26	Univariate Cox-Regressionsanalyse GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung ein Jahr .....	47
Tabelle 27	Univariate Cox-Regressionsanalyse GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung drei Jahre .....	48
Tabelle 28	Univariate Cox-Regressionsanalyse GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung fünf Jahre .....	49
Tabelle 29	ROC-Analyse GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung ein Jahr .....	51
Tabelle 30	ROC-Analyse GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung drei Jahre .....	52
Tabelle 31	ROC-Analyse GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung fünf Jahre .....	52
Tabelle 32	Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS CTE Score ein Jahr .....	54
Tabelle 33	Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS CTE Score drei Jahre .....	54
Tabelle 34	Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS CTE Score fünf Jahre .....	55
Tabelle 35	ROC-Analyse PARIS CTE Score ein Jahr .....	57
Tabelle 36	ROC-Analyse PARIS CTE Score drei Jahre .....	57
Tabelle 37	ROC-Analyse PARIS CTE Score fünf Jahre .....	58
Tabelle 38	Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS MB Score ein Jahr .....	59
Tabelle 39	Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS MB Score drei Jahre .....	60
Tabelle 40	Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS MB Score fünf Jahre .....	60

Tabelle 41	ROC-Analyse PARIS MB Score ein Jahr .....	62
Tabelle 42	ROC-Analyse PARIS MB Score drei Jahre .....	63
Tabelle 43	ROC-Analyse PARIS MB Score fünf Jahre .....	63
Tabelle 44	Univariate Cox-Regressionsanalyse DAPT Score ein Jahr .....	64
Tabelle 45	Univariate Cox-Regressionsanalyse DAPT Score drei Jahre ....	65
Tabelle 46	Univariate Cox-Regressionsanalyse DAPT Score fünf Jahre ....	65
Tabelle 47	ROC-Analyse DAPT Score ein Jahr .....	67
Tabelle 48	ROC-Analyse DAPT Score drei Jahre .....	68
Tabelle 49	ROC-Analyse DAPT Score fünf Jahre .....	68
Tabelle 50	Univariate Cox-Regressionsanalyse PRECISE DAPT Score ein Jahr .....	69
Tabelle 51	Univariate Cox-Regressionsanalyse PRECISE DAPT Score drei Jahre.....	70
Tabelle 52	Univariate Cox-Regressionsanalyse PRECIS DAPT Score fünf Jahre.....	70
Tabelle 53	ROC-Analyse PRECISE DAPT Score ein Jahr .....	72
Tabelle 54	ROC-Analyse PRECISE DAPT Score drei Jahre .....	73
Tabelle 55	ROC-Analyse PRECISE DAPT Score fünf Jahre .....	73

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1
AUC	Fläche unter der Kurve
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
β-Blocker	Beta-Rezeptor-Blocker
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Metallstent ohne medikamentöse Beschichtung
CABG	Koronararterien-Bypass
CALIBER	Cardiovascular disease research using linked bespoke studies and electronic health records
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
CK-MB	Creatinkinase mit einer M- und einer B-Untereinheit
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTE	Koronar thrombotische Ereignisse
cTn	Kardiales Troponin
DAPT	Duale antiithrombozytäre Therapie
DES	Medikamenten freisetzender Stent
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRACE	Global registry of acute coronary events
GUSTO	Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries
Hb	Hämoglobin
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HR	Hazard ratio
IS	Ischämischer Schlaganfall
KE	Primär kombinierter Endpunkt
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
MACCE	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiales und cerebrales Ereignis
MB	Schwerwiegende Blutung
MI	Myokardinfarkt
MW	Mittelwert
NMH	Niedermolekulares Heparin

NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
OAK	Orale Antikoagulantien
PARIS	Patterns of non-adherence to anti-platelet regimen in stented patients
PCI	Perkutane Koronarintervention
PPI	Protonenpumpenhemmer
PREDICT	Residual platelet aggregation after deployment of intracoronary stent
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
P2Y <sub>12</sub>	Adenosindiphosphat-Rezeptor der Thrombozyten
RR	Blutdruck
ROC	Receiver operating characteristic
SD	Standardabweichung
ST	EKG-Strecke zwischen QRS-Komplex Ende und Beginn der T-Welle
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TuePIC	Tuebingen Platelet Investigative Consortium
URL	Upper reference limit
VHF	Vorhofflimmern

# **1 Koronare Herzkrankheit**

Die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens in Deutschland an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken, lag im Zeitraum zwischen 2008 und 2011 bei 40- bis 79-Jährigen bei 9,3%. Männer hatten hierbei mit 12,3% ein höheres Risiko als Frauen mit 6,4% [1]. Die ischämische Herzkrankheit erhöht die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten [2].

Als koronare oder ischämische Herzkrankheit wird eine Verengung der Koronarien bezeichnet, dies führt zu einer Minderperfusion des Myokards mit oxygeniertem Blut [3]. Die resultierende myokardiale Ischämie kann als Brustenge, sogenannte Angina Pectoris und Dyspnoe symptomatisch werden.

Klinisch wird zwischen dem chronischen Koronarsyndrom (CCS) und dem akuten Koronarsyndrom (ACS) unterschieden.

## **1.1 Chronisches Koronarsyndrom (CCS)**

Das chronische Koronarsyndrom wurde bis 2017 als „stabile“ koronare Herzkrankheit bezeichnet, diese Begrifflichkeit ist inzwischen obsolet. Die ESC-Leitlinie von 2019 verdeutlicht mit der Einführung des chronischen Koronarsyndroms, dass es sich um ein dynamisches Krankheitsgeschehen handelt, welches jederzeit in eine instabile Phase übergehen kann [4]. Ziel der Therapie ist es, durch Lebensstilmodifikation, Pharmakotherapie und Revaskularisation die koronare Herzkrankheit in der chronischen Phase (CCS) zu stabilisieren [5] und die Symptome zu verbessern.

## **1.2 Akutes Koronarsyndrom (ACS)**

Liegt eine instabile und primär lebensbedrohliche Krankheitsphase vor, handelt es sich um das akute Koronarsyndrom (ACS) [4]. Hierzu zählen die instabile Angina Pectoris, der NSTEMI und der STEMI. Die instabile Angina Pectoris ist definiert als erstmals oder in Ruhe auftretende retrosternale Schmerzen ohne Troponin Anstieg. Der Schmerz kann beispielsweise in Hals, Unterkiefer und den linken Arm ausstrahlen. Kommt es zeitgleich zu einem Anstieg des Troponins, handelt es sich um einen Myokardinfarkt. Zeigen sich im EKG ST-Hebungen liegt ein STEMI vor, bei einem NSTEMI fehlen diese [6].

### **1.3 Epidemiologie**

Weltweit sind im Jahr 2017 8,93 Millionen Menschen an der ischämischen Herzerkrankung verstorben. Dies ist ein Zuwachs von 22,3%, im Vergleich zu 2007 [7].

Der Deutsche Herzbericht 2022 beziffert altersstandardisiert koronare Herzkrankheit als Ursache für Hospitalisierung in Deutschland auf 597,0 Fälle pro 100.000 Einwohner [8]. Männer sind mit 865,6 Fällen deutlich häufiger als Frauen mit 328,5 Fällen pro 100.000 Einwohner betroffen [8]. Die Hospitalisationsrate aufgrund eines akuten Myokardinfarkts lag in Deutschland 2021 bei 209,5 pro 100.000 Einwohner [8]. Die Mortalitätsrate betrug 48,1 pro 100.000 Einwohner [8].

### **1.4 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ursache der koronaren Herzkrankheit ist eine Atherosklerose der Koronarien [3]. Das Erkrankungsrisiko wird häufig durch eine erhöhte Konzentration von LDL im Blut gesteigert [9]. Es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung, die durch Rauchen, Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, das männliche Geschlecht und familiäre Disposition beeinflusst wird [10]. Der genaue Pathomechanismus dieser Risikofaktoren ist bisher weitestgehend unbekannt [11].

Prädilektionsstellen für spätere atherosklerotische Veränderungen können Bifurkationen und Krümmungen des Gefäßsystems sein, da hier häufig eine niedrige oder oszillierende Scherspannung herrscht [12, 13]. Dadurch kann es zu einer adaptiven Intima Verdickung [14] mit Immigration glatter Muskelzellen kommen [15].

Frühe Läsionen können bereits im Kindesalter entstehen [16]. Durch Aufnahme von LDL und anderen Lipoproteinen in die Intima entwickeln sich sogenannte fatty streaks [14]. Die Lipide werden oxidiert und können durch Schaumzellen phagozytiert werden. Hierbei handelt sich um einen chronisch entzündlichen, jedoch noch reversiblen Prozess. Aufgrund vermehrter Ansammlung extrazellulärer Lipide kann es zur unumkehrbaren Bildung einer atherosklerotischen Läsion, auch Plaque genannt, kommen. Bei Größenzunahme entsteht häufig ein nekrotischer Bereich sowie eine dünne, fibröse und meist fragile Kappe, welche

die Plaque bedeckt. Ein sogenanntes Fibroatherom hat sich gebildet [15]. Mit zunehmendem Patientenalter kann es zu einer Verkalkung der atherosklerotischen Plaques kommen [17]. Die Mehrheit der gebildeten Plaques bleibt asymptomatisch, sie können jedoch im Lauf des Lebens immer weiter an Volumen zunehmen. Werden Plaques als Myokardinfarkt oder instabile Angina Pectoris symptomatisch, liegt die Ursache zumeist in einem verengten Gefäßlumen und der Bildung von Thromben. Der auslösende Faktor kann hierbei eine Plaque Ruptur oder eine Plaque Erosion sein. Im Falle einer Plaque Ruptur kommt es zum Einreisen der dünnen fibrösen Kappe [15] und thrombogenes Material des Plaque Inneren wird vom Blutfluss umspült. Die Pathogenese der Plaque Erosion ist nach aktuellem Stand der Forschung noch unklar [18]. An den erodierten Stellen fehlt das Endothel. Es wird angenommen, dass Vasospasmen ursächlich sein könnten [19]. Die Anzahl und Ausdehnung der Plaques korreliert nicht zwingend mit deren Aktivität. Daher können aufgrund der Plaque Morphologie kaum valide Rückschlüsse auf eventuell eintretende thrombotische Ereignisse gezogen werden [11].

### **1.5 Koronarangiographie**

Die Koronarangiographie zählt zu den invasiven bildgebenden Verfahren. Der Einsatz von Kontrastmittel erlaubt es den Verlauf und das Lumen der Koronargefäße darzustellen. Im Jahr 2021 fanden in Deutschland 745 004 Herzkatheteruntersuchungen statt [20].

Koronarangiographien können rein diagnostisch erfolgen oder direkt mit einer koronaren Intervention gekoppelt sein. Zur Untersuchung der Herzkranzgefäße wird ein Linksherzkatheter eingesetzt [21]. Der bevorzugte Zugang ist bedingt durch die geringere Komplikationsrate die A. radialis rechts, einen alternativen Zugangsweg stellt die A. femoralis dar [22]. Die ausgewählte Stelle wird mittels Seldinger Technik punktiert und anschließend eine Schleuse eingebracht, über diese werden die benötigten Katheter eingeführt [23].

### **1.5.1 Die perkutane Koronarintervention (PCI)**

Zeigt die Herzkatheteruntersuchung relevante Stenosen so können diese minimalinvasiv mittels eines Ballonkatheters geweitet werden. Die erste erfolgreiche perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) wurde am 16. September 1977 von Andreas Grüntzig in Zürich durchgeführt [24, 25]. Der entlüftete Ballonkatheter wird über einen Führungskatheter in das verengte Koronargefäß eingebracht. Anschließend wird der PTCA-Katheter im stenosierten Bereich befüllt, um die Stenose aufzudehnen. Es kann nötig sein einen Stent in das Gefäß einzubringen, um eine Restenose zu vermeiden. Der erste Koronarstent wurde in Toulouse am 28. März 1986 von Jacques Puel gesetzt [25, 26]. Stents bestehen aus einem Metallgeflecht. Bei den frühen Stents handelte es sich um Metallstents ohne medikamentöse Beschichtung (BMS). Ab 2002 kamen Medikamenten freisetzende Stents (DES) auf den Markt, diese reduzierten die Neointima Hyperplasie [27]. Die erste Generation DES setzten Sirolimus oder Paclitaxel frei. Sogenannte zweite Generation DES, sind mit Zotarolimus oder Everolimus beschichtet und verfügen über ein Grundgerüst aus Kobalt- oder Platin-Chromlegierung [28].

### **1.6 Duale antithrombozytäre Therapie (DAPT)**

Zur Prävention thrombotischer Ereignisse werden Patienten mit koronarer Herzkrankheit lebenslang mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure behandelt. Temporär wird dieser durch einen P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor zu einer dualen antithrombozytären Therapie ergänzt [29]. Zu den aktuell gängigsten, eingesetzten Substanzen zählen Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel [30].

Die duale antithrombozytäre Therapie dient der Risikoreduktion ischämischer Zwischenfälle durch erneute Thromben, erhöht jedoch gleichzeitig das Blutungsrisiko [31]. Blutungsereignisse steigern allerdings die Gesamtmortalität [32]. Das Risiko für Stentthrombosen ist kurz nach der Intervention am höchsten und wird mit der Zeit geringer [33]. Daher gilt es eine Patienten adaptierte DAPT Dauer festzulegen [34].

Die ECS DAPT Leitlinie 2017 [35] empfiehlt das individuelle Blutungsrisiko mittels DAPT Score oder PRECISE DAPT Score zu ermitteln. Liegt ein niedriges Blutungsrisiko beim Patienten vor, ist nach einer Stentimplantation/Balloon-dilatation im Falle eines CCS eine sechsmonatige DAPT Therapie und im Fall eines ACS eine zwölfmonatige DAPT Therapie vorgesehen. Wird jedoch ein erhöhtes Blutungsrisiko festgestellt, ist in Erwägung zu ziehen, die Einnahmedauer zu halbieren oder gegebenenfalls noch weiter zu verkürzen [33].

## **1.7 Risiko Scores bei koronarer Herzkrankheit**

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Scores zur Bewertung des individuellen Komplikationsrisikos für Patienten mit koronarer Herzkrankheit veröffentlicht. Daraus resultierten verschiedene Therapieempfehlungen. Im Folgenden Abschnitt wurden, die im Rahmen dieser Dissertation verglichenen Scores detailliert beschrieben.

### **1.7.1 CALIBER Score**

Der CALIBER Score von Rapsomaniki et al. [36] basierte auf einem Patientenkollektiv mit stabiler koronararterieller Erkrankung zu Beginn des Beobachtungszeitraumes. Ziel war die Berechnung des individuellen Mortalitäts- und Myokardinfarkttrisikos im Verlauf der nächsten fünf Jahre.

Es erfolgte eine Einteilung in drei Risikogruppen (hoch, mittel, niedrig) anhand ihrer Eintrittswahrscheinlichkeit für die oben genannten Risiken innerhalb der nächsten fünf Jahre. Ein Risiko geringer als fünf Prozent wurde als niedrig klassifiziert. Hochrisikopatienten mit einem prozentualen Risiko größer als 15 Prozent sollten durch die Berechnung des CALIBER Scores erkannt und einer präventiven Therapie zugeführt werden. Zur Ermittlung des Scores stand ein Online-Rechner zur Verfügung [36].

Dieser basierte wie in Tabelle 1 dargestellt auf einer Vielzahl unterschiedlicher Parameter, die mit Hilfe des Onlinetools gewichtet wurden. Es gingen neben kardiovaskulären Risikofaktoren auch kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Nebendiagnosen in die Berechnung des Scores ein. Weitere Faktoren waren der CCS-Subtyp und Schweregrad, stattgehabte koronare Interventionen und

Biomarker. Als Alleinstellungsmerkmal bezog der CALIBER Score neben soziodemographischen Faktoren auch psychische Erkrankungen mit ein.

### Tabelle 1 Parameter CALIBER Score

Der CALIBER Score konnte durch Abfrage folgender Parameter mittels eines durch Rapsomaniki et al. [36] etablierten Onlinerechners bestimmt werden.

CABG = Koronararterien-Bypass, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HDL = Lipoprotein hoher Dichte, MI = Myokardinfarkt, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI = perkutane Koronarintervention, STEMI = ST-Hebungsinfarkt, VHF = Vorhofflimmern

CCS-Subtyp und Schweregrad	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
Nitratnutzung	Diabetes
Stabile Angina Pectoris	Gesamtcholesterin
Sechs Monate stabil nach:	HDL-Cholesterin
Instabiler Angina Pectoris	Hypertonus/Blutdruck senkende Medikamente
STEMI	Raucher/ehemaliger Raucher
NSTEMI	
Vorangegangenem MI (nicht genauer klassifiziert)	
Biomarker	Nicht kardiovaskuläre Nebendiagnosen
Herzfrequenz	Chronische Niereninsuffizienz
Kreatinin	Chronische Lebererkrankung
Leukozytenanzahl	Krebs
Hämoglobin	COPD
Soziodemographische Faktoren	Kardiovaskuläre Nebendiagnosen
Alter	Herzinsuffizienz
Geschlecht	PAVK
Sozial am stärksten benachteiligtes Quintil	VHF
	Schlaganfall
Interventionen in den letzten sechs Monaten	Psychosoziale Erkrankungen
PCI	Angststörung
CABG	Depression

Des Weiteren handelte es sich um einen populationsbasierten Score. Er entstand durch die Verknüpfung verschiedener Rohdatensätze von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung in Großbritannien, der sogenannten CALIBER Datenbank [37].

### 1.7.2 PREDICT STABLE Score

Konzipiert wurde der PREDICT STABLE Score von Droppa et al. [38] für Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Die Studienpopulation unterzog sich einer elektiven PCI und wurde anschließend für ein Jahr mit DAPT behandelt. Während dieses Zeitraumes wurden die Probanden hinsichtlich der Ereignisse Tod, Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall überwacht. Im Anschluss wurden Korrelationsanalysen zu genannten Ereignissen (MACE) und einer erhöhten Thrombozytenfunktion unter Thrombozytenaggregationshemmung sowie anderer klinischer Risikofaktoren durchgeführt. Es zeigte sich kein prädiiktiver Vorteil einer Thrombozytenfunktionsanalyse zusätzlich zur Nutzung klinischer Risikofaktoren. Daher basierte der Score auf den in Tabelle 2 dargestellten unterschiedlichen Faktoren: Alter, erhöhter BMI, Diabetes mellitus, reduzierter LVEF und einem erhöhten Kreatinin.

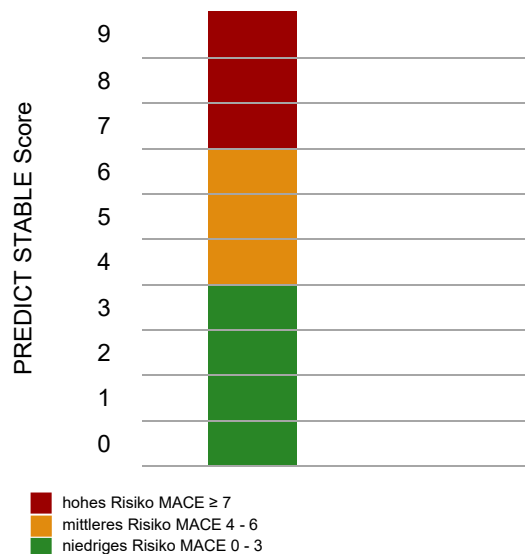
**Tabelle 2 Parameter PREDICT STABLE Score**

Der PREDICT STABLE Score von Droppa et al. [38] konnte durch Addition der Punktwerte folgender Parameter berechnet werden.

BMI = Body-Mass-Index, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Alter in Jahren	Score
> 63	+ 3
BMI kg/m <sup>2</sup>	Score
> 30	+ 2
Weitere Parameter	Score
Diabetes mellitus	+ 2
LVEF < 55	+ 1
Kreatinin > 1,1 g/dL	+ 1

**Risikogruppen PREDICT STABLE Score**



**Abbildung 1 Risikogruppen PREDICT STABLE Score**

Mittels Addition der in Tabelle 1 genannten Parameter konnte nach Droppa et al. [38] der PREDICT STABLE Score kalkuliert werden. Ein hohes Risiko ein MACE zu erleiden bestand ab einem Score von 7. Ergab sich ein Wert zwischen 4 und 6 wurde dies als mittleres Risiko eingestuft. Lag der Wert darunter, konnte von einem geringen Risiko ausgegangen werden.

MACE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die daraus resultierenden Risikogruppen sind in Abbildung 1 ersichtlich. Ein erhöhtes Risiko für ein MACE lag ab einem PREDICT STABLE Score von sieben vor. Für den Wertebereich zwischen vier und sechs ergab sich ein mittleres Risiko. Kleiner Werte wurden als geringes Risiko erfasst.

### **1.7.3 GRACE Score 2.0**

Der GRACE Score basierte auf dem GRACE Register [39, 40], welches Daten von ACS-Patienten aus 14 Ländern beinhaltete. Die erste Version des Grace Scores wurde 2003 publiziert und gab das Risiko an, bereits während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben [41]. Die Berechnung erfolgte mittels folgender acht Parameter: Lebensalter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Killip Klasse, Kreatinin, ST-Abweichungen, erhöhte Herzenzyme sowie Herzstillstand bei Einweisung. Durch Addition einzelner Punkte für die entsprechenden Kategorien ergab sich ein Punktwert, dem ein Mortalitätsrisiko zugeordnet werden konnte. Somit handelte sich um eine lineare Score Berechnung.

Im Jahr 2004 konnte mit Hilfe des GRACE Scores unter Verwendung von neun Parametern zudem das Mortalitätsrisiko sechs Monate nach Klinikentlassung kalkuliert werden [42]. Gewichtet wurden Lebensalter, Vorgeschichte zu Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und ST-Segment Senkung bei Einweisung sowie Kreatininwert, erhöhte Herzenzyme und nicht erfolgte PCI während des Krankenhausaufenthaltes.

Zwei Jahre später wurde der GRACE Score um die Berechnung des Risikos für einen kombinierten Endpunkt aus Myokardinfarkt und Tod für den sechs Monats Zeitraum erweitert. Die Neugestaltung des GRACE Scores basierte auf einem vereinfachten aus acht Parametern bestehenden Model [43]. Die genutzten Parameter waren: Lebensalter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Kreatinin Spiegel, Killip Klasse und ST-Abweichungen.

Mit Einführung des GRACE Score 2.0 [44] wurde erstmals auf nicht lineare Algorithmen zur Score Berechnung zurückgegriffen, um die Risikoprädiktionsfähigkeit weiter zu optimieren. Ergänzt wurde der Score um die Vorhersage des Mortalitätsrisikos nach einem und drei Jahren. Zudem wurde nun der kombinierte Endpunkt aus Tod und Myokardinfarkt für den Zeitraum ein Jahr bestimmt.

Zur besseren klinischen Anwendbarkeit wurde der „mini“ GRACE Score 2.0 konzipiert. Wie in Tabelle 3 dargestellt konnte sowohl bei nicht verfügbarer Killip Klasse als auch bei fehlendem Kreatininwert auf die Anamnese zurückgegriffen werden. Es genügte die Information hinsichtlich erfolgter Diuretika Nutzung innerhalb der letzten 24 Stunden sowie Niereninsuffizienz in der Krankengeschichte.

Seit der Etablierung des GRACE Score 2.0 wurde das absolute Risiko in Prozent angegeben und der Patient direkt der entsprechenden Risikogruppe zugeordnet (hoch, mittel, niedrig). Lediglich für das Mortalitätsrisiko nach 6 Monaten lag zusätzlich zum prozentualen Risiko noch ein numerischer Wert vor.

Ein mittleres Risiko lag bei einem Score zwischen 109 und 139 vor, Werte darunter ergaben ein geringes Risiko und Werte darüber ein hohes Risiko.

**Tabelle 3 Parameter GRACE Score 2.0 und vereinfachter GRACE Score 2.0**

Der GRACE Score 2.0 und der vereinfachte GRACE Score 2.0 nach Fox et al. [44] nutzten die unten aufgeführten Parameter um mittels nicht linearer Algorithmen die Scores zu berechnen. Bei fehlender Killip Klasse und Kreatinin konnten diese im vereinfachten GRACE Score 2.0 durch die Diuretika Nutzung innerhalb der letzten 24 h vor ACS und Niereninsuffizienz in der Anamnese ersetzt werden. Der Score war online ([https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs\\_risk2/index.html](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html); zuletzt aufgerufen am 11.02.2024) oder als App (Version 2.0.1, Hersteller Outcomes.Org LLC, Größe 4,9 MB, erfordert iOS 9.0 oder neuer, Sprachen Englisch, Copyright © 2018) verfügbar.

ACS = akutes Koronarsyndrom

GRACE Score 2.0	vereinfachter GRACE Score 2.0 (Alternative Parameter)
Alter	Alter
Herzfrequenz	Herzfrequenz
Blutdruck systolisch	Blutdruck systolisch
Killip Klasse	Diuretika Nutzung 24h vor dem ACS
Kreatinin	Niereninsuffizienz in der Anamnese
ST-Abweichungen	ST-Abweichungen
Erhöhtes Troponin	Erhöhtes Troponin
Herzstillstand bei Einlieferung	Herzstillstand bei Einlieferung

Durch die verbesserte Benutzerfreundlichkeit des Scores erhofften sich die Entwickler einen vermehrten klinischen Einsatz. Dank der schnellen und einfachen Risikoeinschätzung sollten Patienten der optimalen Therapie zugeführt werden können.

### 1.7.4 PARIS Score

Zur Langzeitbeobachtung von Patienten nach PCI mit DES Implantation und anschließender DAPT Einnahme wurde von Barber et al. [45] der PARIS Score etabliert. Innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren wurden Blutungsereignisse (MB) nach BARC Typ 3 und 5 [46] erfasst. Zudem erfolgte eine Auswertung der Myokardinfarkte und Stentthrombosen (CTE). Ausgeschlossen wurden Patienten mit Ereignissen während des primären Krankenhausaufenthaltes. Durch die Korrelationsanalysen der Ereignisse mit patientenspezifischen Parametern entstanden sowohl der PARIS MB Score als auch der PARIS CTE Score.

**Tabelle 4 Parameter PARIS MB Score**

Der PARIS MB Score von Barber et al. [45] konnte durch Addition der in der Tabelle aufgeführten Parameter berechnet werden.

BMI = Body-Mass-Index, Hb = Hämoglobin

Alter in Jahren	Score
< 50	0
50 - 59	+ 1
60 - 69	+ 2
70 - 79	+ 3
≥ 80	+ 4

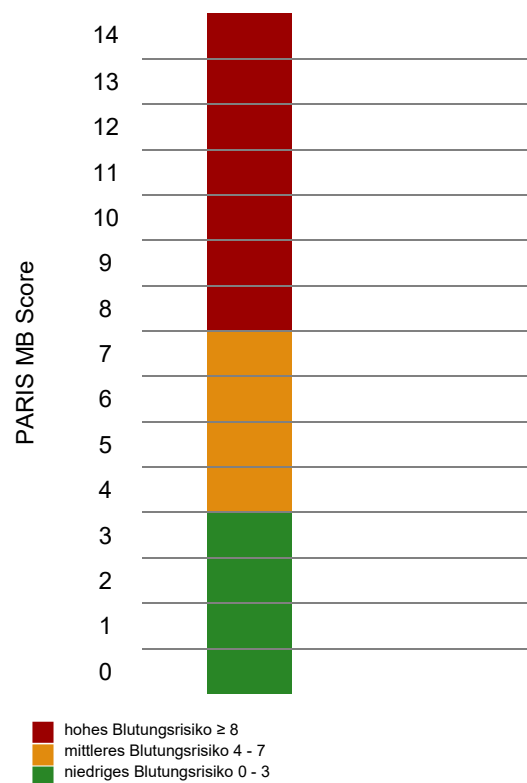
  

BMI kg/m <sup>2</sup>	Score
< 25	+ 2
25 - 34,9	0
≥ 35	+ 2

Weitere Parameter	Score
Aktuell Raucher	+ 1
Anämie Hb ♂ < 12/ ♀ < 11 g/dl	+ 3
Kreatinin-Clearance < 60 ml/min	+ 2
Triple-Therapie bei Entlassung	+ 2

**Risikogruppen PARIS MB Score**



**Abbildung 2 Risikogruppen PARIS MB Score**

Die in Tabelle 4 genannten Parameter wurden addiert und ergaben laut Barber et al. [45] bei einem Score von mindestens 8 ein hohes Blutungsrisiko. Bei einem Wert zwischen 4 und 7 konnte von einem mittleren Blutungsrisiko ausgegangen werden. Lag der Wert zwischen 0 und 3 bestand ein geringes Blutungsrisiko.

MB = schwerwiegende Blutung

Die Parameter des PARIS MB Score sind in Tabelle 4 zu finden. Für die Kategorien Lebensalter, BMI, Raucher, Anämie, Nierenfunktion und Triple-Therapie

wurden je nach Gewichtung Punkte vergeben und addiert. Daraus ergab sich ein Score zwischen null und vierzehn, siehe Abbildung 2. Lag der Wert zwischen null und drei wurde von einem niedrigen Blutungsrisiko ausgegangen. Als mittleres Risiko galt ein Wert zwischen vier und sieben. Ab einem Wert von acht war das Blutungsrisiko erhöht. Der Paris CTE Score basierte auf den in Tabelle 5 gezeigten Parametern: Diabetes mellitus mit oder ohne Insulingebrauch, ACS mit oder ohne Troponinerhöhung zum Zeitpunkt der PCI, CABG und PCI in der Vorgeschichte, Raucheranamnese und aktuelle Nierenfunktion. Auch hier wurden die Punkte nach entsprechender Gewichtung summiert. Es ergab sich ein in Abbildung 3 gezeigter Score zwischen null und zehn. Ermittelte der Score einen Wert von mindestens fünf so wurde von einem erhöhten Stentthrombose- und Myokardinfarktisiko ausgegangen. Ein mittleres Risiko bestand bei einem Wert zwischen drei und vier. Darunter liegende Werte implizierten ein geringes Risiko für derartige Ereignisse.

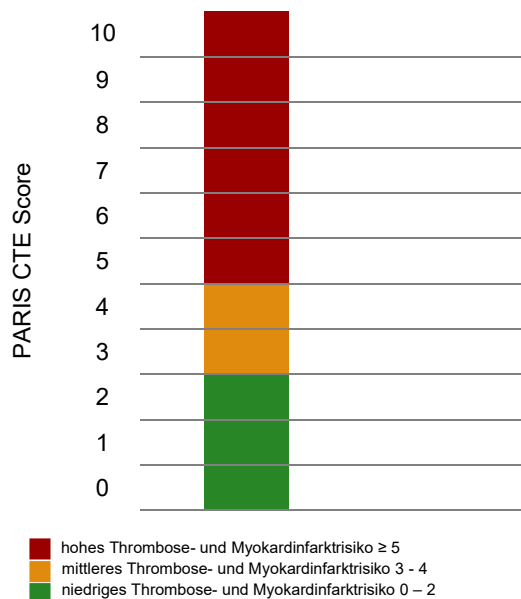
**Tabelle 5 Parameter PARIS CTE Score**

Die Berechnung des PARIS CTE Score nach Barber et al. [45] erfolgte durch Addition der in der Tabelle aufgeführten Parameter.

ACS = akutes Koronarsyndrom, CABG = Koronararterien-Bypass, PCI = perkutane Koronarintervention

Diabetes mellitus	Score
Insulin pflichtig	+ 1
Nicht Insulinpflichtig	+ 3
ACS	Score
Troponin negativ	+ 1
Troponin positiv	+ 2
Andere Parameter	Score
Aktuell Raucher	+ 1
Kreatinin-Clearence < 60 ml/min	+ 2
Zustand nach PCI	+ 2
Zustand nach CABG	+ 2

**Risikogruppen PARIS CTE Score**



**Abbildung 3 Risikogruppen PARIS CTE Score**

Durch Addition der in Tabelle 5 aufgelisteten Parameter ergab sich laut Barber et al. [45] ab einem Score von 5 ein hohes Thrombose- und Myokardinfarktisiko. Bei einem Wert von 2 oder kleiner wurde von einem geringen Risiko ausgegangen. Lag der Score zwischen 3 und 4, so bestand ein mittleres Risiko.

CTE = koronar thrombotische Ereignisse

### **1.7.5 DAPT Score**

Der DAPT Score von Yeh et al. [47] basierte auf dem Studienkollektiv der DAPT Studie [48]. Einschlusskriterium war eine PCI mit Stentimplantation (DES/BMS) gefolgt von einer einjährigen DAPT Therapie. Die Patienten wurden im Zeitraum zwölf bis dreißig Monate nach dem Herzkathetereingriff auf den Eintritt folgender Ereignisse beobachtet: schwere und moderate Blutungen nach GUSTO [49] sowie Ischämie (Myokardinfarkt und Stentthrombose).

Eingeschlossen wurden nur Patienten ohne Triple-Therapie und Ereignis innerhalb des ersten Jahres nach PCI. Im Anschluss erfolgte nach Randomisierung eine um 18 Monate verlängerte DAPT Therapie oder Placebo Gabe in Kombination mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure.

Ermittelt wurde der Score aus der Gewichtung und Addition der in Tabelle 6 gezeigten Parameter: Lebensalter, Raucheranamnese, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt bei Einweisung, Myokardinfarkt oder PCI in der Anamnese, DES, Stent Durchmesser < 3 mm, LVEF < 30% und mit Stent versehenem venösem Bypass. Daraus errechneten sich wie in Abbildung 4 dargestellt, Werte zwischen minus zwei und zehn. Es stand ein Onlinerechner zur Ermittlung des Scores zur Verfügung [50].

Lag der Score bei mindestens zwei, übertraf das Ischämierisiko das Blutungsrisiko. Somit könnte ein Patient von einer verlängerten DAPT Therapie profitieren. Ergab sich jedoch ein Wert unter zwei so bestand ein hohes Blutungsrisiko gekoppelt mit einem niedrigen Ischämierisiko. Entsprechenden Patienten würde eine prolongierte DAPT Dauer schaden.

### Tabelle 6 Parameter DAPT Score

Durch Addition der aufgelisteten Parameter konnte der von Yeh et al. [47] entwickelte Score berechnet werden. Es existierte ein Onlinerechner (<https://tools.acc.org/daptris-kapp>, zuletzt aufgerufen am 06.02.2024) sowie eine App (Version 2.1, Größe 7,16 MB, erfordert Android 7.0 oder neuer, Sprache Englisch, Copyright © 2023 American College of Cardiology)

DES = Medikamenten freisetzender Stent, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI = Myokardinfarkt, PCI = perkutane Koronarintervention

Alter in Jahren	Score
< 65	0
65 - 74	- 1
≥ 75	- 2

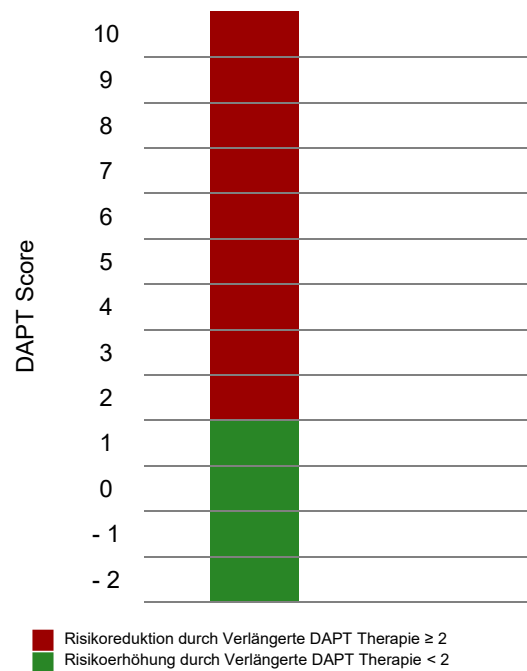
  

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Score
Raucher oder < 1 Jahre Nicht-raucher	+ 1
Diabetes Mellitus	+ 1

Weitere Parameter	Score
MI bei Einweisung	+ 1
MI/PCI in der Vergangenheit	+ 1
DES	+ 1
Stent Durchmesser < 3mm	+ 1
Chronische Herzinsuffizienz oder LVEF < 30%	+ 2
Stenting von venösem Bypass	+ 2

### Risikogruppen DAPT Score



### Abbildung 4 Risikogruppen DAPT Score

Durch Addition der in Tabelle 6 genannten Parameter ergab sich nach Yeh et al. [47] ab einem Score von 2 ein hohes Ischämierisiko. Patienten dieser Gruppe würden somit von einer verlängerten DAPT-Therapie profitieren. Lag der Score darunter, bestand kein erhöhtes Ischämierisiko. Daher sollte von einer verlängerten DAPT-Therapie abgesehen werden.

DAPT = duale antithrombozytäre Therapie

### 1.7.6 PRECISE DAPT Score

Der PRECISE DAPT Score wurde von Costa et al. [31] entwickelt, um das Blutungsrisiko von Patienten unter DAPT Therapie nach einer PCI zu bestimmen. Eine Risikoeinteilung für das Auftreten von leichten und schweren Blutungen nach TIMI [51], innerhalb von sieben Tagen bis ein Jahr nach PCI, wurde durch den Score definiert. Patienten mit oraler Antikoagulation wurden aus der Studie ausgeschlossen. Basierend auf den fünf einfach verfügbaren Parametern aus Tabelle 7: Hb, Alter, Kreatinin Clearance, vorangegangene Blutung und Leukozytenanzahl wurde ein Punktwert berechnet. Die Bestimmung des Scores

konnte online durchgeführt werden [52]. Es existierte eine vereinfachte Form des PRECISE DAPT Scores, der ohne Leukozytenanzahl zu ermitteln war.

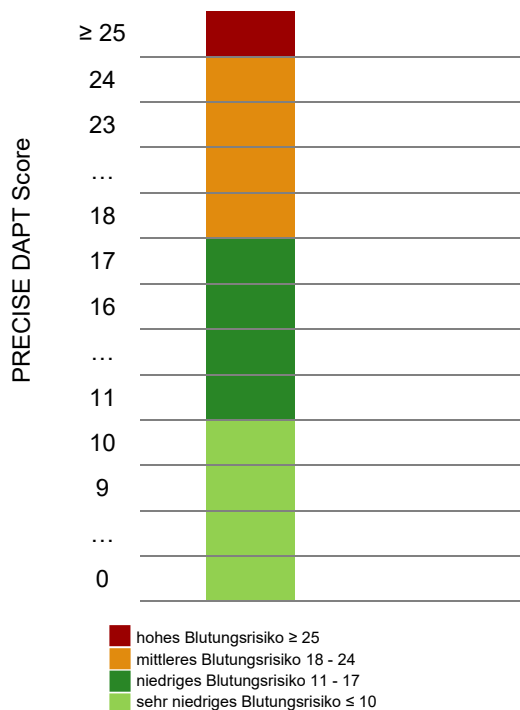
**Tabelle 7 Parameter PRECISE DAPT Score**

Der Score von Costa et al. [31] konnte unter Zuhilfenahme der folgenden Parameter online (<http://precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>, letzter Aufruf 07.02.24) berechnet werden. Es existierte eine vereinfachte Form des Scores, die eine Berechnung ohne Kenntnis der Leukozytenanzahl ermöglichte.

BMI = Body-Mass-Index, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Patientendaten	
Alter	
Blutung in der Anamnese	
Laborparameter	
Leukozytenanzahl	
Hämoglobin	
Kreatinin-Clearance	

**Risikogruppen PRECISE DAPT Score**



**Abbildung 5 Risikogruppen PRECISE DAPT Score**

Durch Nutzung eines Online-Rechners (<http://precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>, letzter Aufruf 07.02.24) und der in Tabelle 7 aufgelisteten Parameter ergab sich der von Costa et al. [31] entwickelte PRECISE DAPT Score. Ein sehr niedriges Blutungsrisiko wurde als Score kleiner als 11 gewertet. Lag der Wert zwischen 11 und 17 bestand ein niedriges Blutungsrisiko und bei einem Wert zwischen 18 und 24 ein mittleres Blutungsrisiko. Ab einem Score von 25 wurde das Blutungsrisiko als hoch definiert. Bei diesen Patienten sollte eine verkürzte DAPT Dauer in Erwägung gezogen werden.

DAPT = duale antithrombozytäre Therapie

Ein Wert von mindestens 25 implizierte ein erhöhtes Blutungsrisiko. Ziel des Scores war es anhand des Blutungsrisikos eine individualisierte DAPT-Dauer festzulegen. Bei hohem Blutungsrisiko sollte in Erwägung gezogen werden die DAPT Therapie zu verkürzen. Zeigte der PRECISE DAPT Score kein erhöhtes Blutungsrisiko galt es über eine Therapieverlängerung nachzudenken. Die Einstufung in die entsprechenden Risikogruppen ist Abbildung 5 zu entnehmen.

## **1.8 Zielsetzung und Fragestellung**

Im Zeitraum von 2011 bis 2020 nahm die Mortalitätsrate der Patienten mit akutem Koronarsyndrom kontinuierlich ab, bei Männern lag der prozentuale Rückgang bei 27,2%, bei Frauen bei 32,8% [53]. Somit stieg der Anteil überlebender Patienten mit aufgetretenem akutem Koronarsyndrom. Für dieses wachsende Patientenkollektiv sollten klare individuelle Behandlungsempfehlungen gelten.

Kreislaufkrankungen waren im Jahr 2022 in Deutschland die häufigste Todesursache [54]. Die meisten Patienten starben an der koronaren Herzkrankheit [55]. Diese hohen Fallzahlen verdeutlichen die Notwendigkeit Hochrisikopatienten frühzeitig zu erkennen.

Die vorliegende Dissertation hatte das Ziel, aus der Vielzahl der verfügbaren Risiko Scores, diejenigen mit der höchsten klinischen Aussagekraft zu identifizieren. Hierzu wurden definierte Endpunkte des TuePIC Patientenkollektivs mit den Risikovorhersagen der zuvor beschriebenen Scores abgeglichen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Studienpopulation**

Im Rahmen der Studie galt es etablierte Risiko Scores für Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu validieren. Betrachtet wurde eine Subgruppe des Patientenkollektivs der TuePIC Studie, die zwischen dem 17.11.2011 und dem 24.10.2014 eine PCI in der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen erhielten. Zu den Einschlussdiagnosen zählten sowohl das akute Koronarsyndrom (ACS) als auch das chronische Koronarsyndrom (CCS). Zudem musste die Berechnung mindestens eines Risiko Scores auf Grundlage der Patientendaten möglich sein.

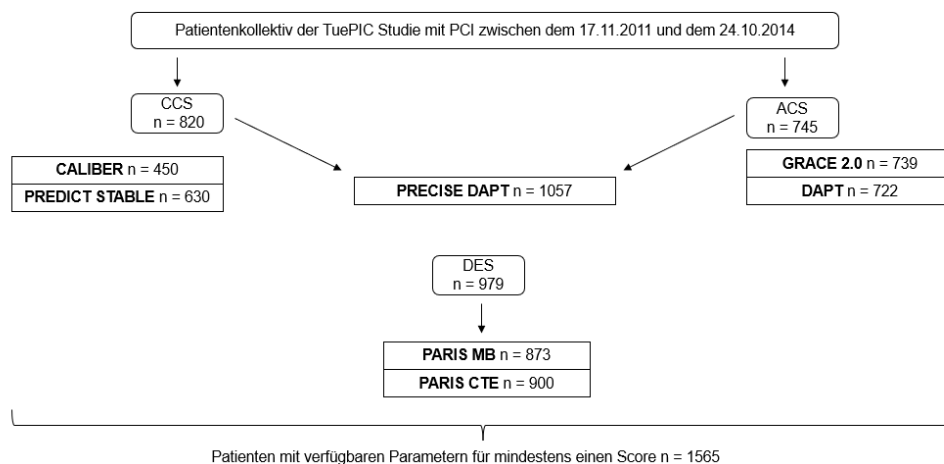
In die TuePIC Studie eingeschlossene Probanden wurden aufgeklärt und deren Einverständnis schriftlich dokumentiert. Es fand eine Pseudonymisierung ihrer Daten mit Zuordnung eines fortlaufenden Zahlencodes statt.

Insgesamt bestand die Studie aus 1565 Probanden. Diese wurden entsprechend ihrer Aufnahmediagnosen in zwei Gruppen unterteilt. Zur Subgruppe des

ACS zählten 745 Patienten, die verbleibenden 820 Patienten wurden dem CCS zugeordnet.

## 2.2 Berechnung der Scores

Zur Berechnung der Risikoscores wurden Informationen von Cardio Data verwendet. Hierbei handelte es sich um ein eigens für die TuePIC Studie entwickeltes Register. Dieses beinhaltete Laborwerte, Daten zu Anamnese sowie der durchgeführten PCI. Als zusätzliche Quelle dienten in SAP hinterlegte Arztbriefe und Befunde. Abbildung 6 ist zu entnehmen, dass sofern alle benötigten Daten vorhanden waren, für Patienten mit CCS der CALIBER Score (n = 450) und der PREDICT STABLE Score (n = 630) berechnet wurden. Der GRACE Score 2.0 (n = 739) und der DAPT Score (n = 722) wurden bei diagnostiziertem ACS ermittelt. Sowohl für Patienten mit ACS als auch CCS wurde der PRECISE DAPT Score (n = 1057) bestimmt. Voraussetzung für die Kalkulation des PARIS MB Scores (n = 873) und des PARIS CTE Scores (n = 900) war die Implantation eines DES im Rahmen der PCI.



**Abbildung 6 Ablauf der Score Berechnung**

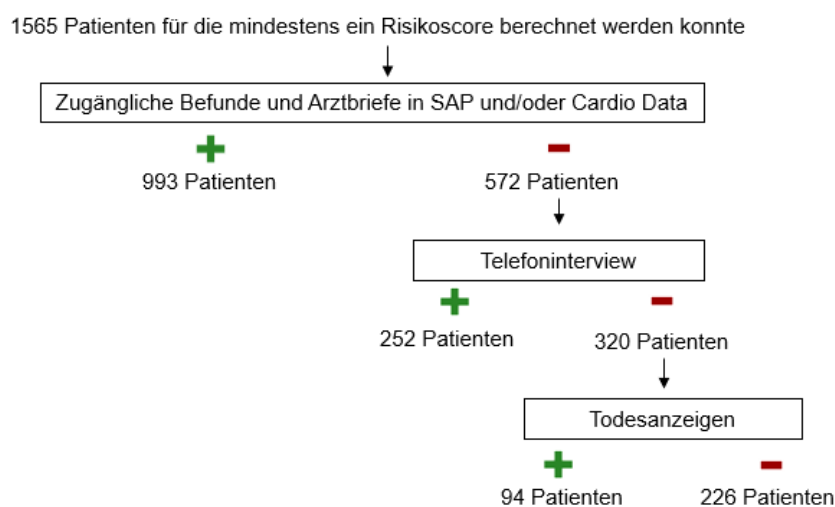
Für Patienten mit CCS wurden der CALIBER Score und der PREDICT STABLE Score ermittelt. Bei Patienten mit ACS wurden der GRACE Score 2.0 und der DAPT Score berechnet. Der PARIS MB Score und der PARIS CTE Score wurden für Patienten mit DES kalkuliert. Bei allen Patienten mit verfügbaren Parametern wurde der PRECISE DAPT Score berechnet.

ACS = akutes Koronarsyndrom, CCS = chronisches Koronarsyndrom, CTE = koronar thrombotische Ereignisse, DAPT = duale antithrombozytäre Therapie, DES = Medikamenten freisetzender Stent, MB = schwerwiegende Blutung, TuePIC = Tuebingen Platelet Investigative Consortium

### 2.3 Ablauf der Datenerhebung hinsichtlich der definierten Endpunkte

Die Patientendaten wurde bezüglich des Auftretens von primären und sekundären Endpunkten im Rahmen einer Langzeitbeobachtung zu den Zeitpunkten 360 Tage (ein Jahr), 1080 Tage (drei Jahre) und 1800 Tage (fünf Jahre) retrospektiv analysiert.

Der Erhebungszeitraum begann am Tag der PCI, dieser wurde als Tag eines gewertet und ist gleichzusetzen mit dem Tag des Studieneinschlusses. In Abbildung 7 ist die Datenerhebung nach fünf Jahren dargestellt.



**Abbildung 7 Ablauf der Endpunkterfassung nach fünf Jahren**

Insgesamt wurden für 1565 Patienten Follow-ups durchgeführt. Für 993 war dies mittels elektronischer Patientenakten (SAP und Cardio Data) möglich. Bei 252 Patienten konnte eine erfolgreiche telefonische Befragung durchgeführt werden. Für 94 Patienten konnte der Endpunkt Tod mittels Todesanzeigen erfasst werden.

Zur Bestimmung der Endpunkte wurden Befunde, Arztbriefe sowie dokumentierte Kontrolluntersuchungen in den Systemen SAP und Cardio Data verwendet. Bei 572 Patienten lag kein ausreichendes Datenmaterial vor. Die betreffenden Patienten oder im Todesfall deren Angehörige wurden mittels eines standardisierten Telefoninterviews auf das Auftreten der zuvor definierten Endpunkte befragt. Insgesamt konnte bei 320 Patienten kein Telefoninterview durchgeführt werden. Gründe hierfür waren beispielsweise das Fehlen einer Rückrufnummer, keine Erreichbarkeit oder die Ablehnung an der Befragung teilzunehmen. Im letzten Schritt wurde nach Todesanzeigen der Patienten recherchiert. Schlussendlich konnten bei 226 Patienten zum Zeitpunkt fünf Jahre nach Stu-

dieneinschluss keine Daten zum Eintreffen der Endpunkte erhoben werden. Dies entsprach 14,4% der Gesamtstudienpopulation. Tabelle 8 zeigt die Anzahl der Patienten mit fehlender Endpunkterfassung. Zum Zeitpunkt ein Jahr konnten für 43 Patienten keine Daten erhoben werden, dies entsprach 2,7% des Studienkollektives. Nach drei Jahren fielen 150 Patienten aus der Endpunkterfassung, hierbei handelte es sich um 9,6% des Gesamtkollektives. Lediglich Patienten mit vollständiger Endpunkterfassung gingen in die Datenanalyse ein.

**Tabelle 8 Anzahl Patienten ohne Endpunkterfassung**

ACS = akutes Koronarsyndrom, CCS = chronisches Koronarsyndrom, n = Anzahl

Zeitpunkte der Endpunkterfassung	Gesamtzahl (n = 1565)	CCS (n = 820)	ACS (n = 745)
ein Jahr	43 (2,7%)	13 (1,6%)	30 (4,0%)
drei Jahre	150 (9,6%)	62 (7,6%)	88 (11,8%)
fünf Jahre	226 (14,4%)	94 (11,5%)	132 (17,7%)

## 2.4 Klinische Endpunkte

### 2.4.1 Primär kombinierter Endpunkt (KE)

Der primär kombinierte Endpunkt wurde definiert als das singuläre oder kombinierte Auftreten der sekundären Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall.

### 2.4.2 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt, Ischämischem Schlaganfall und Blutung gewertet.

#### 2.4.2.1 Tod

Todesfälle wurden unabhängig der zugrunde liegenden Ursache betrachtet.

#### 2.4.2.2 Myokardinfarkt (MI)

Als Myokardinfarkt wurden nach Thygesen et al. [56] Ereignisse berücksichtigt, sobald eine akute myokardiale Ischämie mit zeitgleichem Anstieg beziehungsweise Abfall des kardialen Troponins (cTn) vorlag. Voraussetzung war die Messung mindestens eines cTn Wertes über der 99ten Perzentile URL. Zudem trat mindestens eines der folgenden Symptome auf: symptomatische myokardiale Ischämie, neu aufgetretene EKG-Veränderung, Entwicklung einer pathologi-

schen Q-Zacke, Detektion eines Thrombus bei Koronarangiographie/Autopsie, neu aufgetretener Verlust von vitalem Myokard sowie bis dato nicht vorhandene Wandbewegungsstörung.

#### 2.4.2.3 Ischämischer Schlaganfall (IS)

Definiert wurde der ischämische Schlaganfall nach Sacco et al. [57] als das Absterben von Zellen der Retina, des Rückenmarks oder des Gehirns, die eine gemeinsame Gefäßversorgung besaßen. Die Diagnosestellung fand mittels Bildgebung oder durch einen anderen objektiven Nachweis der geschädigten Areale statt. Die Symptome hielten länger als 24 Stunden oder bis zum Eintritt des Todes an. Jegliche andere Ursache wurde ausgeschlossen, dazu zählten der hämorrhagische Schlaganfall sowie die TIA.

#### 2.4.2.4 Blutung

Blutungen wurden anhand des BARC Scores in Tabelle 9 von Mehran et al. [46] klassifiziert. Gewertet wurden Blutungsereignisse ab einem BARC Score  $\geq 2$ .

### **Tabelle 9 Blutungsklassifizierung nach BARC Bleeding Score**

Dargestellt ist der BARC Bleeding Score nach Mehran et al. [46]

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, CABG = Koronararterien-Bypass

BARC Typ	Blutungsereignisse
1	Erfordert keine Behandlung
2	Fällt nicht unter 3 - 5, eines der folgenden trifft zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht chirurgische medizinische Versorgung</li> <li>• Hospitalisation</li> <li>• weitere Diagnostik wird eingeleitet</li> </ul>
3 a	Hämoglobinabfall 3 - 5 g/Transfusion
b	Hämoglobinabfall > 5
c	Intrakraniell, intraokulär
4	CABG assoziiert
5	Fatale Blutung

## **2.5 Statistische Analyse**

Analysiert wurden die Daten mittels des Statistikprogrammes SPSS Statistics Version 27 von IBM. Für die gesamte Analyse galt ein p-Wert  $\leq 0.05$  als signifikant. Zur Auswertung der Basischarakteristika wurden bei quantitativen Variablen die Mittelwerte verglichen und die Standardabweichungen angegeben. Anschließend erfolgte der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung. Da bei keinem der Parameter eine Normalverteilung vorlag, fand die Signifikanzprüfung unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Test statt. Im Fall von qualitativen Variablen wurde die Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test durchgeführt und die prozentuale Verteilung berechnet.

Für die zuvor definierten Endpunkte wurde zu den Zeitpunkten ein Jahr, drei Jahre und fünf Jahre eine univariate Cox-Regressionsanalyse zu den in dieser Arbeit betrachteten Scores durchgeführt. Eine Signifikanzprüfung erfolgte mittels Chi-Quadrat Test. Des Weiteren wurden ROC-Kurven erstellt, eine gute Diskriminierungsfähigkeit wurde als eine AUC  $\geq 0,7$  definiert. Zur besseren graphischen Darstellung wurden die Ergebnisse als Kaplan-Meier-Kurven visualisiert und mittels Log Rang Test auf Signifikanz geprüft. Zudem wurde das mittlere Überleben inklusive Standardabweichung berechnet.

## **2.6 Ethikstatement**

Die Patienten wurden im Rahmen des Einschlusses in die Biobank der TuePIC Studie für die Studienteilnahme aufgeklärt, eine schriftliche Zustimmung lag vor. Der zugehörige Ethikantrag (270/2011BO1) wurde der Ethik-Kommission vorgelegt und genehmigt.

# **3 Ergebnisse**

Teile der Datenanalyse wurden bereits von Zdanyte et al. [58] veröffentlicht.

## **3.1 Basischarakteristika der Studienpatienten**

Die Basischarakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 10 aufgelistet. Insgesamt umfasste die Studie 1565 Patienten, diese wurden anhand ihrer Diagnosen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zwei Gruppen zugeordnet: ACS 745 (47,6%) und CCS 820 (52,4%). Die Geschlechterverteilung war in

beiden Diagnosegruppen identisch und lag bei einem Männeranteil von 71,1%. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 68,4 ( $\pm$  11,8) Jahre, wobei die ACS-Patienten mit 67,3 ( $\pm$  12,6) Jahren jünger als die CCS-Patienten mit 69,3 ( $\pm$  10,9) Jahren waren. Der BMI beider Subgruppen unterschied sich nicht und lag bei 27,7 ( $\pm$  4,8).

Patienten mit CCS litten häufiger als ACS-Patienten an arterieller Hypertonie (84,5% versus 80,4%), Hyperlipidämie (57,4% versus 45,1%) und hatten vermehrt eine auf KHK positive Familienanamnese (28,3% versus 21,6%). Zudem hatten sich Patienten mit CCS in der Vergangenheit eher einer PCI (39,6% versus 29,3%) oder einer CABG-Operation (9,5% versus 6,6%) unterzogen.

Auch bei der Aufnahmemedikation lagen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen vor. So nahmen CCS-Patienten häufiger folgende Medikamente bei Hospitalisierung ein: ASS (59,6% versus 45,9%), Clopidogrel (15,6% versus 9,1%), Prasugrel (3,8% versus 0,9%), Ticagrelor (5,4% versus 2,6%), orale Antikoagulantien (12,2% versus 8,6%), ACE-Inhibitoren (46,8% versus 37,4%), AT1-Antagonisten (20,7% versus 16,6%),  $\beta$ -Blocker (63,9% versus 47,7%), Statine (56,6% versus 36,8%), Diuretika (39,5% versus 29,7%) und Aldosteron Antagonisten (17,1% versus 6,0%). Ebenfalls bei der Häufigkeit der P2Y<sub>12</sub>-Hemmer bei Entlassung gab es deutliche Unterschiede. So wurden CCS-Patienten vermehrt mit Clopidogrel (63,5% versus 34,4%) therapiert. ACS-Patienten erhielten dagegen häufiger Prasugrel (25,1% versus 7,4%) und Ticagrelor (26,2% versus 13,2%). Bei ACS-Patienten konnte des Öfteren eine Einschränkung der LVEF (55,2% versus 45,0%) beobachtet werden. Zudem wurden vermehrt DES (64,4% versus 57,2%) implantiert. Patienten mit CCS erhielten häufiger BMS als ACS-Patienten (17,0% versus 11,9%) und wurden in vielen Fällen mit Vitamin K Antagonisten (20,7% versus 14,6%) entlassen.

**Tabelle 10 Basischarakteristika Studienkollektiv**

Bei quantitativen Variablen wurden die Mittelwerte verglichen und die Standardabweichungen angegeben. Zur Prüfung auf Normalverteilung kam der Kolmogorov-Smirnov-Test zum Einsatz. Keiner der Parameter war normalverteilt, daher fand die Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test statt. Im Fall von qualitativen Variablen wurde der Chi-Quadrat Test genutzt und die prozentualen Verteilungen berechnet. Statistische Signifikanz lag ab einem p-Wert  $\leq 0,05$  vor.

ACE = Angiotensin-konvertierendes Enzym, ACS = Akutes Koronarsyndrom, ASS = Acetylsalicylsäure, AT-1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1,  $\beta$ -Blocker = Beta-Rezeptor-Blocker, BMI = Body-Mass-Index, BMS = Metallstent ohne medikamentöse Beschichtung, CCS = chronisches Koronarsyndrom, CK-MB = Creatinkinase mit einer M- und einer B-Untereinheit, DES = Medikamenten freisetzender Stent, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, Hb = Hämoglobin, LVEF = links ventrikuläre Ejektionsfraktion, MW = Mittelwert, n = Anzahl, NMH = niedermolekulares Heparin, OAK = orale Antikoagulantien, PPI = Protonenpumpenhemmer, P2Y<sub>12</sub> = Adenosindiphosphat-Rezeptor der Thrombozyten, SD = Standardabweichung

	<b>Gesamtzahl (n = 1565)</b>	<b>CCS (n = 820) 52,4%</b>	<b>ACS (n = 745) 47,6%</b>	<b>p- Wert</b>
Männer, n (%)	1113 (71,1%)	583 (71,1%)	530 (71,1%)	0,985
Alter, Jahren MW ( $\pm$ SD)	68,4 ( $\pm$ 11,8)	69,3 ( $\pm$ 10,9)	67,3 ( $\pm$ 12,6)	<b>0,002</b>
BMI, MW ( $\pm$ SD)	27,7 ( $\pm$ 4,8)	27,7 ( $\pm$ 5,0)	27,7 ( $\pm$ 4,6)	0,867
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Arterielle Hypertonie, n (%)	1292 (82,6%)	693 (84,5%)	599 (80,4%)	<b>0,002</b>
Hyperlipidämie, n (%)	807 (51,6%)	471 (57,4%)	336 (45,1%)	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes mellitus, n (%)	485 (31,0%)	257 (31,3%)	228 (30,6%)	0,542
Raucher, n (%)	606 (38,7%)	310 (37,8%)	296 (39,7%)	0,662
KHK in Familienanamnese, n (%)	393 (25,1%)	232 (28,3%)	161 (21,6%)	<b>0,002</b>
VHF, n (%)	292 (18,7%)	161 (19,6%)	131 (17,6%)	0,069
MI in der Anamnese, n (%)	335 (21,4%)	170 (20,7%)	165 (22,1%)	0,542
PCI in der Anamnese, n (%)	543 (34,7%)	325 (39,6%)	218 (29,3%)	<b>&lt;0,001</b>
CABG in der Anamnese, n (%)	127 (8,1%)	78 (9,5%)	49 (6,6%)	<b>0,012</b>
<b>Medikation bei Aufnahme</b>				
ASS, n (%)	831 (53,1%)	489 (59,6%)	342(45,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Clopidogrel, n (%)	196 (12,5%)	128 (15,6%)	68 (9,1%)	<b>&lt;0,001</b>
Prasugrel, n (%)	38 (2,4%)	31 (3,8%)	7 (0,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Ticagrelor, n (%)	63 (4,0%)	44 (5,4%)	19 (2,6%)	<b>0,005</b>
OAK, n (%)	164 (10,5%)	100 (12,2%)	64 (8,6%)	<b>0,018</b>
ACE-Inhibitoren, n (%)	663 (42,4%)	384 (46,8%)	279 (37,4%)	<b>&lt;0,001</b>
AT1-Antagonisten, n (%)	294 (18,8%)	170 (20,7%)	124 (16,6%)	<b>0,035</b>
$\beta$ -Blocker, n (%)	879 (56,2%)	524 (63,9%)	355 (47,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Statine, n (%)	738 (47,2%)	464 (56,6%)	274 (36,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Calciumkanalblocker, n (%)	307 (19,6%)	169 (20,6%)	138 (18,5%)	0,281
Diuretika, n (%)	545 (34,8%)	324 (39,5%)	221 (29,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Aldosteron Antagonisten, n (%)	185 (11,8%)	140 (17,1%)	45 (6,0%)	<b>&lt;0,001</b>
Nitrate, n (%)	67 (4,3%)	28 (3,4%)	39 (5,2%)	0,078
Insulin, n (%)	146 (9,3%)	75 (9,1%)	71 (9,5%)	0,814
PPI, n (%)	429 (27,4%)	240 (29,3%)	189 (25,4%)	0,075
Digitalis, n (%)	40 (2,6%)	22 (2,7%)	18 (2,4%)	0,729

<b>Antithrombozytäre Therapie bei Entlassung</b>				
ASS, n (%)	1436 (91,8%)	751 (91,6%)	685 (91,9%)	0,507
P2Y <sub>12</sub> -Antagonist, n (%)	1328 (84,9%)	690 (84,1%)	638 (85,6%)	0,318
Clopidogrel, n (%)	777 (49,6%)	521 (63,5%)	256 (34,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Prasugrel, n (%)	248 (15,8%)	61 (7,4%)	187 (25,1%)	<b>&lt;0,001</b>
Ticagrelor, n (%)	303 (19,4%)	108 (13,2%)	195 (26,2%)	<b>&lt;0,001</b>
P2Y <sub>12</sub> -Antagonist Dauer, Monate MW (± SD)	8,5 (± 5,2)	7,9 (± 5,3)	9,11 (± 4,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Antikoagulantien bei Entlassung</b>				
OAK bei Entlassung, n (%)	336 (21,5%)	192 (23,4%)	144 (19,3%)	0,056
Vitamin K Antagonisten, n (%)	279 (17,8%)	170 (20,7%)	109 (14,6%)	<b>0,002</b>
Rivaroxaban, n (%)	40 (2,6%)	15 (1,8%)	25 (3,4%)	0,054
Apixaban, n (%)	4 (0,3%)	2 (0,2%)	2 (0,3%)	0,919
Dabigatran, n (%)	7 (0,4%)	4 (0,5%)	3 (0,4%)	0,807
NMH, n (%)	6 (0,4%)	1 (0,1%)	5 (0,7%)	0,078
<b>PCI</b>				
LVEF eingeschränkt, n (%)	780 (49,8%)	369 (45,0%)	411 (55,2%)	<b>0,037</b>
Stenting, n (%)	1207 (77,1%)	628 (76,6%)	579 (77,7%)	0,480
DES, n (%)	949 (60,6%)	469 (57,2%)	480 (64,4%)	<b>0,002</b>
BMS, n (%)	228 (14,6%)	139 (17,0%)	89 (11,9%)	<b>0,006</b>
DES und BMS, n (%)	30 (1,9%)	20 (2,4%)	10 (1,3%)	0,117
<b>Laborparameter</b>				
Leukozyten/µl, MW (± SD)	8562,7 (± 5228,9)	7927,6 (± 6226,1)	9234,9 (± 3795,9)	<b>&lt;0,001</b>
Thrombozyten 10 <sup>3</sup> /µl, MW (± SD)	242,0 (± 81,1)	238,5 (± 76,3)	245,6 (± 85,7)	0,080
Hb g/dl, MW (± SD)	13,8 (± 4,2)	13,8 (± 3,7)	13,8 (± 4,7)	0,601
Cholesterin mg/dl, MW (± SD)	174,2 (± 43,3)	173,2 (± 42,3)	176,6 (± 45,7)	0,417
GFR ml/min, MW (± SD)	77,0 (± 25,9)	76,0 (± 25,6)	78,1 (± 26,1)	0,109
Kreatinin mg/dl, MW (± SD)	1,0 (± 0,7)	1,1 (± 0,7)	1,0 (± 0,7)	0,371
Harnstoff mg/dl, MW (± SD)	43,7 (± 23,0)	44,9 (± 22,3)	42,4 (± 23,7)	<b>0,003</b>
Harnsäure mg/dl, MW (± SD)	6,9 (± 3,4)	7,0 (± 3,8)	6,9 (± 2,2)	0,570
CK-MB U/l, MW (± SD)	355,4 (± 793,3)	133,5 (± 126,0)	518,7 (± 1009,2)	<b>&lt;0,001</b>

## 3.2 Klinische Endpunkte der gesamten Studienkohorte

### 3.2.1 Klinische Endpunkte nach einjährigem Beobachtungszeitraum

Die klinischen Endpunkte ein Jahr nach Studieneinschluss sind in Tabelle 11 aufgeführt. Zu diesem Zeitpunkt konnten 1522 Patienten hinsichtlich des Auftretens von Endpunkten untersucht werden. Dies entsprach 97,3% der anfänglichen Studienpopulation. Die Subgruppe mit CCS bestand aus 807 Patienten, die mit ACS aus 715 Patienten. Der primär kombinierte Endpunkt ereignete sich bei Patienten mit ACS signifikant häufiger (15,7% versus 8,7%). Auch die sekundären Endpunkte traten bei Patienten mit ACS innerhalb des ersten Jahres signifikant häufiger auf: Tod (7,6% versus 5,0%), Myokardinfarkt (7,0% versus 3,6%), ischämischer Schlaganfall (2,0% versus 0,6%) und Blutung (8,5% versus 5,3%).

**Tabelle 11 Klinische Endpunkte ein Jahr nach Studieneinschluss**

Es wurde die prozentuale Verteilung angegeben und eine Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test durchgeführt. Eine statistische Signifikanz lag bei einem p-Wert  $\leq 0,05$  vor.

ACS = akutes Koronarsyndrom, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, CCS = chronisches Koronarsyndrom, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

Klinische Endpunkte 1 Jahr				
	Gesamtzahl (n = 1522)	CCS (n = 807)	ACS (n = 715)	p- Wert
KE, n (%)	182 (12,0%)	70 (8,7%)	112 (15,7%)	<0,001
Tod, n (%)	94 (6,2%)	40 (5,0%)	54 (7,6%)	0,036
MI, n (%)	79 (5,2%)	29 (3,6%)	50 (7,0%)	0,003
IS, n (%)	19 (1,2%)	5 (0,6%)	14 (2,0%)	0,019
Blutung, n (%)	104 (6,8%)	43 (5,3%)	61 (8,5%)	0,013
BARC 2, n (%)	59 (3,9%)	25(3,1%)	34 (4,8%)	0,095
BARC 3, n (%)	45 (3,0%)	18 (2,2%)	27 (3,8%)	0,076

### 3.2.2 Klinische Endpunkte nach dreijährigem Beobachtungszeitraum

Die Langzeitbeobachtung nach drei Jahren konnte für 90,4% der Studienkohorte komplettiert werden. Die klinischen Endpunkte der 1415 Patienten sind in Tabelle 12 abgebildet, davon sind 758 Patienten dem CCS und 657 dem ACS zuzuordnen. Nach drei Jahren zeigte sich eine signifikante Häufung von Myokardinfarkten im ACS-Studienkollektiv verglichen mit der CCS-Gruppe (14,3% versus 10,4%).

**Tabelle 12 Klinische Endpunkte drei Jahre nach Studieneinschluss**

Es wurde die prozentuale Verteilung angegeben und eine Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test durchgeführt. Eine statistische Signifikanz lag bei einem p-Wert  $\leq 0,05$  vor.

ACS = akutes Koronarsyndrom, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, CCS = chronisches Koronarsyndrom, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

Klinische Endpunkte 3 Jahre				
	Gesamtzahl (n = 1415)	CCS (n = 758)	ACS (n = 657)	p-Wert
KE, n (%)	357 (25,2%)	181 (23,9%)	176 (26,8%)	0,209
Tod, n (%)	203 (14,3%)	113 (14,9%)	90 (13,7%)	0,518
MI, n (%)	173 (12,2%)	79 (10,4%)	94 (14,3%)	<b>0,026</b>
IS, n (%)	41 (2,9%)	17 (2,2%)	24 (3,7%)	0,115
Blutung, n (%)	149 (10,5%)	70 (9,2%)	79 (12,0%)	0,088
BARC 2	84 (5,9%)	38 (5,0%)	46 (7,0%)	0,114
BARC 3	65 (4,6%)	32 (4,2%)	33 (5,0%)	0,473

### 3.2.3 Klinische Endpunkte nach fünfjährigem Beobachtungszeitraum

Zum Zeitpunkt fünf Jahre nach Studienbeginn konnten 1339 Patienten auf das Auftreten von klinischen Endpunkten analysiert werden. Dies entsprach 85,6% der Patienten zu Studienbeginn. Die aufgetretenen Endpunkte sind in Tabelle 13 dargestellt. Das Patientenkollektiv bestand zu diesem Zeitpunkt aus 726 Patienten mit der Diagnose CCS und 613 Patienten mit ACS. Es konnte ein signifikant häufigeres Auftreten von ischämischen Schlaganfällen (6,5% versus 3,7%) bei ACS-Patienten beobachtet werden. Des Weiteren kam es ebenfalls signifikant häufiger zu Blutungen (16,0% versus 11,3%).

**Tabelle 13 Klinische Endpunkte fünf Jahre nach Studieneinschluss**

Es wurde die prozentuale Verteilung angegeben und eine Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test durchgeführt. Eine statistische Signifikanz lag bei einem p-Wert  $\leq 0,05$  vor.

ACS = akutes Koronarsyndrom, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, CCS = chronisches Koronarsyndrom, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

Klinische Endpunkte 5 Jahre				
	Gesamtzahl (n = 1339)	CCS (n = 726)	ACS (n = 613)	p-Wert
KE, n (%)	471 (35,2%)	239 (32,9%)	232 (37,8%)	0,060
Tod, n (%)	294 (22,0%)	156 (21,5%)	138 (22,5%)	0,652
MI, n (%)	214 (16,0%)	104 (14,3%)	110 (17,9%)	0,072
IS, n (%)	67 (5,0%)	27 (3,7%)	40 (6,5%)	<b>0,019</b>
Blutung, n (%)	180 (13,4%)	82 (11,3%)	98 (16,0%)	<b>0,012</b>
BARC 2, n (%)	102 (7,6%)	43 (5,9%)	59 (9,6%)	<b>0,011</b>
BARC 3, n (%)	78 (5,8%)	39 (5,4%)	39 (6,4%)	0,441

### 3.3 Risikoscores

Für 1565 Patienten konnten auf Basis der vorliegenden Daten ein oder mehrere Scores berechnet werden.

#### 3.3.1 CALIBER Score

Der CALIBER Score wurde für 450 Patienten der Studienkohorte bestimmt.

##### 3.3.1.1 Klinische Endpunkte

Zum Zeitpunkt ein Jahr nach Studieneinschluss konnte für 445 Patienten mit berechnetem CALIBER Score eine Endpunktanalyse durchgeführt werden. Wie in Tabelle 14 dargestellt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von primären und sekundären Endpunkten im Vergleich zwischen den verschiedenen Risikogruppen ermittelt werden.

**Tabelle 14 Univariate Cox-Regressionsanalyse CALIBER Score ein Jahr**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung CALIBER Score: niedriges Risiko < 5%, mittleres Risiko 5 - 15% und hohes Risiko > 15%.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl, NB = nicht berechenbar

CALIBER Score 1 Jahr (n = 445)							
	CALIBER Score < 5%	CALIBER Score 5 - 15%			CALIBER Score > 15%		
Endpunkte	Anzahl, n = 71	Anzahl, n = 199	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 175	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	2 (2,8%)	9 (4,5%)	1,60 (0,35 - 7,41)	0,547	17 (9,7%)	3,53 (0,82 - 15,28)	0,091
Tod	1 (1,4%)	3 (1,5%)	1,06 (0,11 - 10,23)	0,957	10 (5,7%)	4,14 (0,53 - 32,30)	0,176
MI	1 (1,4%)	5 (2,5%)	1,77 (0,21 - 15,17)	0,602	8 (4,6%)	3,31 (0,41 - 26,48)	0,259
IS	0 (0,0%)	1 (0,5%)	NB	0,971	1 (0,6%)	NB	0,970
Blutung	1 (1,4%)	6 (3,0%)	2,16 (0,26 - 17,91)	0,477	13 (7,4%)	5,47 (0,72 - 41,84)	0,101
BARC2	1 (1,4%)	3 (1,5%)	1,08 (0,11 - 10,39)	0,947	7 (4,0%)	2,96 (0,36 - 24,02)	0,311
BARC3	0 (0,0%)	3 (1,5%)	NB	0,942	6 (3,4%)	NB	0,937

Nach dreijähriger Beobachtung konnte für 422 Patienten bei initial verfügbarem CALIBER Score ein Follow-up durchgeführt werden. In Tabelle 15 werden diese Resultate ersichtlich. Patienten mit mittlerem Risiko wiesen ein signifikant häufigeres Eintreten des primär kombinierten Endpunktes auf, im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Risiko (15,0% versus 4,5%; HR = 3,45; KI 1,05 - 11,35).

Ebenfalls ein signifikanter Unterschied ergab sich im Vergleich von Patienten mit hohem und niedrigem Risiko in folgenden Endpunkten: primär kombinierter Endpunkt (30,8% versus 4,5%; HR = 7,79; KI 2,43 - 24,95), Tod (20,1% versus 1,5%; HR = 14,60; KI 1,20 - 106,65), Myokardinfarkt (11,8% versus 3,0%; HR = 4,36; KI 1,02 - 18,67) und Blutung (11,2% versus 1,5%; HR = 8,28; KI 1,11 - 61,85).

**Tabelle 15 Univariate Cox-Regressionsanalyse CALIBER Score drei Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung CALIBER Score: niedriges Risiko < 5%, mittleres Risiko 5 - 15% und hohes Risiko > 15%.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl, NB = nicht berechenbar

CALIBER Score 3 Jahre (n = 422)							
	CALIBER Score < 5%	CALIBER Score 5 - 15%			CALIBER Score > 15%		
Endpunkte	Anzahl, n = 66	Anzahl, n = 187	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 169	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	3 (4,5%)	28 (15,0%)	3,45 (1,05 - 11,35)	<b>0,042</b>	52 (30,8%)	7,79 (2,43 - 24,95)	<b>&lt;0,001</b>
Tod	1 (1,5%)	12 (6,4%)	4,32 (0,56 - 33,20)	0,160	34 (20,1%)	14,60 (1,20 - 106,65)	<b>0,008</b>
MI	2 (3,0%)	18 (9,6%)	3,28 (0,76 - 14,15)	0,111	20 (11,8%)	4,36 (1,02 - 18,67)	<b>0,047</b>
IS	0 (0,0%)	3 (1,6%)	NB	0,941	7 (4,1%)	NB	0,934
Blutung	1 (1,5%)	16 (8,6%)	5,84 (0,78 - 44,06)	0,087	19 (11,2%)	8,28 (1,11 - 61,85)	<b>0,039</b>
BARC2	1 (1,5%)	7 (3,7%)	2,56 (0,32 - 20,82)	0,379	10 (5,9%)	4,37 (0,56 - 34,18)	0,160
BARC3	0 (0,0%)	9 (4,8%)	NB	0,911	9 (5,3%)	NB	0,909

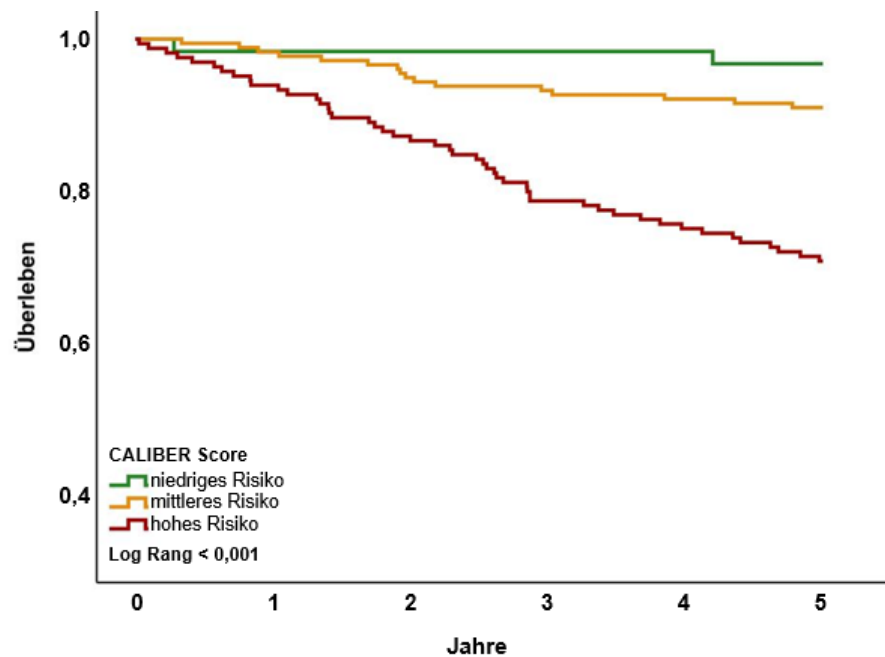
Ein Anteil von 405 Patienten der Gesamtkohorte konnte hinsichtlich des Auftretens von Endpunkten nach fünf Jahren bei ermitteltem CALIBER Score untersucht werden. Tabelle 16 zeigt die aufgetretenen Endpunkte. In der mittleren CALIBER Score Risikogruppe kam es verglichen mit der niedrigen Risikogruppe zu einem signifikant vermehrten Auftreten des primär kombinierten Endpunktes (21,9% versus 8,1%; HR = 2,92; KI 1,15 - 7,42). Bei Patienten mit hohem Risiko in der Gegenüberstellung zu Patienten mit niedrigem Risiko traten ebenfalls signifikante Unterschiede auf: primär kombinierter Endpunkt (41,8% versus 8,1%; HR = 6,44; KI 2,60 - 15,97), Tod (29,1% versus 3,2%; HR = 10,40; KI 2,53 - 42,81), Myokardinfarkt (15,8% versus 4,8%; HR = 3,89; KI 1,18 - 12,86) und Blutung (12,7% versus 3,2%; HR = 4,56; KI 1,07 - 19,46).

**Tabelle 16 Univariate Cox-Regressionsanalyse CALIBER Scores fünf Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung CALIBER Score: niedriges Risiko < 5%, mittleres Risiko 5 - 15% und hohes Risiko > 15%.

MI = Myokardinfarkt, IS = ischämischer Schlaganfall, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl, NB = nicht berechenbar

CALIBER Score 5 Jahre (n = 405)							
Endpunkte	CALIBER Score < 5%	CALIBER Score 5 - 15%			CALIBER Score > 15%		
	Anzahl, n = 62	Anzahl, n = 178	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 165	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	5 (8,1%)	39 (21,9%)	2,92 (1,15 - 7,42)	<b>0,024</b>	69 (41,8%)	6,44 (2,60 - 15,97)	<b>&lt;0,001</b>
Tod	2 (3,2%)	16 (9,0%)	2,87 (0,66 - 12,50)	0,159	48 (29,1%)	10,40 (2,53 - 42,81)	<b>0,001</b>
MI	3 (4,8%)	25 (14,0%)	3,10 (0,94 - 10,27)	0,064	26 (15,8%)	3,89 (1,18 - 12,86)	<b>0,026</b>
IS	0 (0,0%)	5 (2,8%)	NB	0,925	10 (6,1%)	NB	0,918
Blutung	2 (3,2%)	18 (10,1%)	3,28 (0,76 - 14,15)	0,111	21 (12,7%)	4,56 (1,07 - 19,46)	<b>0,040</b>
BARC2	1 (1,6%)	8 (4,5%)	2,93 (0,37 - 23,45)	0,310	12 (7,3%)	5,26 (0,68 - 40,49)	0,111
BARC3	1 (1,6%)	10 (5,6%)	3,63 (0,47 - 28,37)	0,219	9 (5,5%)	3,87 (0,49 - 30,59)	0,199



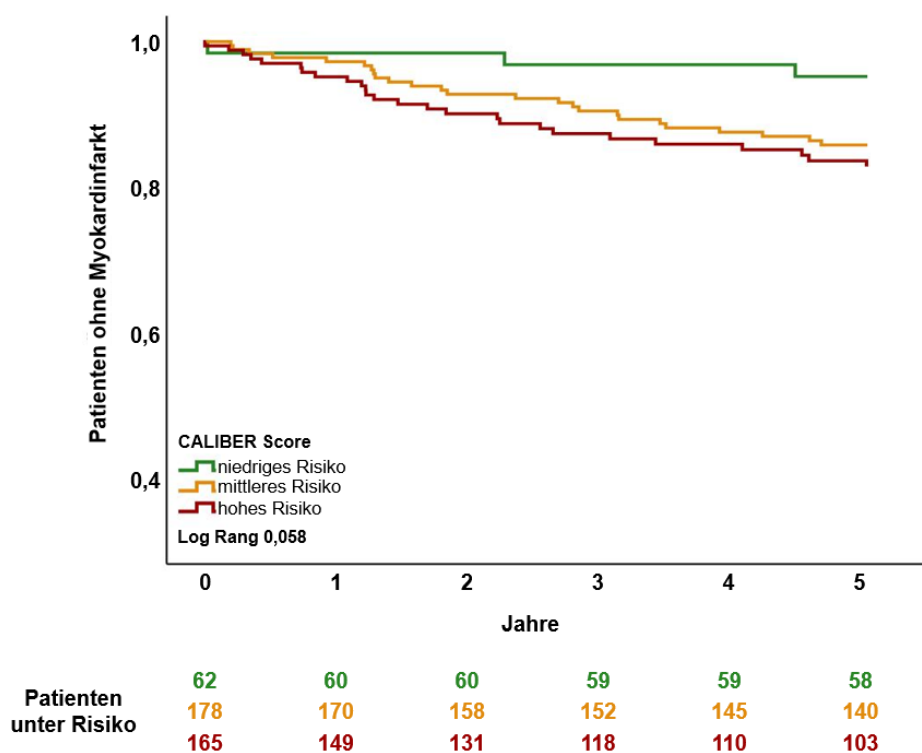
Patienten unter Risiko	62	61	61	61	61	60
	178	175	169	166	164	162
	165	155	144	130	124	117

**Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurve CALIBER Score Überleben fünf Jahre**

Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mittels Log Rang Test, als signifikant wurden Werte  $\leq 0,05$  gewertet. Risikoklassifizierung CALIBER Score: niedriges Risiko < 5%, mittleres Risiko 5 - 15% und hohes Risiko > 15%. Die Tabelle unter der Grafik zeigt die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben nach fünf Jahren. Die mediane Überlebenszeit betrug in der niedrigen Risikogruppe 1768 Tage (SD 1714 - 1822), in der mittleren Risikogruppe 1709 Tage (SD 1662 - 1756) und in der Hochrisikogruppe 1517 Tage (SD 1437 - 1596).

Die Kaplan-Meier-Kurve zum sekundären Endpunkt Myokardinfarkt nach fünf Jahren befindet sich in Abbildung 9. Die mediane Zeit bis zu einem Herzinfarkt betrug in der niedrigen Risikogruppe 1752 Tage (SD 1688 - 1816) Tage, in der mittleren Risikogruppe 1654 Tage (SD 1595 - 1713) und in der Hochrisikogruppe 1609 Tage (SD 1534 - 1685).



**Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve CALIBER Score Myokardinfarkt fünf Jahre**

Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mittels Log Rang Test, als signifikant wurden Werte  $\leq 0,05$  gewertet. Risikoklassifizierung CALIBER Score: niedriges Risiko  $< 5\%$ , mittleres Risiko  $5 - 15\%$  und hohes Risiko  $> 15\%$ . Die Tabelle unter der Grafik zeigt die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

### 3.3.1.2 Aussagekraft der Risikoprädiktion

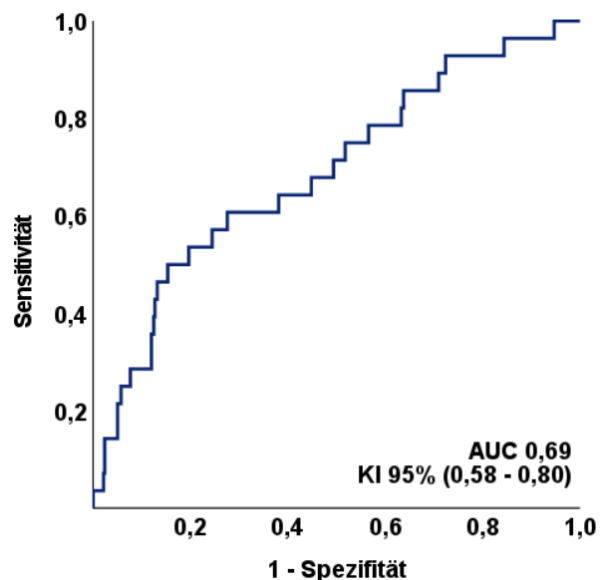
Für den Zeitraum ein Jahr ist die Testqualität für das analysierte Patientenkollektiv in Tabelle 17 dargestellt. Die beste Prädiktion konnte für den sekundären Endpunkt Tod (AUC 0,74) erreicht werden, Abbildung 10 zeigt die ROC des primär kombinierten Endpunktes (AUC 0,69).

**Tabelle 17 ROC-Analyse CALIBER Score ein Jahr**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer CALIBER Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

CALIBER Score 1 Jahr	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,69 (0,58 - 0,80)
Tod	<b>0,74 (0,60 - 0,89)</b>
MI	<b>0,70 (0,55 - 0,84)</b>
IS	0,57 (0,15 - 0,98)
Blutung	0,69 (0,58 - 0,81)
BARC 2	<b>0,74 (0,58 - 0,89)</b>
BARC 3	0,64 (0,48 - 0,79)



**Abbildung 10 ROC-Kurve primär kombinierter Endpunkt CALIBER Score ein Jahr**

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

Ein Vergleich der Prädiktionswerte hinsichtlich der einzelnen Endpunkte nach drei Jahren wies die beste Vorhersagekraft für die Mortalität (AUC 0,76) auf. Abbildung 11 stellt die ROC für den primär kombinierten Endpunkt dar (AUC 0,69). Tabelle 18 beinhaltet weitere Endpunkte sowie deren AUC.

Auch nach einer Zeitspanne von fünf Jahren gab der CALIBER Score im Vergleich der verschiedenen Endpunkte die verlässlichste Vorhersage für die Mortalität (AUC 0,76), Abbildung 12 veranschaulicht die ROC für den primär kombinierten Endpunkt (AUC 0,69). In Tabelle 19 wird eine Übersicht zur Testqualität aller Endpunkte gezeigt.

### Tabelle 18 ROC-Analyse CALIBER Score drei Jahre

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer CALIBER Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

CALIBER Score 3 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,69 (0,63 - 0,75)
Tod	<b>0,76 (0,69 - 0,83)</b>
MI	0,58 (0,49 - 0,67)
IS	<b>0,71 (0,59 - 0,84)</b>
Blutung	0,63 (0,55 - 0,71)
BARC 2	0,66 (0,53 - 0,79)
BARC 3	0,59 (0,49 - 0,69)

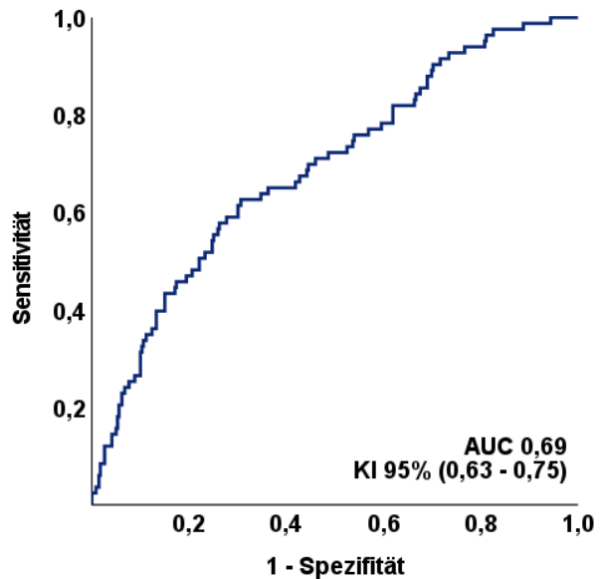


Abbildung 11 ROC-Kurve primär kombinierter Endpunkt CALIBER Score drei Jahre

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.  
AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

### Tabelle 19 ROC-Analyse CALIBER Score fünf Jahre

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer CALIBER Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

CALIBER Score 5 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,69 (0,63 - 0,75)
Tod	<b>0,76 (0,69 - 0,82)</b>
MI	0,57 (0,50 - 0,65)
IS	0,68 (0,58 - 0,78)
Blutung	0,61 (0,52 - 0,69)
BARC 2	0,66 (0,54 - 0,77)
BARC 3	0,54 (0,44 - 0,65)

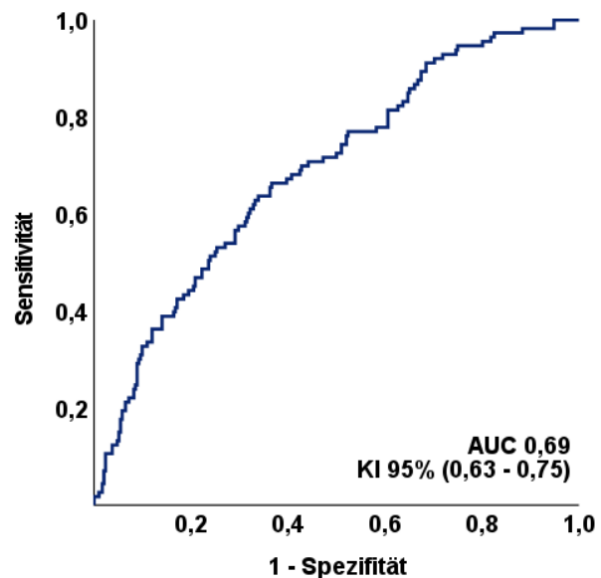


Abbildung 12 ROC-Kurve primär kombinierter Endpunkt CALIBER Score fünf Jahre

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.  
AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

### 3.3.2 PREDICT STABLE Score

Zur Ermittlung des PREDICT STABLE Scores lag bei 630 Patienten aus der Studienkohorte ausreichendes Datenmaterial vor.

#### 3.3.2.1 Klinische Endpunkte

Für den Zeitraum des ersten Jahres konnte der PREDICT STABLE Score für 622 Patienten aus der Anfangskohorte nachverfolgt werden. Die aufgetretenen Endpunkte sind in Tabelle 20 abgebildet. Es kam zu einem signifikanten Unterschied hinsichtlich des sekundären Endpunktes Tod sowohl im Vergleich der hohen mit der niedrigen Risikogruppe (5,2% versus 1,1%; HR = 4,76; KI 1,07 - 21,28), als auch im Vergleich der mittleren mit der niedrigen Risikogruppe (5,8% versus 1,1%; HR = 5,39; KI 1,57 - 18,48). In der Verteilung der anderen Endpunkte konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

**Tabelle 20 Univariate Cox-Regressionsanalyse PREDICT STABLE Score ein Jahr**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung PREDICT STABLE Score: niedriges Risiko 0 - 3, mittleres Risiko 4 - 6 und hohes Risiko 7 - 9.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PREDICT STABLE Score 1 Jahr (n = 622)							
	PREDICT STABLE Score 0 - 3	PREDICT STABLE Score 4 - 6			PREDICT STABLE Score 7 - 9		
Endpunkte	Anzahl, n = 270	Anzahl, n = 275	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 77	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	14 (5,2%)	24 (8,7%)	1,72 (0,89 - 3,33)	0,107	8 (10,4%)	2,05 (0,86 - 4,88)	0,107
Tod	3 (1,1%)	16 (5,8%)	5,39 (1,57 - 18,48)	<b>0,007</b>	4 (5,2%)	4,76 (1,07 - 21,28)	<b>0,041</b>
MI	7 (2,6%)	11 (4,0%)	1,59 (0,62 - 4,11)	0,336	3 (3,9%)	1,54 (0,40 - 5,95)	0,532
IS	3 (1,1%)	0 (0,0%)	NB	0,958	1 (1,3%)	1,18 (0,12 - 11,34)	0,886
Blutung	9 (3,3%)	15 (5,5%)	1,69 (0,74 - 3,86)	0,215	4 (5,2%)	1,62 (0,50 - 5,25)	0,423
BARC 2	6 (2,2%)	7 (2,5%)	1,18 (0,40 - 3,52)	0,762	3 (3,9%)	1,82 (0,46 - 7,28)	0,397
BARC 3	3 (1,1%)	8 (2,9%)	2,69 (0,71 - 10,14)	0,144	1 (1,3%)	1,21 (0,13 - 11,66)	0,867

Bei 592 Patienten mit berechnetem PREDICT STABLE Score konnte nach drei Jahren eine komplette Analyse der Endpunkte durchgeführt werden. Abgebildet sind die Ergebnisse in Tabelle 21. Signifikante Resultate ergaben sich für Pati-

enten mit hohem Risiko im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Risiko sowohl beim primär kombinierten Endpunkt (35,5% versus 14,4%; HR = 2,85; KI 1,73 - 4,70) als auch bei den sekundären Endpunkten Tod (22,4% versus 6,4%; HR = 3,83; KI 1,94 - 7,59) und Myokardinfarkt (17,1% versus 9,2%; HR = 2,12; KI 1,08 - 4,19). Eine Gegenüberstellung von Patienten mit einem mittleren Risiko im Vergleich zu einem niedrigen Risiko zeigte signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des primär kombinierten Endpunktes (24,4% versus 14,4%; HR = 1,81; KI 1,20 - 2,72) und des sekundären Endpunktes Tod (14,7% versus 6,4%; HR = 2,45; KI 1,37 - 4,38). Die restlichen Endpunkte wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

**Tabelle 21 Univariate Cox-Regressionsanalyse PREDICT STABLE Score drei Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung PREDICT STABLE Score: niedriges Risiko 0 - 3, mittleres Risiko 4 - 6 und hohes Risiko 7 - 9.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PREDICT STABLE Score 3 Jahre (n = 592)							
Endpunkte	PREDICT STABLE Score 0 - 3	PREDICT STABLE Score 4 - 6			PREDICT STABLE Score 7 - 9		
	Anzahl, n = 250	Anzahl, n = 266	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 76	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	36 (14,4%)	65 (24,4%)	1,81 (1,20 - 2,72)	<b>0,004</b>	27 (35,5%)	2,85 (1,73 - 4,70)	<b>&lt;0,001</b>
Tod	16 (6,4%)	39 (14,7%)	2,45 (1,37 - 4,38)	<b>0,003</b>	17 (22,4%)	3,83 (1,94 - 7,59)	<b>&lt;0,001</b>
MI	23 (9,2%)	27 (10,2%)	1,18 (0,68 - 2,06)	0,557	13 (17,1%)	2,12 (1,08 - 4,19)	<b>0,030</b>
IS	6 (2,4%)	5 (1,9%)	0,83 (0,25 - 2,71)	0,754	3 (3,9%)	1,80 (0,45 - 7,20)	0,406
Blutung	15 (6%)	27 (10,2%)	1,82 (0,97 - 3,42)	0,064	8 (10,5%)	1,93 (0,82 - 4,56)	0,132
BARC 2	8 (3,2%)	13 (4,9%)	1,65 (0,68 - 3,97)	0,268	6 (7,9%)	2,72 (0,94 - 7,84)	0,064
BARC 3	7 (2,8%)	14 (5,3%)	2,01 (0,81 - 4,98)	0,132	2 (2,6%)	1,04 (0,22 - 4,99)	0,965

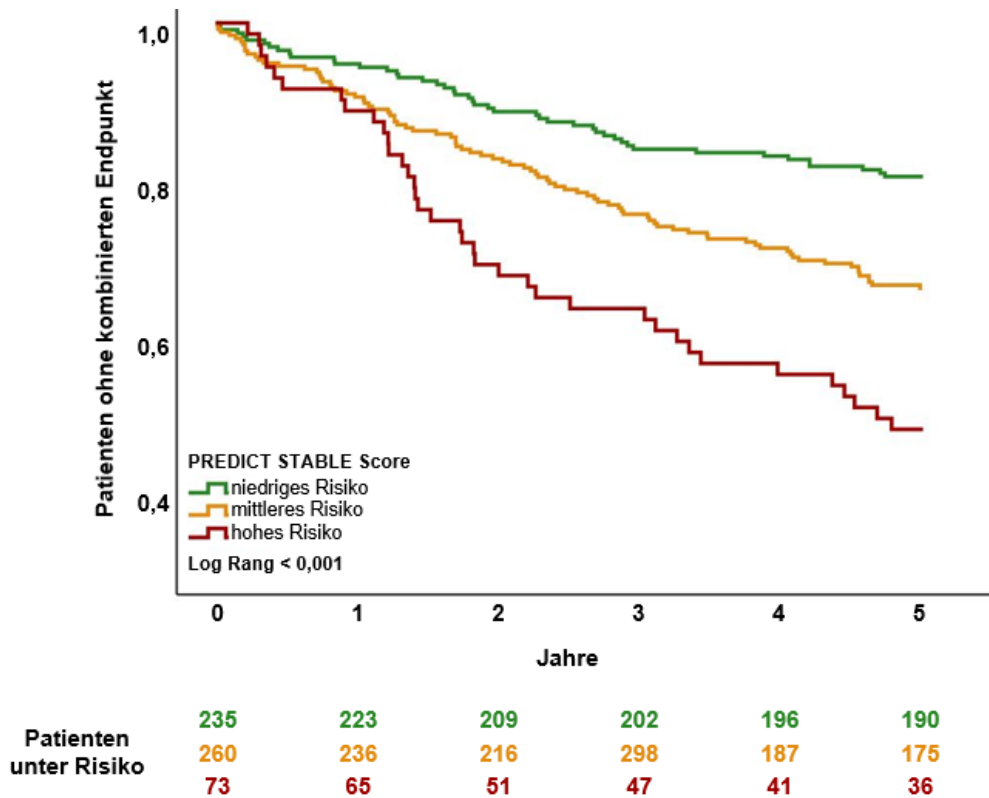
Über den Zeitraum von fünf Jahren konnten die Daten von 568 Patienten mit PREDICT STABLE Score analysiert werden, Tabelle 22 stellt die Resultate dar. Hochrisikopatienten wiesen in der Gegenüberstellung zu Niedrigrisikopatienten signifikante Unterschiede auf. Hierzu zählten der primär kombinierte Endpunkt (50,7% versus 19,1%; HR = 3,24; KI 2,10 - 5,01), Tod (34,2% versus 9,4%; HR = 4,19; KI 2,36 - 7,44), Myokardinfarkt (21,9% versus 11,9%; HR = 2,21; KI 1,19 - 4,08) und der ischämische Schlaganfall (8,2% versus 2,6%; HR = 3,81; KI 1,23 - 11,83). Ein höchst signifikantes Ergebnis ergab sich beim Vergleich von Patienten mit mittlerem und niedrigem Risikoprofil bezüglich des primär kombinierten Endpunktes (33,1% versus 19,1%; HR = 1,88; KI 1,31 - 2,69) sowie des sekundären Endpunktes Tod (20,4% versus 9,4%; HR = 2,36; KI 1,44 - 3,88).

**Tabelle 22 Univariate Cox-Regressionsanalyse PREDICT STABLE Score fünf Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung PREDICT STABLE Score: niedriges Risiko 0 - 3, mittleres Risiko 4 - 6 und hohes Risiko 7 - 9.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PREDICT STABLE Score 5 Jahre (n = 568)							
	PREDICT STABLE Score 0 - 3	PREDICT STABLE Score 4 - 6			PREDICT STABLE Score 7 - 9		
Endpunkte	Anzahl, n = 235	Anzahl, n = 260	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 73	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	45 (19,1%)	86 (33,1%)	1,88 (1,31 - 2,69)	<0,001	37 (50,7%)	3,24 (2,10 - 5,01)	<0,001
Tod	22 (9,4%)	53 (20,4%)	2,36 (1,44 - 3,88)	<0,001	25 (34,2%)	4,19 (2,36 - 7,44)	<0,001
MI	28 (11,9%)	38 (14,6%)	1,34 (0,82 - 2,18)	0,242	16 (21,9%)	2,21 (1,19 - 4,08)	0,012
IS	6 (2,6%)	10 (3,8%)	1,64 (0,59 - 4,50)	0,341	6 (8,2%)	3,81 (1,23 - 11,83)	0,021
Blutung	18 (7,7%)	32 (12,3%)	1,77 (0,99 - 3,15)	0,053	8 (11,0%)	1,63 (0,71 - 3,75)	0,250
BARC 2	9 (3,8%)	16 (6,2%)	1,77 (0,78 - 4,02)	0,169	6 (8,2%)	2,45 (0,87 - 6,88)	0,090
BARC 3	9 (3,8%)	16 (6,2%)	1,76 (0,78 - 3,98)	0,175	2 (2,7%)	0,81 (0,18 - 3,77)	0,793



**Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurve PREDICT STABLE Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre**

Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mittels Log Rang Test, als signifikant wurden Werte  $\leq 0,05$  gewertet. Risikoklassifizierung PREDICT STABLE Score: niedriges Risiko 0 - 3, mittleres Risiko 4 - 6 und hohes Risiko 7 - 9. Die Tabelle unter der Grafik zeigt die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

In Abbildung 13 ist die Kaplan-Meier-Kurve des PREDICT STABLE Scores für den primär kombinierten Endpunkt dargestellt. Die mittlere Beobachtungszeit ohne primär kombinierten Endpunkt entsprach bei Patienten mit niedrigem PREDICT STABLE Score 1592 (KI 1531 - 1653) Tagen, 1453 (KI 1382 - 1523) Tagen bei mittlerem Risiko und 1263 (KI 1117 - 1409) Tagen bei hohem Risiko.

### 3.3.2.2 Aussagekraft der Risikoprädiktion

Der PREDICT STABLE Score lieferte nach einem Jahr, wie in Tabelle 23 dargestellt, keine aussagekräftigen ROC-Analysen. Am relevantesten war der Score für den Endpunkt Tod (AUC 0,67), in Abbildung 14 ist die ROC-Kurve des primär kombinierten Endpunkts abgebildet (AUC 0,58).

### Tabelle 23 ROC-Analyse PREDICT STABLE Score ein Jahr

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PREDICT STABLE Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PREDICT STABLE Score 1 Jahr	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,58 (0,51 - 0,66)
Tod	0,67 (0,59 - 0,76)
MI	0,55 (0,45 - 0,66)
IS	0,42 (0,12 - 0,72)
Blutung	0,59 (0,50 - 0,69)
BARC 2	0,60 (0,48 - 0,73)
BARC 3	0,58 (0,45 - 0,71)

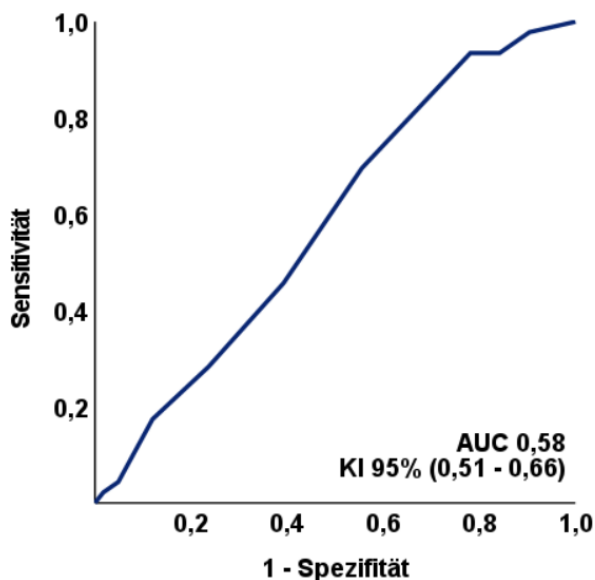


Abbildung 14 ROC-Kurve PREDICT STABLE Score primär kombinierter Endpunkt ein Jahr

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse der ROC-Analysen nach drei Jahren dargestellt. Die beste Prädiktion zeigte der PREDICT STABLE Score für den Endpunkt Tod (AUC 0,67). Eine ROC-Kurve des primär kombinierten Endpunktes (AUC 0,64) ist in Abbildung 15 zu sehen.

Die zum Zeitpunkt fünf Jahre berechneten ROC-Analysen werden in Tabelle 25 gezeigt. Weiterhin ergab sich die zuverlässigste Vorhersage für die Mortalität (AUC 0,68), die ergänzende Graphik zum primär kombinierten Endpunkt (AUC 0,66) ist in Abbildung 16 zu finden. Insgesamt konnte jedoch für keinen der untersuchten Endpunkte eine gute Diskriminierungsfähigkeit erzielt werden.

### Tabelle 24 ROC-Analyse PREDICT STABLE Score drei Jahre

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PREDICT STABLE Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PREDICT STABLE Score 3 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,64 (0,58 - 0,69)
Tod	0,67 (0,61 - 0,73)
MI	0,57 (0,50 - 0,65)
IS	0,52 (0,38 - 0,67)
Blutung	0,59 (0,52 - 0,66)
BARC 2	0,61 (0,51 - 0,70)
BARC 3	0,56 (0,45 - 0,67)

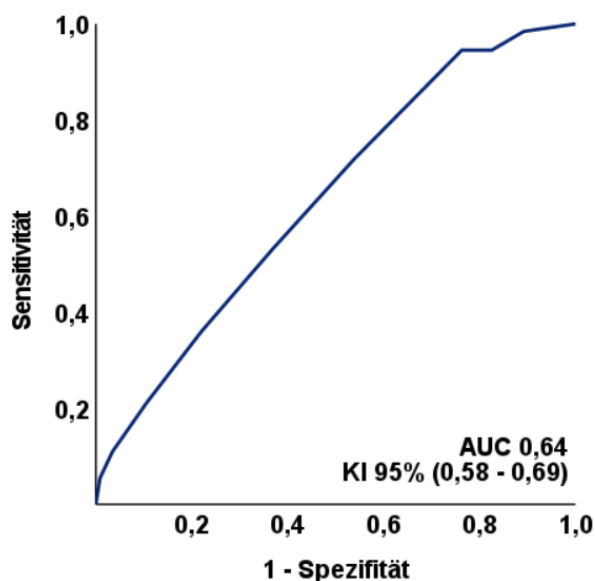


Abbildung 15 ROC-Kurve PREDICT STABLE Score primär kombinierter Endpunkt drei Jahre

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert. AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

### Tabelle 25 ROC-Analyse PREDICT STABLE Score fünf Jahre

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PREDICT STABLE Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PREDICT STABLE Score 5 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,66 (0,62 - 0,71)
Tod	0,68 (0,63 - 0,73)
MI	0,58 (0,52 - 0,65)
IS	0,63 (0,51 - 0,74)
Blutung	0,57 (0,50 - 0,64)
BARC 2	0,61 (0,52 - 0,71)
BARC 3	0,52 (0,41 - 0,62)

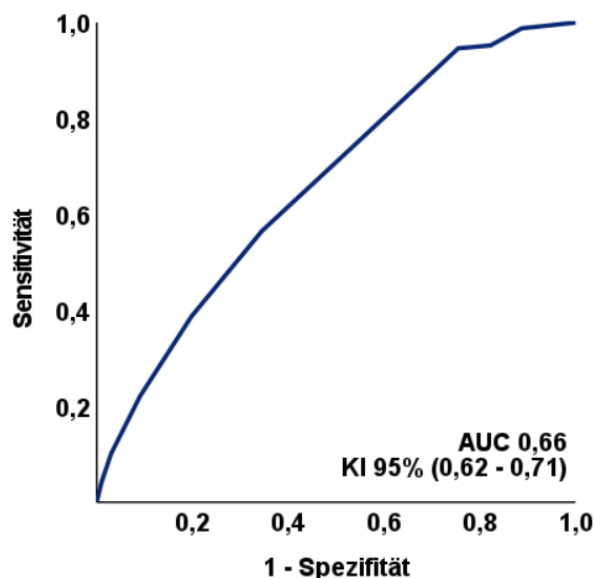


Abbildung 16 ROC-Kurve PREDICT STABLE Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert. AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

### 3.3.3 GRACE Score 2.0

Für 739 Patienten der Studienkohorte konnte der GRACE Score 2.0 berechnet werden.

#### 3.3.3.1 Klinische Endpunkte

Innerhalb des ersten Jahres wurde der GRACE Score 2.0 für Mortalität innerhalb eines halben Jahres nach Hospitalisierung für 709 Patienten ausgewertet. Tabelle 26 zeigt diese Resultate. Es ergab sich ein vermehrtes Auftreten in der mittleren verglichen mit der niedrigen Risikogruppe sowohl des primär kombinierten Endpunktes (16,0% versus 9,5%; HR = 1,73; KI 1,10 - 2,74) als auch des sekundären Endpunktes Tod (7,8% versus 2,6%; HR = 3,09; KI 1,44 - 6,67). In der hohen Risikogruppe konnte gegenüber der niedrigen Risikogruppe das Eintreten des primär kombinierten Endpunktes (47,9% versus 9,5%; HR = 6,62; KI 4,21 - 10,40) sowie der sekundären Endpunkte Tod (34,2% versus 2,6%; HR = 16,52; KI 8,13 - 33,60) und Myokardinfarkt (17,8% versus 4,9%; HR = 4,62; KI 2,31 - 9,23) häufiger beobachtet werden.

**Tabelle 26 Univariate Cox-Regressionsanalyse GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung ein Jahr**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. GRACE Score 2.0 Risikoklassifizierung: niedriges Risiko  $\leq 108$ , mittleres Risiko 109 - 139, hohes Risiko  $\geq 140$ .

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung 1 Jahr (n = 709)							
	GRACE Score $\leq 108$	GRACE Score 109 - 139			GRACE Score $\geq 140$		
Endpunkte	Anzahl, n = 430	Anzahl, n = 206	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 73	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	41 (9,5%)	33 (16,0%)	1,73 (1,10 - 2,74)	<b>0,019</b>	35 (47,9%)	6,62 (4,21 - 10,40)	<b>&lt;0,001</b>
Tod	11 (2,6%)	16 (7,8%)	3,09 (1,44 - 6,67)	<b>0,004</b>	25 (34,2%)	16,52 (8,13 - 33,60)	<b>&lt;0,001</b>
MI	21 (4,9%)	15 (7,3%)	1,52 (0,78 - 2,94)	0,219	13 (17,8%)	4,62 (2,31 - 9,23)	<b>&lt;0,001</b>
IS	6 (1,4%)	4 (1,9%)	1,43 (0,40 - 5,05)	0,583	3 (4,1%)	3,56 (0,89 - 14,25)	0,073
Blutung	32 (7,4%)	20 (9,7%)	1,35 (0,77 - 2,36)	0,294	9 (12,3%)	2,02 (0,96 - 4,23)	0,063
BARC2	18 (4,2%)	9 (4,4%)	1,08 (0,49 - 2,41)	0,844	7 (9,6%)	2,87 (1,20 - 6,88)	0,018
BARC3	14 (3,3%)	11 (5,3%)	1,69 (0,77 - 3,71)	0,195	2 (2,7%)	0,99 (0,22 - 4,35)	0,986

Nach drei Jahren konnte eine Endpunktanalyse für 651 Patienten mit berechnetem GRACE Score 2.0 erstellt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 27 dargestellt. Ein signifikantes Ergebnis ergab sich zwischen der mittleren und der niedrigen Risikogruppe erneut für den primär kombinierten Endpunkt (29,9% versus 16,6%; HR = 1,93; KI 1,35 - 2,75) sowie für die sekundären Endpunkte Tod (15,7% versus 6,2%; HR = 2,66; KI 1,56 - 4,53) und Myokardinfarkt (16,2% versus 9,3%; HR = 1,86; KI 1,16 - 3,00). Im Vergleich wies die Hochrisikogruppe zur Niedrigrisikogruppe ein signifikant häufigeres Auftreten des primär kombinierten Endpunktes (72,1% versus 16,6%; HR = 7,02; KI 4,83 - 10,21) sowie der sekundären Endpunkte Tod (47,1% versus 6,2%; HR = 10,62; KI 6,25 - 18,04), Myokardinfarkt (33,8% versus 9,3%; HR = 5,80; KI 3,43 - 9,82), ischämischer Schlaganfall (7,4% versus 3,1%; HR = 3,36; KI 1,18 - 9,57), Blutung (17,6% versus 10,4%; HR = 2,25; KI 1,18 - 4,30) und Blutung nach BARC 2 (14,7% versus 6,2%; HR = 3,25; KI 1,55 - 6,81) auf.

**Tabelle 27 Univariate Cox-Regressionsanalyse GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung drei Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. GRACE Score 2.0 Risikoklassifizierung: niedriges Risiko  $\leq 108$ , mittleres Risiko 109 - 139, hohes Risiko  $\geq 140$ .

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung 3 Jahre (n = 651)							
Endpunkte	GRACE Score $\leq 108$	GRACE Score 109 - 139			GRACE Score $\geq 140$		
	Anzahl, n = 386	Anzahl, n = 197	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 68	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	64 (16,6%)	59 (29,9%)	1,93 (1,35 - 2,75)	<0,001	49 (72,1%)	7,02 (4,83 - 10,21)	<0,001
Tod	24 (6,2%)	31 (15,7%)	2,66 (1,56 - 4,53)	<0,001	32 (47,1%)	10,62 (6,25 - 18,04)	<0,001
MI	36 (9,3%)	32 (16,2%)	1,86 (1,16 - 3,00)	0,010	23 (33,8%)	5,80 (3,43 - 9,82)	<0,001
IS	12 (3,1%)	6 (3,0%)	1,04 (0,39 - 2,76)	0,942	5 (7,4%)	3,36 (1,18 - 9,57)	0,023
Blutung	40 (10,4%)	26 (13,2%)	1,34 (0,82 - 2,19)	0,247	12 (17,6%)	2,25 (1,18 - 4,30)	0,014
BARC2	24 (6,2%)	12 (6,1%)	1,04 (0,52 - 2,07)	0,918	10 (14,7%)	3,25 (1,55 - 6,81)	0,002
BARC3	16 (4,1%)	14 (7,1%)	1,78 (0,87 - 3,66)	0,114	2 (2,9%)	0,89 (0,20 - 3,87)	0,876

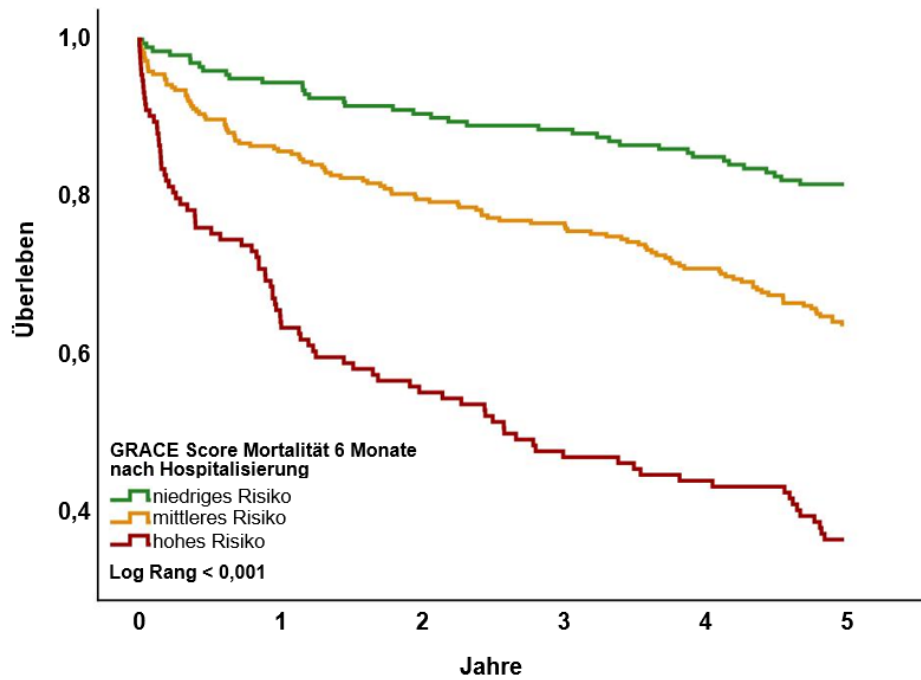
**Tabelle 28 Univariate Cox-Regressionsanalyse GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung fünf Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. GRACE Score 2.0 Risikoklassifizierung: niedriges Risiko  $\leq 108$ , mittleres Risiko 109 - 139, hohes Risiko  $\geq 140$ .

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung 5 Jahre (n = 608)							
	GRACE Score $\leq 108$	GRACE Score 109 - 139			GRACE Score $\geq 140$		
Endpunkte	Anzahl, n = 362	Anzahl, n = 183	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 63	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	99 (27,3%)	78 (42,6%)	1,76 (1,31 - 2,37)	<0,001	52 (82,5%)	6,02 (4,29 - 8,46)	<0,001
Tod	42 (11,6%)	52 (28,4%)	2,69 (1,79 - 4,04)	<0,001	41 (65,1%)	9,38 (6,09 - 14,45)	<0,001
MI	52 (14,4%)	34 (18,6%)	1,46 (0,95 - 2,25)	0,085	22 (34,9%)	4,50 (2,72 - 7,44)	<0,001
IS	24 (6,6%)	9 (4,9%)	0,82 (0,38 - 1,76)	0,611	6 (9,5%)	2,49 (1,01 - 6,13)	0,047
Blutung	50 (13,8%)	32 (17,5%)	1,37 (0,88 - 2,14)	0,164	15 (23,8%)	2,61 (1,46 - 4,66)	0,001
BARC2	29 (8,0%)	18 (9,8%)	1,34 (0,74 - 2,41)	0,335	12 (19,0%)	3,72 (1,89 - 7,31)	<0,001
BARC3	21 (5,8%)	14 (7,7%)	1,42 (0,72 - 2,79)	0,313	3 (4,8%)	1,18 (0,35 - 3,98)	0,785

Zum Zeitpunkt fünf Jahre konnte eine finale Endpunktanalyse für 608 Patienten mit dem GRACE Score 2.0 durchgeführt werden, abgebildet ist dies in Tabelle 28. Für die mittlere Risikogruppe verglichen mit der niedrigen Risikogruppe konnte ein signifikant häufigeres Eintreten des primär kombinierten Endpunktes (42,6% versus 27,3%; HR = 1,76; KI 1,31 - 2,37) und des sekundären Endpunktes Tod (28,4% versus 11,6%; HR = 2,69; KI 1,79 - 4,04) bestimmt werden. Eine Gegenüberstellung der Hoch- und Niedrigrisikogruppe ergab eine signifikante Häufung des primär kombinierten Endpunktes (82,5% versus 27,3%; HR = 6,02; KI 4,29 - 8,46) sowie der sekundären Endpunkte Tod (65,1% versus 11,6%; HR = 9,38; KI 6,08 - 14,45), Myokardinfarkt (34,9% versus 14,4%; HR = 4,50; KI 2,72 - 7,44), ischämischer Schlaganfall (9,5% versus 6,6%; HR = 2,49; KI 1,01 - 6,13), Blutung (23,8% versus 13,8%; HR = 2,61; KI 1,46 - 4,66) und Blutung nach BARC 2 (19,0% versus 8,0%; HR = 3,72; KI 1,89 - 7,31).



	0	1	2	3	4	5
Patienten unter Risiko	362	651	344	339	332	320
	183	167	156	152	142	131
	63	38	34	31	27	22

**Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurve GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung Überleben fünf Jahre**

Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mittels Log Rang Test, als signifikant wurden Werte  $\leq 0,05$  gewertet. GRACE Score 2.0 Risikoklassifizierung: niedriges Risiko  $\leq 108$ , mittleres Risiko 109 - 139, hohes Risiko  $\geq 140$ . Die Tabelle unter der Grafik zeigt die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Die Kaplan-Meier-Kurve, in Abbildung 17, beinhaltet Daten zum Überleben von Patienten mit berechnetem GRACE Score 2.0 Mortalität nach sechs Monaten für den Beobachtungszeitraum fünf Jahre. Der Mittelwert bis zum Auftritt des Todes lag in der Gruppe mit niedrigem Risiko bei 1694 (KI 1658 - 1731) Tagen, in der mittleren Risikogruppe bei 1524 (KI 1446 - 1602) Tagen und in der Hochrisikogruppe bei 951 (KI 760 - 1141) Tagen.

### 3.3.3.2 Aussagekraft der Risikoprädiktion

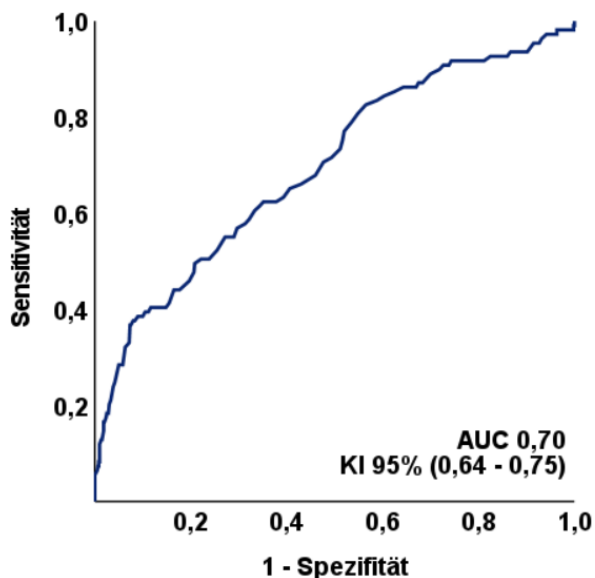
Die beste Testqualität des GRACE Scores 2.0 ergab sich nach einem Jahr für den sekundären Endpunkt Tod (AUC 0,79). In Abbildung 18 ist die ROC-Kurve des primär kombinierten Endpunktes (AUC 0,70) dargestellt. Weitere ROC-Analysen für den Zeitpunkt ein Jahr sind in Tabelle 29 abgebildet.

**Tabelle 29 ROC-Analyse  
GRACE Score 2.0 Mortalität 6  
Monate nach Hospitalisierung  
ein Jahr**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer GRACE Score 2.0 mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

GRACE Score 2.0 1 Jahr	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,70 (0,64 - 0,75)
Tod	0,79 (0,71 - 0,86)
MI	0,66 (0,58 - 0,73)
IS	0,60 (0,43 - 0,77)
Blutung	0,53 (0,45 - 0,61)
BARC 2	0,53 (0,42 - 0,64)
BARC 3	0,53 (0,41 - 0,64)



**Abbildung 18 ROC-Kurve GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung primär kombinierter Endpunkt ein Jahr**

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

Die ROC-Analyse für den Zeitraum von drei Jahren zeigte die beste Vorhersagequalität für die Mortalität ( $AUC 0,75$ ), die ergänzende Abbildung 19 zeigt die ROC-Kurve des primär kombinierten Endpunktes ( $AUC 0,72$ ). Tabelle 30 enthält alle ROC-Analysen der definierten Endpunkte des Zeitraumes.

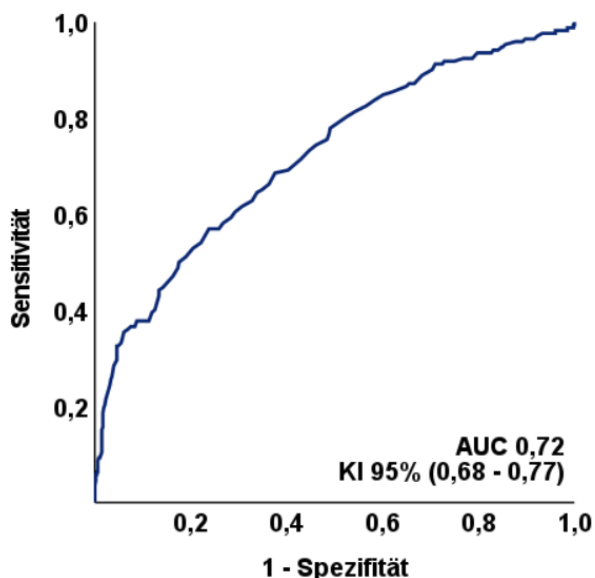
Zum Zeitpunkt fünf Jahre ergab sich äquivalent zu den Zeitpunkten ein Jahr und drei Jahre die zuverlässigste Vorhersage des GRACE Scores 2.0 für den sekundären Endpunkt Tod ( $AUC 0,75$ ). Graphisch dargestellt ist die ROC-Kurve für den primär kombinierten Endpunkt ( $AUC 0,71$ ) in Abbildung 20. Alle weiteren ROC-Analysen der definierten Endpunkte sind Tabelle 31 zu entnehmen.

**Tabelle 30 ROC-Analyse  
GRACE Score 2.0 Mortalität 6  
Monate nach Hospitalisierung  
drei Jahre**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer GRACE Score 2.0 mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als AUC  $\geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

GRACE Score 2.0 3 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,72 (0,68 - 0,77)
Tod	0,75 (0,68 - 0,81)
MI	0,67 (0,62 - 0,73)
IS	0,58 (0,46 - 0,70)
Blutung	0,54 (0,47 - 0,61)
BARC 2	0,55 (0,45 - 0,64)
BARC 3	0,52 (0,42 - 0,62)



**Abbildung 19 ROC-Kurve GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung primär kombinierter Endpunkt drei Jahre**

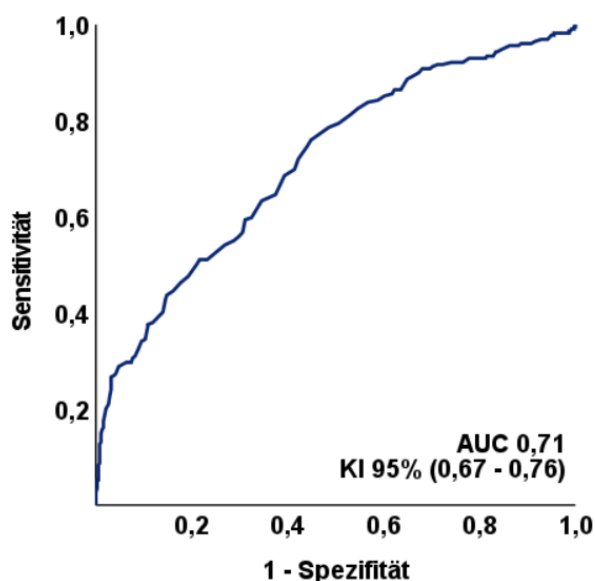
Eine gute Testqualität wurde als AUC  $\geq 0,7$  definiert.  
AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

**Tabelle 31 ROC-Analyse  
GRACE Score 2.0 Mortalität 6  
Monate nach Hospitalisierung  
fünf Jahre**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer GRACE Score 2.0 mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als AUC  $\geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

GRACE Score 2.0 5 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,71 (0,67 - 0,76)
Tod	0,75 (0,70 - 0,80)
MI	0,63 (0,58 - 0,69)
IS	0,55 (0,46 - 0,64)
Blutung	0,54 (0,48 - 0,61)
BARC 2	0,57 (0,49 - 0,65)
BARC 3	0,49 (0,40 - 0,59)



**Abbildung 20 ROC-Kurve GRACE Score 2.0 Mortalität 6 Monate nach Hospitalisierung primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre**

Eine gute Testqualität wurde als AUC  $\geq 0,7$  definiert.  
AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

### **3.3.4 PARIS CTE Score**

Es standen bei 900 Patienten alle Werte zur Berechnung des PARIS CTE Scores zur Verfügung.

#### **3.3.4.1 Klinische Endpunkte**

Für den Beobachtungszeitraum ein Jahr konnte für 880 Patienten der PARIS CTE Score ermittelt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 abgebildet. Bei Patienten mit mittlerem Risiko konnte im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Risiko kein signifikanter Unterschied für das Auftreten der definierten Endpunkte erfasst werden. Dagegen kam es bei Patienten mit hohem Risiko in der Gegenüberstellung zu Patienten mit niedrigem Risiko zu signifikanten Unterschieden. Dazu zählten das Auftreten des primär kombinierten Endpunktes (14,8% versus 6,4%; HR = 2,43; KI 1,39 - 4,23) und des sekundären Endpunktes Tod (10,3% versus 1,9%; HR = 5,67; KI 2,43 - 13,24).

Die Endpunktanalyse nach drei Jahren konnte für 817 Patienten gruppiert nach dem Paris CTE Score durchgeführt werden. In Tabelle 33 sind die eingetretenen Ereignisse ersichtlich. Patienten mit mittlerem Risiko hatten verglichen mit Niedrigrisikopatienten ein signifikant häufigeres Auftreten des primär kombinierten Endpunktes (21,0% versus 14,6%; HR = 1,49; KI 1,04 - 2,15) und des Myokardinfarktes (12,8% versus 7,4%; HR = 1,78; KI 1,09 - 2,91). Alle beobachteten Endpunkte zeigten bei Hochrisikopatienten ein signifikant gehäuftes Auftreten im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Risiko: primär kombinierter Endpunkt (38,4% versus 14,6%; HR = 3,07; KI 2,12 - 4,43), Tod (20,5% versus 7,4%; HR = 3,04; KI 1,83 - 5,07), Myokardinfarkt (19,9% versus 7,4%; HR = 3,07; KI 1,83 - 5,13), ischämischer Schlaganfall (6,8% versus 1,5%; HR = 5,08; KI 1,84 - 13,97) und Blutung (15,1% versus 7,7%; HR = 2,13; KI 1,23 - 3,70).

**Tabelle 32 Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS CTE Score ein Jahr**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. PARIS CTE Score Risikoklassifizierung: niedriges Risiko 0 - 2, mittleres Risiko 3 - 4 und hohes Risiko  $\geq 5$ .

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PARIS CTE Score 1 Jahr (n = 880)							
Endpunkte	PARIS CTE Score 0 - 2	PARIS CTE Score 3 - 4			PARIS CTE Score $\geq 5$		
	Anzahl, n = 419	Anzahl, n = 306	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 155	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	27 (6,4%)	26 (8,5%)	1,34 (0,78 - 2,29)	0,290	23 (14,8%)	2,43 (1,39 - 4,23)	<b>0,002</b>
Tod	8 (1,9%)	9 (2,9%)	1,55 (0,60 - 4,01)	0,370	16 (10,3%)	5,67 (2,43 - 13,24)	<b>&lt;0,001</b>
MI	16 (3,8%)	16 (5,2%)	1,39 (0,69 - 2,77)	0,357	9 (5,8%)	1,59 (0,70 - 3,60)	0,264
IS	2 (0,5%)	2 (0,7%)	1,38 (0,19 - 9,76)	0,750	3 (1,9%)	4,17 (0,70 - 24,95)	0,118
Blutung	24 (5,7%)	18 (5,9%)	1,04 (0,56 - 1,91)	0,913	15 (9,7%)	1,77 (0,93 - 3,38)	0,082
BARC 2	14 (3,3%)	12 (3,9%)	1,18 (0,55 - 2,56)	0,670	8 (5,2%)	1,62 (0,68 - 3,86)	0,278
BARC 3	10 (2,4%)	6 (2,0%)	0,83 (0,30 - 2,28)	0,714	7 (4,5%)	1,99 (0,76 - 5,23)	0,163

**Tabelle 33 Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS CTE Score drei Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. PARIS CTE Score Risikoklassifizierung: niedriges Risiko 0 - 2, mittleres Risiko 3 - 4 und hohes Risiko  $\geq 5$ .

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PARIS CTE Score 3 Jahre (n = 817)							
Endpunkte	PARIS CTE Score 0 - 2	PARIS CTE Score 3 - 4			PARIS CTE Score $\geq 5$		
	Anzahl, n = 390	Anzahl, n = 281	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 146	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	57 (14,6%)	59 (21,0%)	1,49 (1,04 - 2,15)	<b>0,032</b>	56 (38,4%)	3,07 (2,12 - 4,43)	<b>&lt;0,001</b>
Tod	29 (7,4%)	27 (9,6%)	1,30 (0,77 - 2,19)	0,329	30 (20,5%)	3,04 (1,83 - 5,07)	<b>&lt;0,001</b>
MI	29 (7,4%)	36 (12,8%)	1,78 (1,09 - 2,91)	<b>0,021</b>	29 (19,9%)	3,07 (1,83 - 5,13)	<b>&lt;0,001</b>
IS	6 (1,5%)	8 (2,8%)	1,87 (0,65 - 5,38)	0,249	10 (6,8%)	5,08 (1,84 - 13,97)	<b>0,002</b>
Blutung	30 (7,7%)	27 (9,6%)	1,26 (0,75 - 2,12)	0,382	22 (15,1%)	2,13 (1,23 - 3,70)	<b>0,007</b>
BARC 2	17 (4,4%)	16 (5,7%)	1,32 (0,67 - 2,61)	0,426	10 (6,8%)	1,70 (0,78 - 3,70)	0,186
BARC 3	13 (3,3%)	11 (3,9%)	1,19 (0,53 - 2,65)	0,679	12 (8,2%)	2,72 (1,24 - 5,95)	<b>0,013</b>

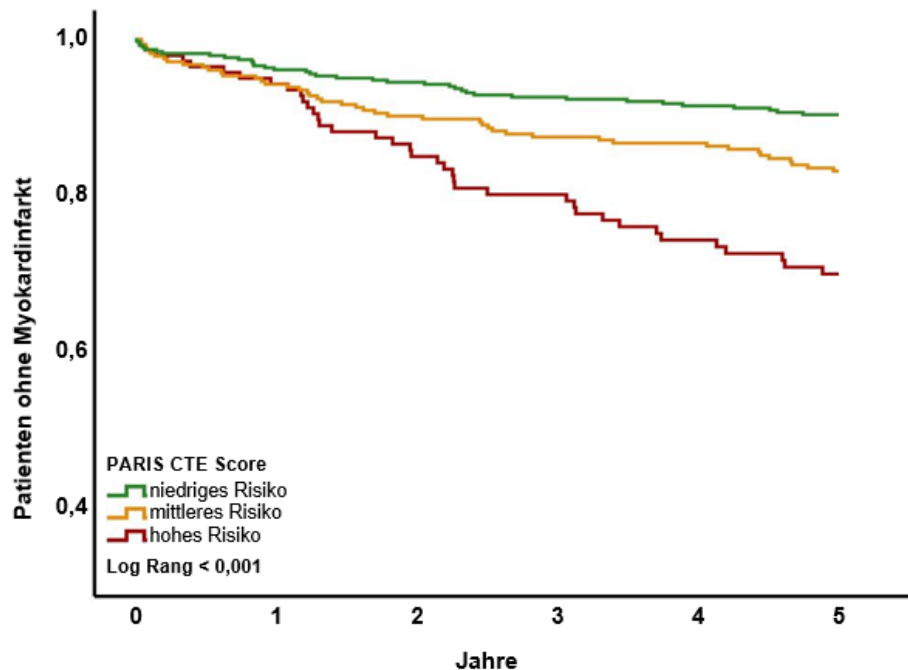
Die Resultate der 773 Patienten mit fünfjähriger Langzeitbeobachtung und berechnetem PARIS CTE Score sind in Tabelle 34 aufgelistet. Der Myokardinfarkt trat bei Patienten mit mittlerem Risiko signifikant häufiger als bei Patienten mit geringem Risiko auf (16,9% versus 9,8%; HR = 1,82; KI 1,17 - 2,81). Bei Studienteilnehmern mit hohem Risiko traten alle definierten Endpunkte signifikant häufiger als in der Gruppe mit niedrigem Risiko auf: primär kombinierter Endpunkt (50,4% versus 21,7%; HR = 2,86, KI 2,07 - 3,94), Tod (31,7% versus 12,2%; HR = 2,94; KI 1,94 - 4,46), Myokardinfarkt (27,3% versus 9,8%; HR = 3,39; KI 2,15 - 5,34), ischämischer Schlaganfall (8,6% versus 3,3%; HR = 3,14; KI 1,41 - 7,00) sowie Blutung (17,3% versus 11,1%; HR = 1,73; KI 1,05 - 2,86).

**Tabelle 34 Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS CTE Score fünf Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. PARIS CTE Score Risikoklassifizierung: niedriges Risiko 0 - 2, mittleres Risiko 3 - 4 und hohes Risiko  $\geq 5$ .

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PARIS CTE Score 5 Jahre (n = 773)							
	PARIS CTE Score 0 - 2	PARIS CTE Score 3 - 4			PARIS CTE Score $\geq 5$		
Endpunkte	Anzahl, n = 368	Anzahl, n = 266	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 139	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	80 (21,7%)	79 (29,7%)	1,44 (1,05 - 1,96)	0,023	70 (50,4%)	2,86 (2,07 - 3,94)	<0,001
Tod	45 (12,2%)	41 (15,4%)	1,28 (0,84 - 1,95)	0,257	44 (31,7%)	2,94 (1,94 - 4,46)	<0,001
MI	36 (9,8%)	45 (16,9%)	1,82 (1,17 - 2,81)	<b>0,008</b>	38 (27,3%)	3,39 (2,15 - 5,34)	<0,001
IS	12 (3,3%)	14 (5,3%)	1,65 (0,76 - 3,57)	0,203	12 (8,6%)	3,14 (1,41 - 7,00)	<b>0,005</b>
Blutung	41 (11,1%)	31 (11,7%)	1,06 (0,66 - 1,69)	0,808	24 (17,3%)	1,73 (1,05 - 2,86)	<b>0,033</b>
BARC 2	24 (6,5%)	18 (6,8%)	1,05 (0,57 - 1,94)	0,872	11 (7,9%)	1,35 (0,66 - 2,75)	0,416
BARC 3	17 (4,6%)	13 (4,9%)	1,07 (0,52 - 2,21)	0,853	13 (9,4%)	2,28 (1,11 - 4,69)	<b>0,026</b>



	368	348	330	318	307	298
Patienten	266	242	225	212	206	193
unter Risiko	139	118	99	91	80	70

**Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurve PARIS CTE Score Myokardinfarkt fünf Jahre**

Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mittels Log Rang Test, als signifikant wurden Werte  $\leq 0,05$  gewertet. PARIS CTE Score Risikoklassifizierung: niedriges Risiko 0 - 2, mittleres Risiko 3 - 4 und hohes Risiko  $\geq 5$ . Die Tabelle unter der Grafik zeigt die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

### 3.3.4.2 Aussagekraft der Risikoprädiktion

Die berechneten ROC-Analysen für den PARIS CTE Score über den Zeitraum eines Jahres sind in Tabelle 35 dargestellt. Der sekundäre Endpunkt Tod (AUC 0,73) verfügte über die beste Testqualität. Die ROC-Kurve des primär kombinierten Endpunktes (AUC 0,63) ist in Abbildung 22 zu finden.

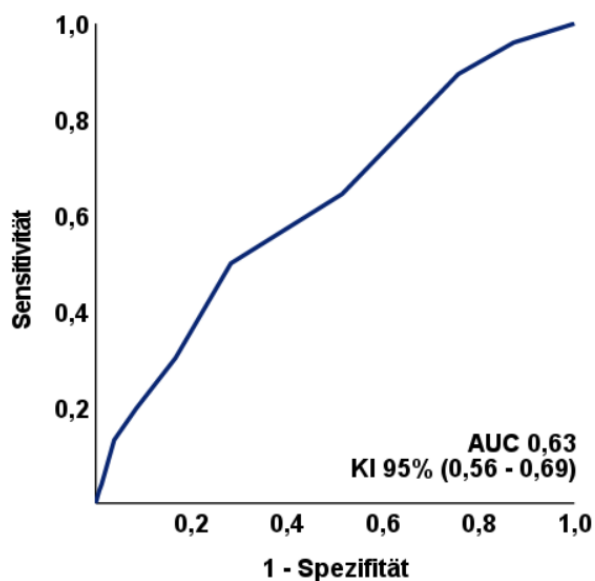
Die Untersuchung der ROC-Kurven auf die definierten Endpunkte in Relation zum berechneten PARIS CTE Score nach drei Jahren sind in Tabelle 36 ersichtlich. Die Aussagekraft für den sekundären Endpunkt Tod (AUC 0,65 versus AUC 0,73) sank im Vergleich zum einjährigen Beobachtungszeitraum deutlich. Abbildung 23 zeigt die ROC-Kurve für den primär kombinierten Endpunkt (AUC 0,65).

**Tabelle 35 ROC-Analyse PARIS CTE Score ein Jahr**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PARIS CTE Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PARIS CTE Score 1 Jahr	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,63 (0,56 - 0,69)
Tod	<b>0,73 (0,63 - 0,82)</b>
MI	0,58 (0,50 - 0,67)
IS	<b>0,71 (0,51 - 0,91)</b>
Blutung	0,55 (0,46 - 0,63)
BARC 2	0,54 (0,43 - 0,65)
BARC 3	0,55 (0,42 - 0,69)



**Abbildung 22 ROC-Kurve PARIS CTE Score primär kombinierter Endpunkt ein Jahr**

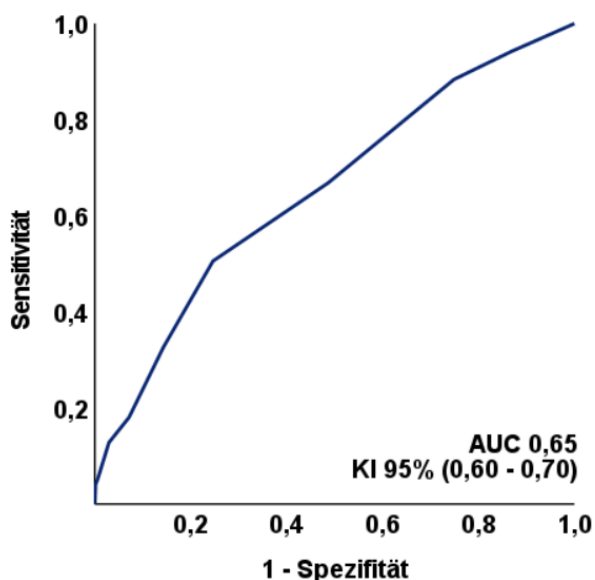
Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert. AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

**Tabelle 36 ROC-Analyse PARIS CTE Score drei Jahre**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PARIS CTE Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PARIS CTE Score 3 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,65 (0,60 - 0,70)
Tod	0,65 (0,59 - 0,72)
MI	0,63 (0,58 - 0,69)
IS	<b>0,71 (0,60 - 0,82)</b>
Blutung	0,57 (0,50 - 0,64)
BARC 2	0,55 (0,46 - 0,64)
BARC 3	0,59 (0,48 - 0,70)



**Abbildung 23 ROC-Kurve PARIS CTE Score primär kombinierter Endpunkt drei Jahre**

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert. AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

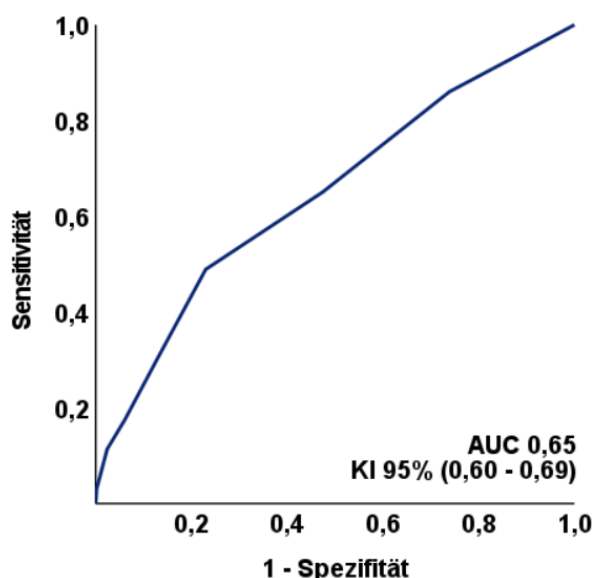
Nach einem Zeitraum von fünf Jahren wurde erneut eine ROC-Analyse auf die definierten Endpunkte durchgeführt. Tabelle 37 zeigt die Ergebnisse, kein Resultat wies eine gute Diskriminierungsfähigkeit auf. Graphisch wird dies durch die ROC-Kurve des primär kombinierten Endpunktes (AUC 0,65) in Abbildung 24 verdeutlicht.

**Tabelle 37 ROC-Analyse PARIS CTE Score fünf Jahre**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PARIS CTE Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als AUC  $\geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PARIS CTE Score 5 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,65 (0,60 - 0,69)
Tod	0,65 (0,59 - 0,70)
MI	0,64 (0,59 - 0,70)
IS	0,63 (0,54 - 0,73)
Blutung	0,55 (0,48 - 0,61)
BARC 2	0,53 (0,44 - 0,61)
BARC 3	0,56 (0,46 - 0,66)



**Abbildung 24 ROC-Kurve PARIS CTE Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre**

Eine gute Testqualität wurde als AUC  $\geq 0,7$  definiert.  
AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

### 3.3.5 PARIS MB Score

Der PARIS MB Score wurde für insgesamt 873 Patienten berechnet.

#### 3.3.5.1 Klinische Endpunkte

Die nach einem Jahr aufgetretenen Endpunkte, bei vorliegendem PARIS MB Score, konnten bei 857 Patienten erhoben werden und sind in Tabelle 38 aufgeführt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit mittlerem und niedrigem Risiko trat bei den sekundären Endpunkten Tod (3,8% versus 0,7%; HR = 5,20; KI 1,50 - 18,11) und Myokardinfarkt (6,3% versus 3,0%; HR = 2,15; KI 1,07 - 4,31) auf. Patienten mit hohem Risiko im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Risiko hatten ein signifikant häufigeres Auftreten des primär kombinierten Endpunktes (21,6% versus 5,2%; HR = 4,48; KI 2,41 - 8,33), der Morta-

lität (14,8% versus 0,7%; HR = 21,14; KI 6,02 - 74,18) und des ischämischen Schlaganfalls (3,4% versus 0,5%; HR = 7,14; KI 1,19 - 42,76).

**Tabelle 38 Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS MB Score ein Jahr**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. PARIS MB Score Risikoklassifizierung: niedriges Risiko 0 - 3, mittleres Risiko 4 - 7 und hohes Risiko  $\geq 8$ .

BARC = Bleeding Academic Research Consortium. IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PARIS MB Score 1 Jahr (n = 857)							
	PARIS MB Score 0 - 3	PARIS MB Score 4 - 7			PARIS MB Score $\geq 8$		
Endpunkte	Anzahl, n = 403	Anzahl, n = 366	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 88	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	21 (5,2%)	31 (8,5%)	1,65 (0,95 - 2,88)	0,076	19 (21,6%)	4,48 (2,41 - 8,33)	<0,001
Tod	3 (0,7%)	14 (3,8%)	5,20 (1,50 - 18,11)	<b>0,010</b>	13 (14,8%)	21,14 (6,02 - 74,18)	<0,001
MI	12 (3,0%)	23 (6,3%)	2,15 (1,07 - 4,31)	<b>0,032</b>	6 (6,8%)	2,43 (0,91 - 6,47)	0,076
IS	2 (0,5%)	1 (0,3%)	0,55 (0,05 - 6,11)	0,629	3 (3,4%)	7,14 (1,19 - 42,76)	<b>0,031</b>
Blutung	22 (5,5%)	23 (6,3%)	1,17 (0,65 - 2,10)	0,597	8 (9,1%)	1,76 (0,78 - 3,94)	0,173
BARC 2	13 (3,2%)	13 (3,6%)	1,12 (0,52 - 2,42)	0,773	6 (6,8%)	2,22 (0,84 - 5,84)	0,107
BARC 3	9 (2,2%)	10 (2,7%)	1,25 (0,51 - 3,06)	0,634	2 (2,3%)	1,08 (0,23 - 5,00)	0,921

Nach drei Jahren standen noch 797 Patienten mit berechnetem PARIS MB Score zur Verfügung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 39 aufgeführt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit mittlerem und niedrigem Risiko bestanden in der Häufigkeit des primär kombinierten Endpunktes (25,4% versus 12,0%; HR = 2,27; KI 1,58 - 3,26), des Todes (13,6% versus 2,7%; HR = 5,26; KI 2,66 - 10,41) und Myokardinfarktes (13,6% versus 8,7%; HR = 1,66; KI 1,06 - 2,60). Ebenfalls zu einem signifikanten Ergebnis kam es bei der Betrachtung der Hoch- und Niedrigrisikogruppe: primär kombinierter Endpunkt (41,7% versus 12,0%; HR = 4,35; KI 2,79 - 6,78), Tod (31,0% versus 2,7%; HR = 13,57; KI 6,54 - 28,14), Myokardinfarkt (16,7% versus 8,7%; HR = 2,31; KI 1,23 - 4,34), und ischämischer Schlaganfall (7,1% versus 1,6%; HR = 5,48; KI 1,77 - 17,02).

**Tabelle 39 Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS MB Score drei Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. PARIS MB Score Risikoklassifizierung: niedriges Risiko 0 - 3, mittleres Risiko 4 - 7 und hohes Risiko  $\geq 8$ .

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PARIS MB Score 3 Jahre (n = 797)							
Endpunkte	PARIS MB Score 0-3	PARIS MB Score 4-7			PARIS MB Score $\geq 8$		
	Anzahl, n = 367	Anzahl, n = 346	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 84	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	44 (12,0%)	88 (25,4%)	2,27 (1,58 - 3,26)	<0,001	35 (41,7%)	4,35 (2,79 - 6,78)	<0,001
Tod	10 (2,7%)	47 (13,6%)	5,26 (2,66 - 10,41)	<0,001	26 (31,0%)	13,57 (6,54 - 28,14)	<0,001
MI	32 (8,7%)	47 (13,6%)	1,66 (1,06 - 2,60)	0,027	14 (16,7%)	2,31 (1,23 - 4,34)	0,009
IS	6 (1,6%)	11 (3,2%)	2,08 (0,77 - 5,64)	0,148	6 (7,1%)	5,48 (1,77 - 17,02)	0,003
Blutung	28 (7,6%)	37 (10,7%)	1,46 (0,90 - 2,39)	0,129	11 (13,1%)	1,94 (0,96 - 3,89)	0,064
BARC 2	14 (3,8%)	20 (5,8%)	1,57 (0,79 - 3,11)	0,194	7 (8,3%)	2,41 (0,97 - 5,98)	0,057
BARC 3	14 (3,8%)	17 (4,9%)	1,35 (0,67 - 2,75)	0,402	4 (4,8%)	1,44 (0,47 - 4,38)	0,519

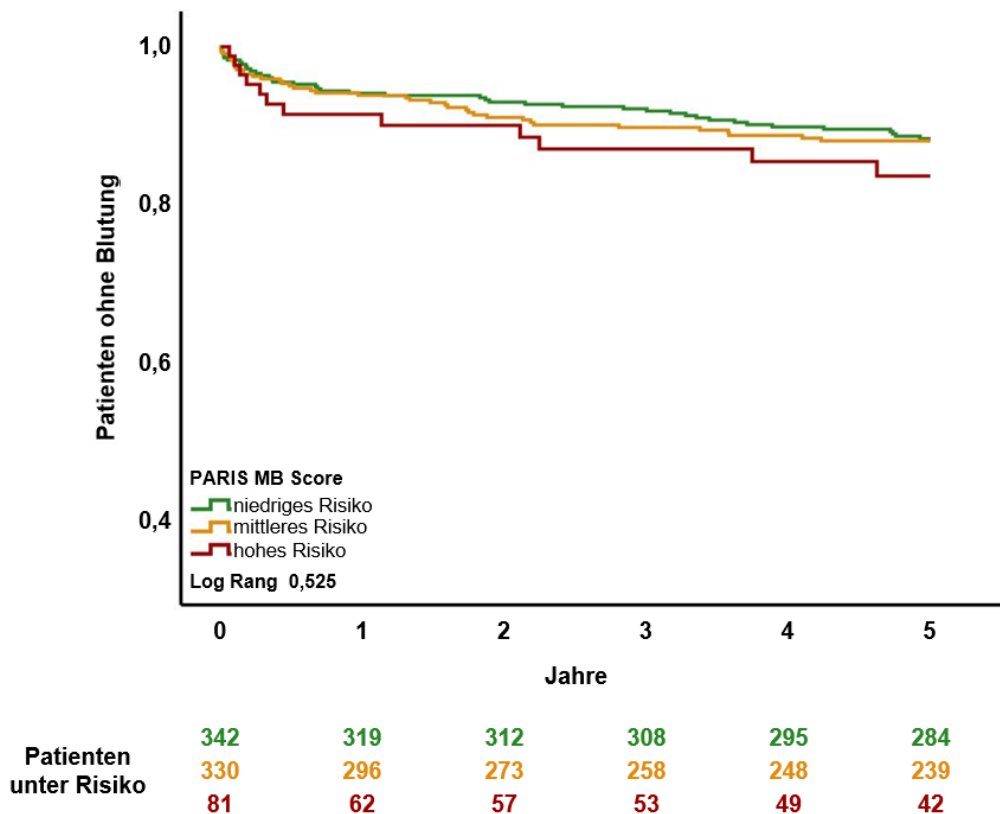
**Tabelle 40 Univariate Cox-Regressionsanalyse PARIS MB Score fünf Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. PARIS MB Score Risikoklassifizierung: niedriges Risiko 0 - 3, mittleres Risiko 4 - 7 und hohes Risiko  $\geq 8$ .

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PARIS MB Score 5 Jahre (n = 753)							
Endpunkte	PARIS MB Score 0-3	PARIS MB Score 4-7			PARIS MB Score $\geq 8$		
	Anzahl, n = 342	Anzahl, n = 330	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert	Anzahl, n = 81	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	69 (20,2%)	109 (33,0%)	1,80 (1,33 - 2,44)	<0,001	45 (55,6%)	3,71 (2,54 - 5,40)	<0,001
Tod	26 (7,6%)	67 (20,3%)	2,90 (1,85 - 4,56)	<0,001	34 (42,0%)	7,10 (4,26 - 11,84)	<0,001
MI	46 (13,5%)	54 (16,4%)	1,33 (0,90 - 1,97)	0,157	17 (21,0%)	2,02 (1,16 - 3,53)	0,013
IS	12 (3,5%)	16 (4,8%)	1,53 (0,72 - 3,24)	0,265	9 (11,1%)	4,36 (1,83 - 10,35)	<0,001
Blutung	42 (12,3%)	39 (11,8%)	1,02 (0,66 - 1,58)	0,921	12 (14,8%)	1,43 (0,75 - 2,72)	0,273
BARC 2	24 (7,0%)	20 (6,1%)	0,92 (0,51 - 1,66)	0,771	7 (8,6%)	1,44 (0,62 - 3,35)	0,395
BARC 3	18 (5,3%)	19 (5,8%)	1,17 (0,61 - 2,22)	0,642	5 (6,2%)	1,42 (0,53 - 3,82)	0,492

Zum Zeitpunkt fünf Jahre konnte eine komplette Endpunktanalyse für 753 Patienten durchgeführt werden, Tabelle 40 zeigt diese Ergebnisse. Patienten mit mittlerem Risiko hatten eine signifikante Häufung des primär kombinierten Endpunktes (33,0% versus 20,2%; HR = 1,80; KI 1,33 - 2,44) und des sekundären Endpunktes Tod (20,3% versus 7,6%; HR = 2,90; KI 1,85 - 4,56) im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Risiko. Patienten mit hohem gegenüber niedrigem Risiko hatten eine signifikant höhere Eintrittswahrscheinlichkeit für folgende Endpunkte: primär kombinierter Endpunkt (55,6% versus 20,2%; HR = 3,71; KI 2,54 - 5,40), Tod (42,0% versus 7,6%; HR = 7,10; KI 4,26 - 11,84), Myokardinfarkt (21,0% versus 13,5%; HR = 2,02; KI 1,16 - 3,53) sowie ischämischer Schlaganfall (11,1% versus 3,5%; HR = 4,36; KI 1,83 - 10,35).



**Abbildung 25 Kaplan-Meier-Kurve PARIS MB Score Blutung fünf Jahre**

Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mittels Log Rang Test, als signifikant wurden Werte  $\leq 0,05$  gewertet. PARIS MB Score Risikoklassifizierung: niedriges Risiko 0 - 3, mittleres Risiko 4 - 7 und hohes Risiko  $\geq 8$ . Die Tabelle unter der Grafik zeigt die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Blutung als sekundärer Endpunkt im Fünfjahreszeitraum für Patienten mit kalkuliertem PARIS MB Score ist durch die Kaplan-Meier-Kurve Abbildung 25 darge-

stellt. Die Mittelwerte bis zum Eintritt eines Blutungsereignisses innerhalb des Beobachtungszeitraumes lagen in der niedrigen Risikogruppe bei 1658 (KI 1611 - 1704) Tagen, in der mittleren Risikogruppe bei 1634 (KI 1582 - 1685) Tagen und in der Hochrisikogruppe bei 1583 (KI 1462 - 1704) Tagen.

### 3.3.5.2 Aussagekraft der Risikoprädiktion

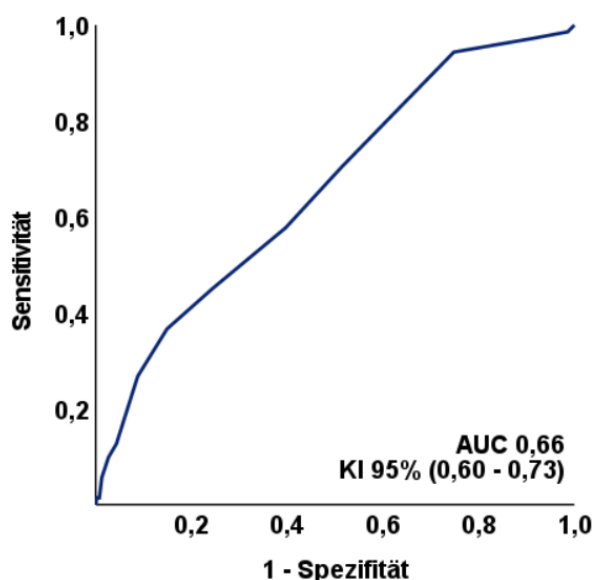
Wie in Tabelle 41 ersichtlich ergab sich die beste Vorhersagekraft des PARIS MB Scores nach einem Jahr für die Mortalität (AUC 0,79), für den Endpunkt Blutung zeigte sich eine schlechte Testgüte (AUC 0,56). Abbildung 26 zeigt die ROC-Kurve des primär kombinierten Endpunktes (AUC 0,66).

**Tabelle 41 ROC-Analyse PARIS MB Score ein Jahr**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PARIS MB Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PARIS MB Score 1 Jahr	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,66 (0,60 - 0,73)
Tod	<b>0,79 (0,71 - 0,88)</b>
MI	0,60 (0,53 - 0,68)
IS	<b>0,75 (0,52 - 0,97)</b>
Blutung	0,56 (0,48 - 0,64)
BARC 2	0,59 (0,49 - 0,69)
BARC 3	0,52 (0,40 - 0,64)



**Abbildung 26 ROC-Kurve PARIS MB Score primär kombinierter Endpunkt ein Jahr**

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.  
AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

Tabelle 42 zeigt, dass es auch nach drei Jahren zu einer unzuverlässigen Vorhersage des Endpunktes Blutung (AUC 0,58) kam. Graphisch wird die ROC-Kurve des primär kombinierten Endpunktes (AUC 0,68) in Abbildung 27 visualisiert. Die aussagekräftigste Prädiktion des PARIS MB Scores wurde weiterhin für den Endpunkt Tod (AUC 0,76) geliefert.

Die ROC-Analyse für den Zeitraum fünf Jahre wird in Tabelle 43 dargestellt, die beste Diskriminierungsfähigkeit ergab sich für den Endpunkt Tod (AUC 0,73). Die ROC-Kurve in Abbildung 28 zeigt die Testqualität des PARIS MB Scores für

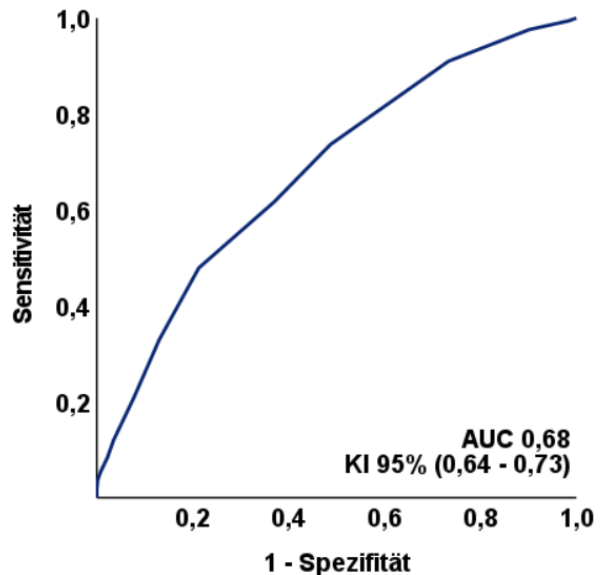
den fünf Jahres Zeitraum bezüglich des primär kombinierten Endpunktes (AUC 0,67). Analog zu den Zeitpunkten ein und drei Jahre zeigte sich auch zum Ende des Beobachtungszeitraumes nach fünf Jahren ein schlechtes Prädiktionsvermögen für Blutungen (AUC 0,53).

**Tabelle 42 ROC-Analyse PARIS MB Score drei Jahre**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PARIS MB Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PARIS MB Score 3 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,68 (0,64 - 0,73)
Tod	<b>0,76 (0,71 - 0,81)</b>
MI	0,60 (0,54 - 0,66)
IS	0,65 (0,55 - 0,76)
Blutung	0,58 (0,52 - 0,65)
BARC 2	0,62 (0,53 - 0,70)
BARC 3	0,53 (0,43 - 0,62)



**Abbildung 27 ROC-Kurve PARIS MB Score primär kombinierter Endpunkt drei Jahre**

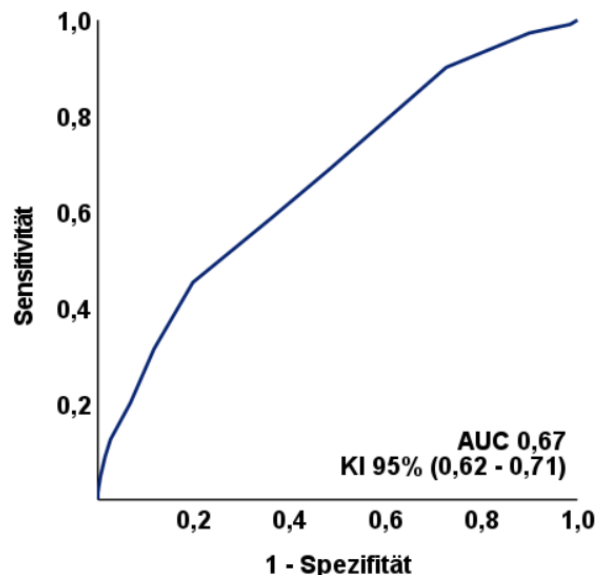
Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert. AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

**Tabelle 43 ROC-Analyse PARIS MB Score fünf Jahre**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PARIS MB Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PARIS MB Score 5 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,67 (0,63 - 0,71)
Tod	<b>0,73 (0,68 - 0,77)</b>
MI	0,58 (0,52 - 0,64)
IS	0,60 (0,51 - 0,69)
Blutung	0,53 (0,47 - 0,59)
BARC 2	0,55 (0,47 - 0,63)
BARC 3	0,50 (0,41 - 0,59)



**Abbildung 28 ROC-Kurve PARIS MB Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre**

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert. AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

### 3.3.6 DAPT Score

Der DAPT Score konnte auf Basis der zugrunde liegenden Daten für 722 Patienten berechnet werden.

#### 3.3.6.1 Klinische Endpunkte

Die Langzeitbeobachtung konnte für 693 Patienten mit erhobenem DAPT Score innerhalb des ersten Jahres durchgeführt werden. Tabelle 44 bildet die Ergebnisse ab. Es konnte für keinen der definierten Endpunkte ein signifikant häufigeres Auftreten in der jeweiligen Risikogruppe beobachtet werden.

**Tabelle 44 Univariate Cox-Regressionsanalyse DAPT Score ein Jahr**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung: DAPT Score:  $\geq 2$  Ischämierisiko erhöht aber niedriges Blutungsrisiko, DAPT Score  $< 2$  Blutungsrisiko erhöht aber niedriges Ischämierisiko.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

DAPT Score 1 Jahr (n = 693)				
Ischämierisiko	DAPT Score $< 2$	DAPT Score $\geq 2$		
Endpunkte	Anzahl, n = 392	Anzahl, n = 301	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	61 (15,6%)	45 (15,0%)	0,95 (0,65 - 1,40)	0,810
Tod	30 (7,7%)	21 (7,0%)	0,91 (0,52 - 1,58)	0,731
MI	27 (6,9%)	21 (7,0%)	1,01 (0,57 - 1,78)	0,985
IS	8 (2,0%)	5 (1,7%)	0,81 (0,27 - 2,48)	0,715
Blutungsrisiko	DAPT Score $\geq 2$	DAPT Score $< 2$		
Endpunkte	Anzahl, n = 301	Anzahl, n. = 392	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
Blutung	31 (10,3%)	29 (7,4%)	0,70 (0,42 - 1,17)	0,173
BARC2	14 (4,7%)	20 (5,1%)	0,93 (0,54 - 2,12)	0,842
BARC3	17 (5,6%)	9 (2,3%)	0,40 (0,18 - 0,09)	<b>0,026</b>

In Tabelle 45 sind die Endpunktanalysen nach drei Jahren dargestellt. Es standen noch 637 Patienten mit kalkuliertem DAPT Score zur Verfügung. Es zeigte sich in der Analyse erneut keine signifikante Häufung der Endpunkte in den entsprechenden Risikogruppen.

Die Auswertung des DAPT Scores nach fünf Jahren basierte auf den Daten von 595 Patienten. Eintretene Ereignisse sind in Tabelle 46 aufgelistet. Erneut zeigte sich kein signifikant vermehrtes Auftreten der Endpunkte in den zugehörigen Risikogruppen.

**Tabelle 45 Univariate Cox-Regressionsanalyse DAPT Score drei Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung: DAPT Score:  $\geq 2$  Ischämierisiko erhöht aber niedriges Blutungsrisiko, DAPT Score  $< 2$  Blutungsrisiko erhöht aber niedriges Ischämierisiko.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

DAPT Score 3 Jahre (n = 637)				
Ischämierisiko	DAPT Score $< 2$	DAPT Score $\geq 2$		
Endpunkte	Anzahl, n = 367	Anzahl, n = 270	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	104 (28,3%)	64 (23,7%)	0,82 (0,60 - 1,13)	0,223
Tod	50 (13,6%)	35 (13,0%)	0,94 (0,61 - 1,45)	0,792
MI	55 (15,0%)	34 (12,6%)	0,83 (0,54 - 1,27)	0,378
IS	13 (3,5%)	10 (3,7%)	1,04 (0,46 - 2,38)	0,920
Blutungsrisiko	DAPT Score $\geq 2$	DAPT Score $< 2$		
Endpunkte	Anzahl, n = 270	Anzahl, n = 367	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
Blutung	34 (12,6%)	42 (11,4%)	0,89 (0,57 - 1,40)	0,615
BARC2	15 (5,6%)	30 (8,2%)	1,44 (0,78 - 2,68)	0,248
BARC3	19 (7,0%)	12 (3,3%)	0,46 (0,22 - 0,94)	<b>0,033</b>

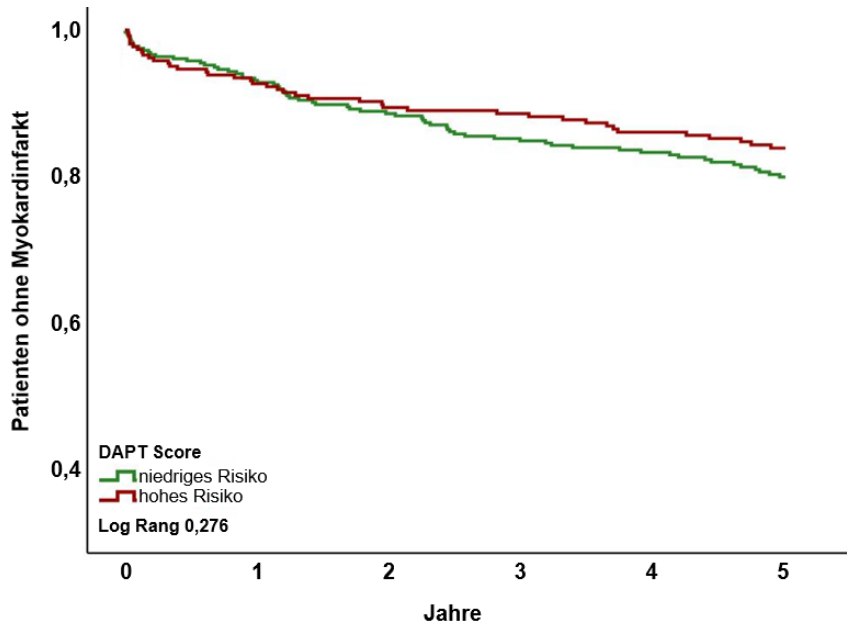
**Tabelle 46 Univariate Cox-Regressionsanalyse DAPT Score fünf Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung: DAPT Score:  $\geq 2$  Ischämierisiko erhöht aber niedriges Blutungsrisiko, DAPT Score  $< 2$  Blutungsrisiko erhöht aber niedriges Ischämierisiko.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

DAPT Score 5 Jahre (n = 595)				
Ischämierisiko	DAPT Score $< 2$	DAPT Score $\geq 2$		
Endpunkte	Anzahl, n = 344	Anzahl, n = 251	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	142 (41,3%)	83 (33,1%)	0,76 (0,58 - 1,00)	0,052
Tod	80 (23,3%)	53 (21,1%)	0,89 (0,63 - 1,27)	0,526
MI	66 (19,2%)	40 (15,9%)	0,80 (0,54 - 1,19)	0,268
IS	24 (7,0%)	15 (6,0%)	0,84 (0,44 - 1,61)	0,605
Blutungsrisiko	DAPT Score $\geq 2$	DAPT Score $< 2$		
Endpunkte	Anzahl, n = 251	Anzahl, n = 344	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
Blutung	39 (15,5%)	55 (16,0%)	1,02 (0,68 - 1,54)	0,917
BARC2	17 (6,8%)	40 (11,6%)	1,70 (0,97 - 3,00)	0,066
BARC3	22 (8,8%)	15 (4,4%)	0,50 (0,26 - 0,96)	<b>0,036</b>

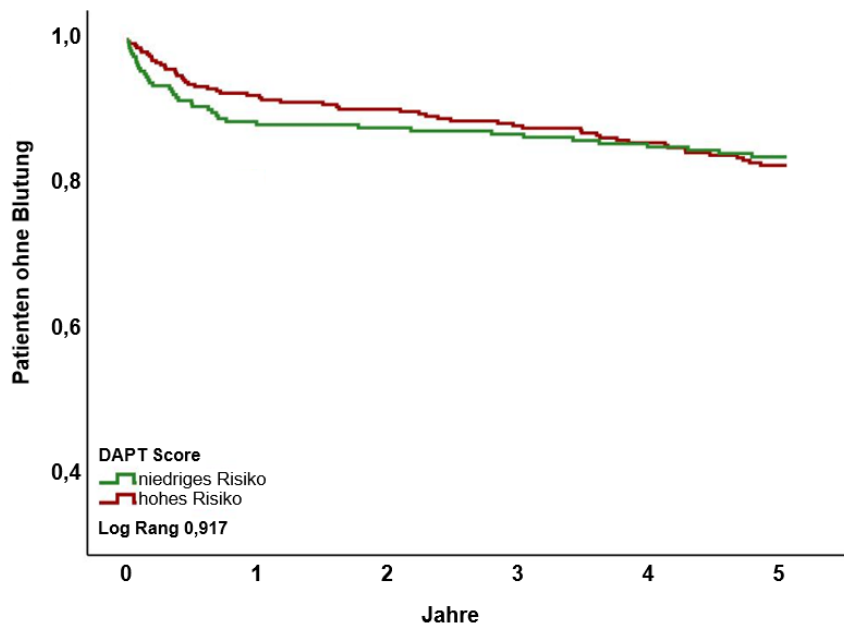
Die Mittelwerte für das Auftreten des sekundären Endpunktes Myokardinfarkt lagen in der ischämischen Hochrisikogruppe bei 1566 (KI 1509 - 1622) Tagen und in der Niedrigrisikogruppe bei 1599 (KI 1536 - 1663) Tagen. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 29 zu finden.



Patienten unter Risiko	344	292	268	253	238	218
	251	216	203	198	189	175

**Abbildung 29 Kaplan-Meier-Kurve DAPT Score Myokardinfarkt fünf Jahre**

Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mittels Log Rang Test, als signifikant wurden Werte  $\leq 0,05$  gewertet. Risikoklassifizierung: DAPT Score:  $\geq 2$  hohes Ischämierisiko, DAPT Score  $< 2$  niedriges Ischämierisiko. Die Tabelle unter der Grafik zeigt die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.



Patienten unter Risiko	251	211	201	196	188	175
	344	293	276	263	248	231

**Abbildung 30 Kaplan-Meier-Kurve DAPT Score Blutung fünf Jahre**

Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mittels Log Rang Test, als signifikant wurden Werte  $\leq 0,05$  gewertet. Risikoklassifizierung: DAPT Score:  $< 2$  hohes Blutungsrisiko, DAPT Score  $\geq 2$  niedriges Blutungsrisiko. Die Tabelle unter der Grafik zeigt die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Die Abbildung 30 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für den sekundären Endpunkt Blutung. In der Blutungsrisikogruppe dauerte es 1602 (KI 1549 - 1656) Tage und in der Gruppe mit niedrigem Risiko kam es nach 1573 (KI 1503 - 1643) Tagen zur ersten Blutung.

### 3.3.6.2 Aussagekraft der Risikoprädiktion

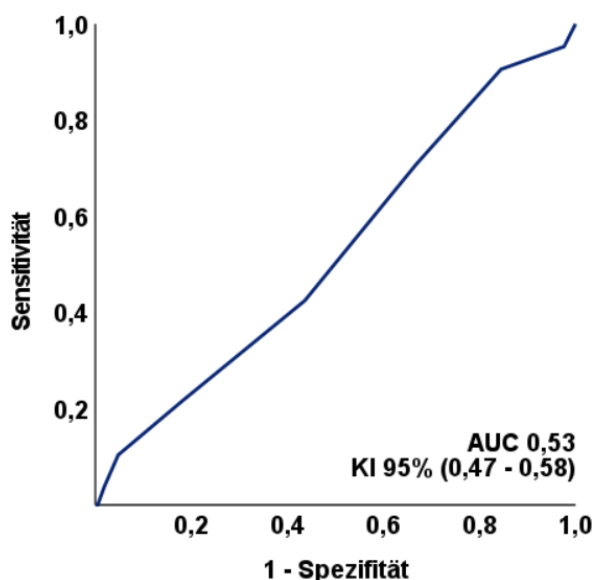
Keiner der definierten Endpunkte zum Zeitpunkt ein Jahr wurde durch den DAPT Score basierend auf der ROC-Analyse von Tabelle 47 mit einer zufriedenstellenden Testgüte prognostiziert. Abbildung 31 zeigt die ROC-Kurve für den primär kombinierten Endpunkt (AUC 0,53).

**Tabelle 47 ROC-Analyse DAPT Score ein Jahr**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer DAPT Score mit einem höheren Ischämierisiko sowie einem häufigeren Eintreten der entsprechenden Endpunkte einhergeht. Ein niedriger DAPT Score führt zu einem erhöhten Blutungsrisiko und somit zu einem gehäuftem Auftreten entsprechender Endpunkte. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

DAPT Score 1 Jahr	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,53 (0,47 - 0,58)
Tod	0,53 (0,45 - 0,61)
MI	0,51 (0,43 - 0,60)
IS	0,51 (0,33 - 0,68)
Blutung	0,48 (0,40 - 0,55)
BARC 2	0,53 (0,43 - 0,63)
BARC 3	0,41 (0,30 - 0,51)



**Abbildung 31 ROC-Kurve DAPT Score primär kombinierter Endpunkt ein Jahr**

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

Auch zum Zeitpunkt drei Jahre hatte der DAPT Score keine ausreichende Diskriminierungsfähigkeit. Die Werte der ROC-Analyse sind Tabelle 48 zu entnehmen. In Abbildung 32 ist der Verlauf der ROC-Kurve für den primär kombinierten Endpunkt über den Zeitraum von drei Jahren abgebildet (AUC 0,49).

Auch für den fünf Jahres Zeitraum zeigte die ROC-Analyse eine unzureichende Vorhersagekraft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 49 zusammengefasst. Abbildung 33 stellt den Verlauf der ROC-Kurve für den primär kombinierten Endpunkt (AUC 0,45) dar.

### Tabelle 48 ROC-Analyse DAPT Score drei Jahre

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer DAPT Score mit einem höheren Ischämierisiko sowie einem häufigeren Eintreten der entsprechenden Endpunkte einhergeht. Ein niedriger DAPT Score führt zu einem erhöhten Blutungsrisiko und somit zu einem gehäuften Auftreten entsprechender Endpunkte. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

DAPT Score 3 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,49 (0,44 - 0,54)
Tod	0,51 (0,44 - 0,58)
MI	0,48 (0,42 - 0,54)
IS	0,55 (0,42 - 0,67)
Blutung	0,50 (0,43 - 0,57)
BARC 2	0,56 (0,48 - 0,64)
BARC 3	0,42 (0,32 - 0,53)

### Tabelle 49 ROC-Analyse DAPT Score fünf Jahre

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer DAPT Score mit einem höheren Ischämierisiko sowie einem häufigeren Eintreten der entsprechenden Endpunkte einhergeht. Ein niedriger DAPT Score führt zu einem erhöhten Blutungsrisiko und somit zu einem gehäuften Auftreten entsprechender Endpunkte. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

DAPT Score 5 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,45 (0,40 - 0,50)
Tod	0,47 (0,41 - 0,53)
MI	0,48 (0,42 - 0,54)
IS	0,48 (0,38 - 0,58)
Blutung	0,52 (0,46 - 0,59)
BARC 2	0,59 (0,51 - 0,67)
BARC 3	0,41 (0,32 - 0,51)

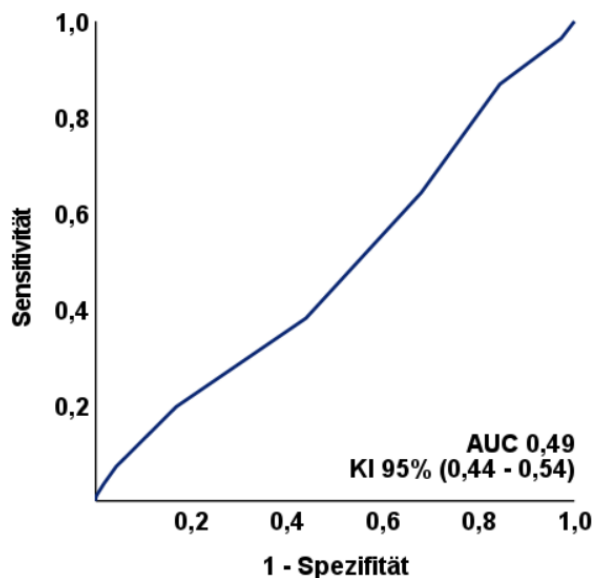


Abbildung 32 ROC-Kurve DAPT Score primär kombinierter Endpunkt drei Jahre

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

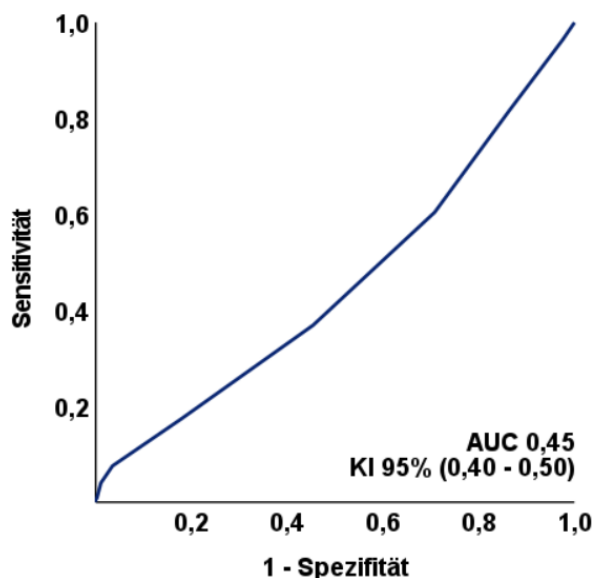


Abbildung 33 ROC-Kurve DAPT Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

### 3.3.7 PRECISE DAPT Score

Insgesamt konnte der PRECISE DAPT Score für 1057 Patienten berechnet werden.

#### 3.3.7.1 Klinische Endpunkte

Es konnten 1032 Patienten mit berechnetem PRECISE DAPT Score auf das Auftreten von klinischen Endpunkten innerhalb des ersten Jahres untersucht werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 50 dargestellt.

Der primär kombinierte Endpunkt trat signifikant häufiger bei Patienten mit einem PRECISE DAPT Score  $\geq 25$  (20,5% versus 7,9%; HR = 2,79; KI 1,94 - 3,99) auf. Die sekundären Endpunkte Tod (13,5% versus 2,7%; HR = 5,24; KI 3,06 - 8,96) und ischämischer Schlaganfall (2,4% versus 0,5%; HR = 4,55, KI 1,33 - 15,55) traten ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten mit einem laut PRECISE DAPT Score erhöhtem Risiko auf. Für die sekundären Endpunkte Myokardinfarkt und Blutung konnte dagegen kein häufigeres Auftreten festgestellt werden.

**Tabelle 50 Univariate Cox-Regressionsanalyse PRECISE DAPT Score ein Jahr**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung PRECISE DAPT Score: niedriges Risiko  $< 25$  und hohes Risiko  $\geq 25$ .

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PRECISE DAPT Score 1Jahr (n = 1032)				
	PRECISE DAPT Score $< 25$	PRECISE DAPT Score $\geq 25$		
Endpunkte	Anzahl, n = 735	Anzahl, n = 297	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	58 (7,9%)	61 (20,5%)	2,79 (1,94 - 3,99)	<b>&lt;0,001</b>
Tod	20 (2,7%)	40 (13,5%)	5,24 (3,06 - 8,96)	<b>&lt;0,001</b>
MI	35 (4,8%)	22 (7,4%)	1,65 (0,97 - 2,81)	0,067
IS	4 (0,5%)	7 (2,4%)	4,55 (1,33 - 15,55)	<b>0,016</b>
Blutung	47 (6,4%)	24 (8,1%)	1,31 (0,80 - 2,14)	0,280
BARC2	23 (3,1%)	16 (5,4%)	1,78 (0,94 - 3,37)	0,076
BARC3	24 (3,3%)	8 (2,7%)	0,86 (0,39 - 1,91)	0,709

Klinische Endpunkte innerhalb von drei Jahren bei Patienten mit berechnetem PRECISE DAPT Score konnten in 959 Fällen erhoben werden. In Tabelle 51 befinden sich diese Ergebnisse. Ein signifikanter Unterschied in den Risikogruppen ergab sich für folgende Endpunkte: primär kombinierter Endpunkt (41,3% versus 17,0%; HR = 2,86; KI 2,21 - 3,69), Tod (26,9% versus 8,0%; HR

= 3,82; KI 2,69 - 5,41), Myokardinfarkt (18,4% versus 10,1%; HR = 2,12; KI 1,48 - 3,04) sowie ischämischer Schlaganfall (4,9% versus 1,9%; HR = 2,99; KI 1,41 - 6,37).

**Tabelle 51 Univariate Cox-Regressionsanalyse PRECISE DAPT Score drei Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert ≤ 0,05 wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung PRECISE DAPT Score: niedriges Risiko < 25 und hohes Risiko ≥ 25.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PRECISE DAPT Score 3 Jahre (n = 959)				
	PRECISE DAPT Score < 25	PRECISE DAPT Score ≥ 25		
Endpunkte	Anzahl, n = 676	Anzahl, n = 283	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	115 (17,0%)	117 (41,3%)	2,86 (2,21 - 3,69)	<0,001
Tod	54 (8,0%)	76 (26,9%)	3,82 (2,69 - 5,41)	<0,001
MI	68 (10,1%)	52 (18,4%)	2,12 (1,48 - 3,04)	<0,001
IS	13 (1,9%)	14 (4,9%)	2,99 (1,41 - 6,37)	0,004
Blutung	66 (9,8%)	36 (12,7%)	1,42 (0,95 - 2,14)	0,088
BARC2	33 (4,9%)	23 (8,1%)	1,82 (1,07 - 3,10)	0,028
BARC3	33 (4,9%)	13 (4,6%)	1,03 (0,54 - 1,95)	0,933

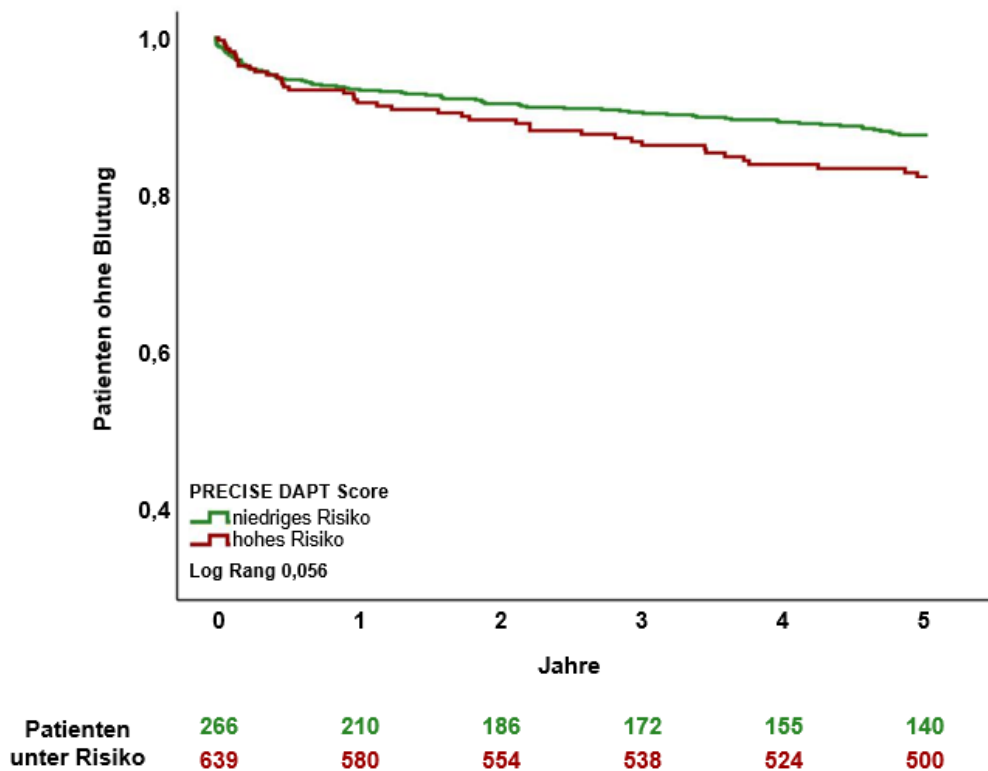
Bei 905 Patienten mit berechnetem PRECISE DAPT Score konnten die Endpunkte nach fünf Jahren erhoben werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 52 abgebildet. Signifikante Unterschiede im Auftreten der definierten Endpunkte gab es in der Hochrisikogruppe in Gegenüberstellung zur Niedrigrisikogruppe beim primär kombinierten Endpunkt (53,0% versus 25,7%; HR = 2,62; KI 2,09 - 3,29), der Mortalität (40,2% versus 13,1%; HR = 3,72; KI 2,80 - 4,96), dem Myokardinfarkt (21,1% versus 14,4%; HR = 1,81; KI 1,30 - 2,53) und dem ischämischen Schlaganfall (6,7% versus 3,6%; HR = 2,38; KI 1,29 - 4,42).

**Tabelle 52 Univariate Cox-Regressionsanalyse PRECIS DAPT Score fünf Jahre**

Univariate Cox-Regressionsanalyse, Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat Test. Ergebnisse mit einem p-Wert ≤ 0,05 wurden als signifikant gewertet. Risikoklassifizierung PRECISE DAPT Score: niedriges Risiko < 25 und hohes Risiko ≥ 25.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, n = Anzahl

PRECISE DAPT SCORE 5 Jahre (n = 905)				
	PRECISE DAPT Score < 25	PRECISE DAPT Score ≥ 25		
Endpunkte	Anzahl, n = 639	Anzahl, n = 266	Hazard Ratio (KI 95%)	p-Wert
KE	164 (25,7%)	141 (53,0%)	2,62 (2,09 - 3,29)	<0,001
Tod	84 (13,1%)	107 (40,2%)	3,72 (2,80 - 4,96)	<0,001
MI	92 (14,4%)	56 (21,1%)	1,81 (1,30 - 2,53)	<0,001
IS	23 (3,6%)	18 (6,7%)	2,38 (1,29 - 4,42)	0,006
Blutung	81 (12,7%)	42 (15,8%)	1,44 (0,99 - 2,09)	0,057
BARC2	43 (6,7%)	27 (10,2%)	1,75 (1,08 - 2,84)	0,023
BARC3	38 (5,9%)	15 (5,6%)	1,09 (0,60 - 1,98)	0,788



**Abbildung 34 Kaplan-Meier-Kurve PRECISE DAPT Score Blutung fünf Jahre**

Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mittels Log Rang Test, als signifikant wurden Werte  $\leq 0,05$  gewertet. Risikoklassifizierung PRECISE DAPT Score: niedriges Risiko  $< 25$  und hohes Risiko  $\geq 25$ . Die Tabelle unter der Grafik zeigt die Patienten unter Risiko zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten des sekundären Endpunktes Blutung über den Zeitraum von fünf Jahren ist in Abbildung 34 dargestellt. Die mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten einer Blutung betrug bei niedrigem Risiko 1637 (1601 - 1674) Tage und bei hohem Risiko 1580 (1514 - 1645) Tage.

### 3.3.7.2 Aussagekraft der Risikoprädiktion

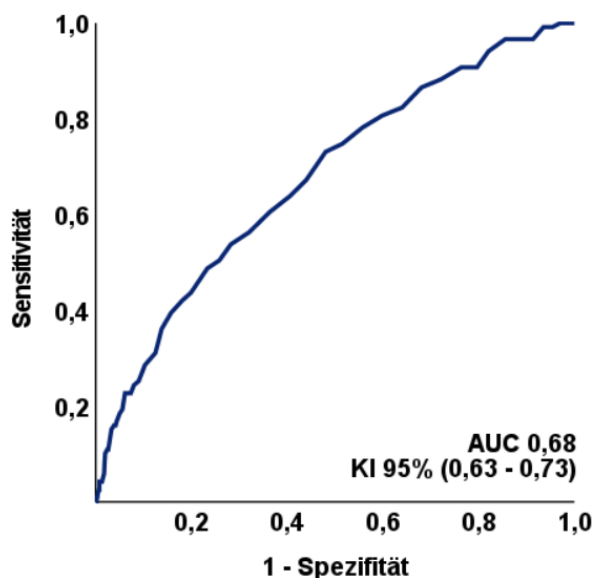
Die beste Testqualität ergab sich im ersten Jahr für den sekundären Endpunkt Tod (AUC 0,77). Zum PRECISE DAPT Score zugehörige ROC-Analysen des ersten Jahres sind in Tabelle 53 ersichtlich. Die ROC-Kurve für den primär kombinierten Endpunkt (AUC 0,68) befindet sich in Abbildung 35.

**Tabelle 53 ROC-Analyse PRECISE DAPT Score ein Jahr**

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PRECISE-DAPT Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PRECISE DAPT Score 1 Jahr	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	0,68 (0,63 - 0,73)
Tod	<b>0,77 (0,70 - 0,83)</b>
MI	0,59 (0,52 - 0,66)
IS	<b>0,75 (0,61 - 0,90)</b>
Blutung	0,57 (0,51 - 0,64)
BARC 2	0,60 (0,52 - 0,69)
BARC 3	0,53 (0,43 - 0,63)



**Abbildung 35 ROC-Kurve PRECISE DAPT Score primär kombinierter Endpunkt ein Jahr**

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.  
AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

Zum Zeitpunkt drei Jahre wurde erneut eine ROC-Analyse der definierten Endpunkte durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 54 dargestellt. Der sekundäre Endpunkt Tod (AUC 0,74) wies die beste prädiktive Qualität auf. Die Abbildung 36 zeigt die ROC-Kurve für den primär kombinierten Endpunkt (AUC 0,70).

Nach fünf Jahren wurden erneut ROC-Analysen erhoben, die Resultate sind in Tabelle 55 abgebildet. Die zuverlässigste Vorhersage war erneut für den sekundären Endpunkt Tod (AUC 0,73) gegeben. Die ROC-Kurve zum primär kombinierten Endpunkt (AUC 0,70) nach fünf Jahren ist in Abbildung 37 dargestellt.

### Tabelle 54 ROC-Analyse PRE-CISE DAPT Score drei Jahre

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PRECISE-DAPT Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PRECISE DAPT Score 3 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	<b>0,70 (0,66 - 0,74)</b>
Tod	<b>0,74 (0,70 - 0,79)</b>
MI	0,62 (0,57 - 0,67)
IS	<b>0,70 (0,60 - 0,80)</b>
Blutung	0,57 (0,51 - 0,63)
BARC 2	0,59 (0,52 - 0,67)
BARC 3	0,53 (0,44 - 0,62)

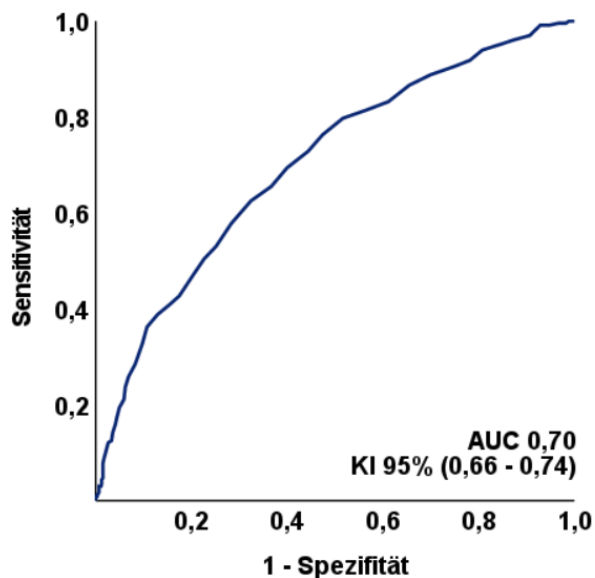


Abbildung 36 ROC-Kurve PRECISE DAPT Score primär kombinierter Endpunkt drei Jahre

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert. AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

### Tabelle 55 ROC-Analyse PRE-CISE DAPT Score fünf Jahre

Die ROC-Analyse wurde unter der Annahme berechnet, dass ein höherer PRECISE-DAPT Score mit einem häufigeren Eintreten der zuvor definierten Endpunkte einhergeht. Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert.

AUC = Fläche unter der Kurve, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, IS = ischämischer Schlaganfall, KE = primär kombinierter Endpunkt, KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt

PRECISE DAPT Score 5 Jahre	
Endpunkte	AUC (KI 95%)
KE	<b>0,70 (0,66 - 0,73)</b>
Tod	<b>0,73 (0,69 - 0,77)</b>
MI	0,58 (0,53 - 0,63)
IS	0,66 (0,57 - 0,74)
Blutung	0,57 (0,52 - 0,62)
BARC 2	0,60 (0,54 - 0,66)
BARC 3	0,52 (0,43 - 0,60)

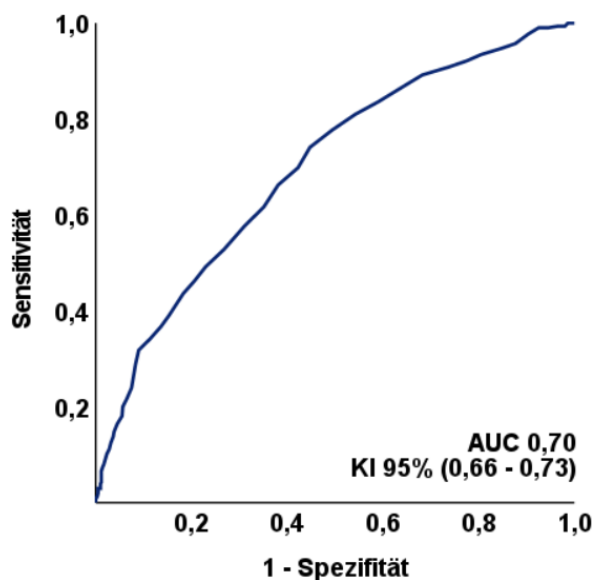


Abbildung 37 ROC-Kurve PRECISE DAPT Score primär kombinierter Endpunkt fünf Jahre

Eine gute Testqualität wurde als  $AUC \geq 0,7$  definiert. AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte, welche der verglichenen Risiko Scores für den klinischen Einsatz in einem Tübinger Patientenkollektiv geeignet waren. Es wurde die Risikoprädiktion der Scores anhand der TuePIC Kohorte auf das Auftreten zuvor definierter Endpunkte untersucht. Gewertet wurde der primär kombinierte Endpunkt als singuläres oder kombiniertes Auftreten von Tod, Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall. Zudem wurden die sekundären Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Blutung analysiert. Ziel war es zukünftig Hochrisikopatienten frühzeitig zu identifizieren, um diesen eine optimal abgestimmte Therapie zu ermöglichen. In der Vergangenheit erhielten Patienten mit hohem Risiko nach einem Myokardinfarkt seltener eine invasive Revaskularisation im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Risiko [59].

Es zeigten sich signifikante Ergebnisse für einzelne Risiko Scores. Obgleich die Art des Endpunktes nicht zwingend mit dem in der Konzeption des Scores untersuchten Endpunkt übereinstimmte. Zu allen überprüften Zeitpunkten ergab sich für den CALIBER Score, GRACE Score 2.0, PARIS MB Score und den PRECISE DAPT Score eine gute Diskriminierungsfähigkeit mit einer  $AUC \geq 0,7$  für den sekundären Endpunkt Tod. Der GRACE Score 2.0 zeigte zudem als einziger der untersuchten Scores eine  $AUC \geq 0,7$  für den primär kombinierten Endpunkt zu den Zeitpunkten ein, drei, und fünf Jahre. Dagegen konnte weder der PREDICT STABLE Score noch der DAPT Score im vorliegenden Patientenkollektiv eine verlässliche Risikoprädiktion für einen der analysierten Endpunkte ermöglichen.

### 4.1 CALIBER Score

Zur Erstellung des CALIBER Risikomodells wurden Daten von 102 023 Patienten mit chronischem Koronarsyndrom in einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,4 Jahren analysiert. Es resultierte ein Risikoscore, der das fünf Jahresrisiko für Mortalität und tödliche sowie nicht tödliche Myokardinfarkte beinhaltete. Eine externe Validierung wurde mittels eines 4020 Patienten einschließenden Kollektivs durchgeführt [36]. Der Risikoscore zeigte für den Endpunkt Tod eine AUC von 0,811 in der internen sowie 0,735 in der externen Validierung. Für den

Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt ergab sich eine AUC von 0,778 in der internen und 0,718 in der externen Validierung [36].

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde der CALIBER Score für 450 Patienten mit CCS berechnet. Nach einem Jahr konnten die Endpunkte von 445 Patienten analysiert werden, dabei ergab sich eine AUC von 0,74 für den Endpunkt Tod und eine AUC von 0,70 für den Endpunkt Myokardinfarkt. Für 422 Patienten konnte die drei Jahres Endpunktanalyse durchgeführt werden. Die AUC für Tod betrug 0,76 und für Myokardinfarkt 0,58. Die fünf Jahres Verlaufskontrolle konnte für 405 Patienten abgeschlossen werden. Es ergab sich eine AUC des Endpunktes Mortalität von 0,76 und für Myokardinfarkt von 0,57. Somit besaß der CALIBER Score im vorliegenden Studienkollektiv eine bessere Testqualität für den Endpunkt Tod als die externe Validierungsgruppe des CALIBER Scores. Dagegen zeigte sich für das Auftreten des Endpunktes Myokardinfarkt im TuePIC Patientenkollektiv nur eine geringe Aussagekraft. Eine Ursache für die schlechte Diskriminierungsfähigkeit des CALIBER Scores für den Endpunkt Myokardinfarkt im Vergleich zur Mortalität könnte gegebenenfalls auf die Datenerhebung zurückzuführen sein. Bei erfolglosem Telefoninterview wurden Todesanzeigen als Informationsquelle verwendet. Auf Basis dieser Daten konnte bei verstorbenen Patienten ein Myokardinfarkt nicht sicher ausgeschlossen und für die Studie erfasst werden. Die Gesamtzahl der Myokardinfarkte des untersuchten Kollektivs könnte daher höher liegen. Mit zunehmender Beobachtungszeit nahm die AUC für den Endpunkt Myokardinfarkt ab. Beginnend mit einer AUC von 0,70 zum Zeitpunkt ein Jahr, zu AUC 0,58 nach drei Jahren und schließlich AUC 0,57 nach fünf Jahren. Eine moderate AUC ergab sich für das Auftreten des primär kombinierten Endpunktes, diese lag zum Zeitpunkt ein, drei und fünf Jahre bei 0,69. Die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigte ein signifikant häufigeres Auftreten von primär kombiniertem Endpunkt (HR = 6,44), Mortalität (HR = 10,40) und Myokardinfarkt (HR = 3,89) nach fünf Jahren in der Hochrisikogruppe, im Vergleich zur Niedrigrisikogruppe. Eine Auswertung der Kaplan-Meier-Kurve zum Zeitpunkt fünf Jahre für den Endpunkt Mortalität wies ebenso signifikante Ergebnisse (Log Rang  $\leq 0,001$ ) auf. Der

CALIBER Score wurde auch von anderen Autoren als valider Score zur Bestimmung des Mortalitätsrisikos eingestuft [60].

Grundlage für den CALIBER Score bildete ein unselektiertes und populationsbasiertes Patientenkollektiv [36], daher war er repräsentativ für die inhomogene Gruppe des TuePIC Kollektivs mit CCS. Nachteilig für die tägliche Anwendung im klinischen Alltag erwies sich die Vielzahl an benötigten Parametern [61, 62].

#### **4.2 PREDICT STABLE Score**

Basis für die Konzeption des PREDICT STABLE Scores bildeten 739 Patienten mit CCS. Analysiert wurde innerhalb eines Jahres das Eintreten des kombinierten Endpunktes MACE. Gewertet wurden Tod, Myokardinfarkt, und ischämischer Schlaganfall. Es zeigte sich eine AUC von 0,62 nach einem Jahr für den Endpunkt MACE [38] und somit lediglich eine moderate Risikoprädiktion.

Die Definition von MACE entsprach dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten primär kombinierten Endpunkt. Der Score wurde für 630 Patienten berechnet und konnte zu den Zeitpunkten ein Jahr für 630 Patienten, drei Jahre für 592 Patienten und fünf Jahre für 568 Patienten analysiert werden. Der PREDICT STABLE Score zeigte keine zufriedenstellende Testqualität für den primär kombinierten Endpunkt, trotz zunehmender AUC bei längerer Beobachtungsdauer. Nach einem Jahr betrug die AUC 0,58, nach drei Jahren 0,64 und nach fünf Jahren 0,66. Eine bessere, obgleich ebenfalls nur moderate Vorhersagekraft ergab sich für den Endpunkt Tod mit einer AUC von 0,67 nach einem Jahr, 0,67 nach drei Jahren und 0,68 nach fünf Jahren. Patienten der mittleren Risikogruppe hatten nach fünf Jahren ein 1,88-fach höheres Risiko einen primär kombinierten Endpunkt zu erleiden als Patienten mit niedrigem Risiko. Bei Patienten mit hohem Risiko lag die Wahrscheinlichkeit 3,24-fach höher als bei Patienten mit niedrigem Risiko.

In einer von Larsen et al. [63] durchgeführten Studie zeigten die klinischen Parameter BMI, Lebensalter und Diabetes Mellitus, im Gegensatz zum PREDICT STABLE Score, keinen Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten der klinischen Endpunkte.

### 4.3 GRACE Score 2.0

Der GRACE Score 2.0 wurde über die Jahre immer weiterentwickelt. In der aktuellen Version konnte für ACS-Patienten das Mortalitätsrisiko innerhalb des Krankenhauses, für sechs Monate, ein Jahr und drei Jahre nach Klinikentlassung berechnet werden. Darüber hinaus konnte das Risiko eines kombinierten Endpunktes aus Tod und Myokardinfarkt nach Hospitalisierung innerhalb des ersten Jahres ermittelt werden [44].

In der analysierten TuePIC Kohorte wurde der GRACE Score 2.0 Mortalität sechs Monate nach Krankenhausentlassung für 739 Patienten angewandt. Zu den Kontrollzeitpunkten lagen Daten für 709 Patienten nach einem Jahr, 651 Patienten nach drei Jahren und 608 Patienten nach fünf Jahren vor. Es zeigte sich eine, zu allen analysierten Zeitpunkten, gute Risikoprädiktion für den primär kombinierten Endpunkt (AUC 0,70; 0,72 und 0,71) und die Mortalität (AUC 0,79; 0,75 und 0,75). Für den Endpunkt Myokardinfarkt (AUC 0,66; 0,67 und 0,63) lag eine moderate Testqualität vor. Die Untersuchung der Blutungsendpunkte ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der Score ursprünglich nicht zur Ermittlung des Blutungsrisikos konzipiert wurde. Zu allen untersuchten Zeitpunkten konnte ein signifikant höheres Risiko für Patienten der Hoch- verglichen mit der Niedrigrisikogruppe für den primär kombinierten Endpunkt (HR = 6,62; 7,02 und 6,02), Tod (HR = 16,52; 10,62 und 9,38) und Myokardinfarkt (HR = 4,62; 5,80 und 4,50) nachgewiesen werden.

Eine Analyse von Wang et al. zeigte, dass Patienten in der GRACE Score Hochrisikogruppe eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines kombinierten Endpunktes aus Myokardinfarkt, Tod und Revaskularisation von Zielläsionen hatten [64].

In einer Kohorte aus den Golfstaaten zeigte der GRACE Score zur sechs Monats Mortalität in einem ein Jahres Follow-up zur Mortalität eine AUC von 0,69 [65]. Der gleiche Score mit einer sechsmonatigen Studiendauer wies in einer ägyptischen Kohorte eine AUC von 0,79 auf [66].

Die Nutzung des GRACE Score zu Identifikation der Mortalität im Krankenhaus zeigte in einer japanischen Kohorte hervorragende Ergebnisse mit einer AUC von 0,86 [67]. Ein ähnlich aussagekräftiges Ergebnis mit einer AUC von 0,80 konnte in einer ägyptischen Kohorte erzielt werden [66].

Mehrere Studien analysierten den GRACE Score zur Prädiktion der ein Jahres Mortalität, es zeigte sich eine durchweg gute Diskriminierungsfähigkeit: AUC 0,74 [68] und AUC 0,77 [69]. Im Vergleich war für den Typ 1 Myokardinfarkt eine bessere Prädiktion als für Typ 2 Myokardinfarkte möglich [70]. Eine Studie mit einer medianen Beobachtungszeit von acht Jahren ergab eine AUC von 0,73 für den Endpunkt Tod [71]. Diese Ergebnisse zur Langzeitprädiktion der Mortalität deckten sich mit den in dieser Promotion erhobenen Werten.

#### **4.4 PARIS Score**

Der PARIS Score basierte auf 4190 Patienten, die Validierungsgruppe umfasste 8130 Patienten. Die Studienteilnehmer wurden über zwei Jahre auf die definierten Endpunkte analysiert: schwerwiegende Blutungen (MB) nach BARC 3 und BARC 5 sowie koronar thrombotische Ereignisse (CTE) [45]. Raposeiras-Roubin et al. [72] kritisierten die verhältnismäßig geringe Anzahl an ACS Patienten mit nur 41% und somit die geringe Aussagekraft für dieses Patientenkollektel. Des Weiteren wurden lediglich Patienten mit Clopidogrel Therapie eingeschlossen. Daher erlaube der Score keine Aussage über die Risikoprädiktion bei Einnahme anderer P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren. Zudem sei der Einschluss von Triple-Therapie in den PARIS MB Score fraglich, da allgemein bekannt wäre, dass orale Antikoagulantien das Blutungsrisiko erhöhen würden. Ein weiteres Problem bestehe darin, dass der Score keine Aussage zum Risikoprofil zum Zeitpunkt ein Jahr ermögliche. Aufgrund dieser Kritik reichten Baber et al. [73] die Werte für ACS Patienten zum Zeitpunkt zwei Jahre (PARIS CTE AUC 0,71 und PARIS MB AUC 0,72) sowie die des Gesamtkollektives zum Zeitpunkt ein Jahr (PARIS CTE AUC 0,70 und PARIS MB AUC 0,72) nach. Hervorgehoben wurde, dass die Integration der Tripel-Therapie zu einer breiteren Anwendbarkeit des Scores führe, da diese häufig verordnet werde. Zukünftig sollten laut der Auto-

ren noch weitere Analysen zur Anwendbarkeit des Scores bei Verwendung anderer P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren durchgeführt werden [73].

#### **4.4.1 PARIS CTE Score**

In der vorliegenden Arbeit wurde der Paris CTE Score für 900 Patienten berechnet. Die Endpunkte konnten nach einem Jahr für 880 Patienten erfasst werden. Nach einem Zeitraum von drei Jahren war es möglich die Endpunkte für 817 Patienten und nach fünf Jahren bei 773 Patienten zu analysieren. Für den Endpunkt Myokardinfarkt ergab sich im untersuchten Studienkollektiv zu allen Untersuchungszeitpunkten bestenfalls eine moderate Testqualität: AUC 0,58 nach einem Jahr, AUC von 0,63 nach drei Jahren und AUC von 0,64 nach fünf Jahren. In der ursprünglichen PARIS Kohorte ergab sich eine AUC von 0,70, die Validierungskohorte wies eine AUC von 0,64 auf [45]. Die moderaten Ergebnisse des TuePIC Kollektivs stimmten nicht nur mit der Validierungskohorte überein, sondern auch mit den Ergebnissen weiterer Wissenschaftler. Die Beobachtungszeiten auf den Endpunkt CTE anderer Studien betragen zwischen 17,2 Monate und zwei Jahre. Für die ROC-Analysen ergaben sich folgende Werte: Song et al. AUC 0,57 [74], Zhao et al. AUC 0,62 [75] und Raposeiras-Roubín et al. AUC 0,64 [76].

Im TuePIC Kollektiv zeigte sich die aussagekräftigste Risikoprädiktion für den Endpunkt Tod zum Zeitpunkt ein Jahr (AUC 0,73) sowie den ischämischen Schlaganfall zum Zeitpunkt ein Jahr (AUC 0,71) und drei Jahre (AUC 0,71). Für den primär kombinierten Endpunkt ergab sich lediglich eine moderate Testqualität zum Zeitpunkt ein Jahr (AUC 0,63), drei Jahre (AUC 0,65) und fünf Jahre (AUC 0,65). Dies entsprach einer besseren Diskriminierungsfähigkeit, im Vergleich zu Zhao et al. (AUC 0,54) [77] und Song et al. (AUC 0,53) [74] für den Endpunkt MACCE, der dem hier verwendeten primäre kombinierten Endpunkt gleich. Die Analyse zum Zeitpunkt fünf Jahre zeigte ein signifikant höheres Risiko der Hochrisikogruppe verglichen mit der Niedrigrisikogruppe für den primär kombinierten Endpunkt (HR = 2,86), Tod (HR = 2,94), Myokardinfarkt (HR = 3,39), ischämischer Schlaganfall (HR = 3,14), Blutung (HR = 1,73) und Blutung nach BARC 3 (HR = 2,28). Abweichend zum ursprünglichen PARIS Studiende-

sign fand in der vorliegenden Analyse kein Ausschluss bei ischämischen und thrombotischen Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts statt. Zudem wurde der Score auch für Patienten ohne DAPT Therapie berechnet. Des Weiteren führte ein thrombotischer Verschluss bei der Index PCI nicht zum Studienausschluss. Dieses abweichende Vorgehen könnte die Aussagekraft der erhobenen Ergebnisse beeinflusst haben.

#### **4.4.2 PARIS MB Score**

Teil dieser Arbeit waren 873 Patienten mit berechnetem PARIS MB Score. Zum Zeitpunkt der einjährigen Verlaufsbeobachtung umfasste das Kollektiv noch 857 Patienten, nach drei Jahren 797 Patienten sowie zum Zeitpunkt fünf Jahre 753 Patienten. In der Originalkohorte lag eine gute Diskriminierungsfähigkeit (AUC 0,72) vor, jedoch zeigte die Validierungskohorte nur eine moderate Testqualität (AUC 0,64) [45]. Auch in der analysierten TuePIC Kohorte zeigte sich im besten Fall eine moderate Risikoprädiktion für den Endpunkt Blutung. Die singuläre Prädiktion von Blutungen nach BARC 2 (AUC 0,59 ein Jahr, AUC 0,62 drei Jahre und AUC 0,55 fünf Jahre) war verglichen mit BARC 3 (AUC 0,52 ein Jahr, AUC 0,53 drei Jahre und AUC 0,50 fünf Jahre) und der Analyse aller Blutungen (AUC 0,56 ein Jahr, AUC 0,58 drei Jahre und AUC 0,53 fünf Jahre) zuverlässiger.

Bei Anwendung des PARIS MB Score auf eine chinesische [74] und europäische Population [76] ergab sich in beiden Fällen eine AUC von 0,56 für Blutungen und somit eine ähnlich schlechte Aussagekraft des Scores.

In der PARIS Originalpublikation verbesserte sich die Aussagekraft des Scores auf eine AUC von 0,75 bei Ausschluss von Patienten mit Blutungsereignissen innerhalb des ersten Jahres [45]. Da dies im Rahmen der Dissertation nicht erfolgte, konnte keine Aussage hinsichtlich einer möglichen Verbesserung der prädiktiven Qualität getroffen werden. Die beste Testqualität zeigte der PARIS MB Score für den Endpunkt Tod (AUC 0,79 ein Jahr, AUC 0,76 drei Jahre und AUC 0,73 fünf Jahre). Im Fall des primär kombinierten Endpunktes lag eine moderate Diskriminierungsfähigkeit vor (AUC 0,66 ein Jahr, AUC 0,68 drei Jahre und AUC 0,67 fünf Jahre). Ein Vergleich der analysierten Zeitpunkte wies

eine signifikante Risikoerhöhung bei Patienten mit hohem im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko für den Endpunkt Tod (21,14-fach, 12,57-fach und 7,10-fach erhöht) und den primär kombinierten Endpunkt (4,48-fach, 4,35-fach und 3,71-fach erhöht) auf. Diese Beobachtungen könnten ein Indiz dafür sein, dass das Blutungsrisiko die Gesamtmortalität erhöht, jedoch mit der Beobachtungszeit abnimmt.

Abu-Assi et al. [78] verglich die Prädiktionsqualität des Paris MB Scores und die des PRECISE DAPT Scores hinsichtlich des Auftretens von Blutungen nach BARC 2, 3 und 5 sowie nach BARC 3 und 5. Für BARC 3 und 5 zeigten beide Scores eine gute AUC von 0,73. Bei Einschluss von BARC 2 Blutungen in die Blutungsdefinition ergaben sich nur noch moderate Ergebnisse für den PARIS MB Score (AUC 0,63) und PRECISE DAPT Score (AUC 0,61) [78]. Das minimal präzisere Ergebnis des PARIS MB Scores könnte mit der Triple-Therapie als ein Score Kriterium zusammenhängen. Durch diese Anpassung repräsentierte der Score ein realistischeres Patientenkollektiv.

#### **4.5 DAPT Score**

Für die Analyse des DAPT Scores wurden in dieser Dissertation 722 Patienten betrachtet. Komplettiert werden konnte das Follow-up nach einem Jahr für 693 Patienten, nach drei Jahren für 637 Patienten und nach fünf Jahren für 595 Patienten. Die Kohorte der DAPT Studie schloss insgesamt 11 648 Patienten aus elf Ländern ein, die Validierung des Scores erfolgte in einer 8136 Patienten umfassenden Kohorte [47]. Der DAPT Score wurde konzipiert, um zu erkennen, ob das individuelle Ischämie- oder Blutungsrisiko des Patienten überwog.

In der vorliegenden Analyse konnte keine aussagekräftige Korrelation zwischen den DAPT Score Ischämie- und Blutungsrisikogruppen sowie dem vermehrten Auftreten der analysierten Endpunkte festgestellt werden.

Die aussagekräftigste Prädiktion in der Blutungsrisikogruppe zeigten Blutungen nach BARC 2 (AUC 0,59 ein Jahr, AUC 0,56 drei Jahre und AUC 0,53 fünf Jahre). In der Ischämierisikogruppe ergab sich keine zufriedenstellende Testqualität für den primär kombinierten Endpunkt (AUC 0,53 ein Jahr, AUC 0,49 drei Jahre und AUC 0,45 fünf Jahre) sowie die sekundären Endpunkte Myokardin-

farkt (AUC 0,51 ein Jahr, AUC 0,48 drei Jahre und AUC 0,48 fünf Jahre) und ischämischer Schlaganfall (AUC 0,51 ein Jahr, AUC 0,55 drei Jahre und AUC 0,48 fünf Jahre). Des Weiteren zeigte sich im TuePIC Kollektiv prozentual kein vermehrtes Auftreten der definierten Endpunkte in den zugehörigen Hochrisikogruppen.

Äquivalent hierzu konnte bei einem großen schwedischen populationsbasierten Patientenkollektiv ebenfalls nur eine ungenügende Prädiktion des Ischämierisikos und keine Prädiktion des Blutungsrisikos festgestellt werden [79].

Eine schlechte Anwendbarkeit des DAPT Scores im vorliegenden Patientenkollektiv könnte auf die harten Ausschlusskriterien und unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zurückzuführen sein. In der DAPT Studie begann die Endpunktanalyse ein Jahr nach PCI, dagegen startete diese in der TuePIC Kohorte bereits am Tag der PCI. Zum Ausschluss aus der DAPT Kohorte führten Ereignisse innerhalb des ersten Jahres und DAPT Unterbrechungen aufgrund von Operationen. Somit war die TuePIC Kohorte nicht repräsentativ für den DAPT Score. Brener et al. zeigte eine gute Prädiktion des Scores für Myokardinfarkte und Stentthrombosen (AUC 0,71), jedoch berechnete er lediglich für 62,9% seines ursprünglichen Patientenkollektives den Score. Die übrigen Patienten wurden aufgrund von Blutungs- und Ischämieereignissen sowie Incompliance aus der Studie ausgeschlossen [80]. Die Vorselektion des DAPT Kollektivs könnte dazu geführt haben, dass diese Patienten generell ein geringeres Risiko für weitere Ereignisse aufwiesen. Auch Ueda et al. stellte fest, dass der DAPT Score nicht auf ein reales Patientenkollektiv anwendbar sei [79].

Durch Harada et al. konnte gezeigt werden, dass der DAPT Score ungeeignet war nach einem halben Jahr zu entscheiden, ob die DAPT Therapie beendet oder um ein halbes Jahr verlängert werden sollte [81].

In der Studie von Piccolo et al. ergab sich in der Hochrisikogruppe, mit einer auf 24 Monate verlängerten DAPT Therapie, lediglich bei Patienten mit Paclitaxel beschichteten Stents eine Risikoreduktion für den Eintritt des kombinierten Endpunktes. Nach Ausschluss von Patienten mit Paclitaxel beschichteten

Stents gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Hoch- und Niedrigrisikogruppe [82].

Aus der Zusammenschau seiner eigenen Ergebnisse sowie darauf basierender Publikationen [79-83] zeigte sich für Yeh et al. [84] der DAPT Score weiterhin als geeignetes Instrument um Blutungs- und Ischämierisiko voneinander zu trennen. Jedoch wies er darauf hin, dass im Grenzbereich zwischen hohem und niedrigem Risiko weitere Parameter zur Bestimmung der DAPT Dauer betrachtet werden sollten.

Zur besseren Einschätzung der individuellen DAPT Dauer nannten die Leitlinien von AHA [85] und ESC [35] den DAPT Score, dessen Einsatz in Erwägung gezogen werden sollte.

#### **4.6 PRECISE DAPT Score**

In der vorliegenden Arbeit wurde der PRECISE DAPT Score für 1057 Patienten berechnet. Nach einem Jahr lagen Daten für 1032 Patienten vor, nach drei Jahren für 959 Patienten und nach fünf Jahren für 905 Patienten.

Die Konzeption des PRECISE DAPT Scores basierte auf einem 14 963 Patienten umfassenden Kollektiv. Der AUC für leichte und schwere Blutungen nach TIMI lag bei 0,73 (0,70 Validierungskohorte). In der analysierten TuePIC Kohorte zeigte sich dagegen zu allen Beobachtungszeitpunkten eine AUC von 0,57 hinsichtlich Blutungen. Eine gute Diskriminierungsfähigkeit wies der Score jedoch für den Endpunkt Tod auf (AUC 0,77 nach einem Jahr, AUC von 0,74 nach drei Jahren und AUC von 0,73 nach fünf Jahren). Die Analyse des primär kombinierten Endpunktes ergab eine moderate bis gute Prädiktion (AUC 0,68 im ersten Jahr, AUC von 0,70 im dritten Jahr und AUC von 0,70 im fünften Jahr).

Die Hochrisikogruppe hatte zu jedem Zeitpunkt ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten der folgenden Endpunkte: ischämischer Schlaganfall (nach einem Jahr 4,55-fach erhöht, nach drei Jahren 2,99-fach erhöht, nach fünf Jahren 2,38-fach erhöht), primär kombinierter Endpunkt (nach einem Jahr 2,79-fach erhöht, nach drei Jahren 2,86-fach erhöht, nach fünf Jahren 2,62-fach er-

höht) sowie Tod (nach einem Jahr 5,24-fach erhöht, nach drei Jahren 3,82-fach erhöht, nach fünf Jahren 3,72-fach erhöht). Das Risiko eines Myokardinfarkts war ausschließlich zu den Zeitpunkten drei Jahre (2,12-fach) und fünf Jahre (1,81-fach) signifikant erhöht. Hinsichtlich des Blutungsrisikos ergaben sich bis auf Blutungen nach BARC 2 zum Zeitpunkt drei (1,82-fach) und fünf Jahre (1,75-fach) keine signifikanten Ergebnisse. Dennoch kam es prozentual betrachtet häufiger zu Blutungen in der Hochrisikogruppe (8,1% vs. 6,4%; 12,7% vs. 9,8% und 15,8% vs. 12,7%). Ursächlich für die schlechte Prädiktion der Blutungen könnten die unterschiedlichen verwendeten Blutungsdefinitionen sein. Die vorliegende Arbeit basierte auf den Blutungsklassifizierungen nach BARC. Der PRECISE DAPT Score bezog leichte und schwere Blutungen nach TIMI in die Auswertung ein.

Äquivalent zu dem in dieser Arbeit betrachteten fünfjährigen Beobachtungszeitraum wurden die identischen Endpunkte in einer chinesischen Population erhoben. Es ergaben sich signifikant höhere Risiken für Blutungen nach BARC 2, 3 und 5 (HR = 1,77), den kombinierten Endpunkt (HR = 1,6) und Mortalität (HR = 3,9) [86]. In einer schwedischen Studie konnte gezeigt werden, dass ACS-Patienten mit einem PRECISE DAPT Score  $\geq 25$  ein erhöhtes Risiko für eine schwere Blutung (HR = 2,2) aufwiesen. In einem Kollektiv mit generell erhöhtem Blutungsrisiko durch hohes Lebensalter, niedrigen BMI, Anämie und maligne Erkrankungen war keine aussagekräftige Prädiktion möglich [87]. Der PRECISE DAPT Score besaß sowohl für DAPT als auch Ticagrelor Monotherapie eine gute Vorhersagekraft hinsichtlich eines erhöhten Blutungsrisikos [88]. Patienten mit PRECISE DAPT Score  $\geq 25$  verfügten über ein erhöhtes Risiko für das No-Reflow-Phänomen, Tod sowie einen kardiogenen Schock [89].

Costa et al. [90] legten in einer weiteren Publikation dar, dass der auf vier Werten basierende PRECISE DAPT Score eine ebenso gute Risikoprädiktion wie der zuvor auf fünf Werten basierende Score ergab. Aktuelle Leitlinien empfehlen den PRECISE DAPT Score oder den DAPT Score zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu verwenden [33, 35, 91]. Eine Studie von Boudreau et al. [92] zeigte, dass es bei Berechnung von DAPT und PRECISE DAPT Score in 44% der Fälle zu einer unterschiedlichen Risikogruppenzuord-

nung der identischen Patienten kam. Ein erhöhter PRECISE DAPT Score ging mit einem signifikant höheren Blutungs- und Mortalitätsrisiko einher. Für den DAPT Score konnte keine Risikokorrelation nachgewiesen werden. Daher empfohlen die Autoren eine bevorzugte Nutzung des PRECISE DAPT Scores.

Diese Ergebnisse deckten sich mit den Auswertungen des TuePIC Patientenkollektives. Auch hier zeigte sich eine deutlich bessere Risikoprädiktion des PRECISE DAPT Scores verglichen mit dem DAPT Score.

#### **4.7 Limitationen**

Eine mögliche Fehlerquelle stellte die Verwendung verschiedener Blutungsdefinitionen bei Konzeption der einzelnen Risiko Scores dar. So schloss der PARIS MB Score Blutungen nach BARC 3 und 5 ein, der DAPT Score zählte schwere und moderate Blutungen nach GUSTO und der PRECISE DAPT Score wertete leichte und schwere Blutungen nach TIMI. In der vorliegenden Arbeit wurden Blutungen ab einem BARC Score von 2 gewertet. Diese teilweise abweichende Interpretation der Blutungsereignisse könnte zu einer Diskrepanz der Ergebnisse geführt haben.

Für die Dissertation stand lediglich ein kleines Patientenkollektiv mit 1565 Probanden zur Verfügung. Die einzelnen Scores wurden auf Basis der Grunderkrankung (CCS oder ACS) und der Art der implantierten Stents nur auf einen Teil des Kollektivs angewendet. Dadurch reduzierte sich die Patientenanzahl pro berechnetem Score deutlich. Aufgrund der retrospektiven Score Berechnung waren benötigte Daten teilweise nicht verfügbar, somit eine Scores Berechnung unmöglich. Dies führte zu einer weiteren Verringerung der berechneten Scores. Trotz standardisierter Telefoninterviews könnten einzelne Ereignisse den Patienten ad hoc nicht erinnerlich gewesen sein und somit in der Auswertung fehlen. Insgesamt für 94 Patienten konnten lediglich Todesanzeigen als Informationsquelle verwendet werden. Daher war nicht auszuschließen, dass sich ein Endpunkt zwischen dem letzten Patientenkontakt und dem Todestag ereignet hatte. Verglichen mit den verwendeten Scores kam es in der vorliegenden Arbeit nicht zu einem Studienausschluss bei Eintreten eines Endpunktes während des Krankenhausaufenthalts.

#### **4.8 Schlussfolgerung**

Der Endpunkt Tod wurde zuverlässig zu allen Zeitpunkten von vier der sieben untersuchten Scores mit einer AUC  $\geq 0,7$  wiedergeben. Hierbei handelte es sich um den CALIBER Score, GRACE Score 2.0, PARIS MB Score und PRECISE DAPT Score. Als einziger untersuchter Score zeigte der GRACE Score 2.0 zu allen analysierten Zeitpunkten eine gute Diskriminierungsfähigkeit für den primär kombinierten Endpunkt mit einer AUC  $\geq 0,7$ . Keiner der untersuchten Scores zeigte eine gute Testqualität für den Endpunkt Blutung. Lediglich der CALIBER Score ergab zum Zeitpunkt ein Jahr, mit einer AUC von 0,74 eine gute Prädiktion für Blutungen des Typs BARC 2. Zudem verfügt der CALIBER Score über eine gute Diskriminierungsfähigkeit für den Endpunkt Myokardinfarkt zum Zeitpunkt ein Jahr mit einer AUC von 0,70. Am aussagekräftigsten für den ischämischen Schlaganfall war der PARIS CTE Score mit einer AUC von 0,71 zum Zeitpunkt ein und drei Jahre.

Nach Analyse der vorliegenden Daten existieren bereits vier Scores (CALIBER Score, GRACE 2.0 Score, PARIS MB Score, PRECISE DAPT Score) zur zuverlässigen Prädiktion des Endpunktes Tod. Der GRACE Score 2.0 überzeugte durch die einfache App-basierte Berechnung auf Grundlage klinisch gut verfügbarer Parameter sowie als einziger Score durch die gute Testqualität sowohl des sekundären Endpunktes Tod als auch des primär kombinierten Endpunktes. Dagegen zeigte keiner der sieben analysierten Risiko Scores eine gute Diskriminierungsfähigkeit des Blutungsrisikos. Dies sollte somit Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

## 5 Zusammenfassung

Die koronare Herzerkrankung ist eine weltweit häufige Erkrankung, deren meist progredienten Verlauf es zu verhindern gilt. Daher ist es von entscheidender Bedeutung Patienten mit einem hohen Risiko für unerwünschte Ereignisse frühzeitig zu identifizieren. Zu diesem Zweck wurden in der vorliegenden Dissertation etablierte Risikostratifizierungssysteme hinsichtlich der prädiktiven Qualität untersucht. Retrospektiv wurden Daten von 1565 Patienten des TuePIC Kollektives analysiert. Diese unterzogen sich zwischen dem 17.11.2011 und dem 24.10.2014 einer PCI in der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung litten 745 Patienten an einem ACS und 820 Patienten an einem CCS. Anhand der vorliegenden Daten konnten sieben Risiko Scores für die Kohorte berechnet werden: CALIBER Score (450 Patienten), PREDICT STABLE Score (630 Patienten), GRACE Score 2.0 (739 Patienten), PARIS MB Score (873 Patienten), PARIS CTE Score (900 Patienten), DAPT Score (722 Patienten) und PRECISE DAPT Score (1057 Patienten).

Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren nach PCI hinsichtlich des Auftretens der zuvor definierten Endpunkte analysiert. Gewertet wurde der primär kombinierte Endpunkt (KE) als das singuläre oder kombinierte Auftreten von Tod, Myokardinfarkt (MI) oder ischämischem Schlaganfall (IS). Zusätzlich wurden die sekundären Endpunkte Tod, Myokardinfarkt (MI), ischämischer Schlaganfall (IS) und Blutung (ab BARC 2 oder höher) analysiert. Eine Auswertung erfolgte zu den Zeitpunkten ein Jahr, drei Jahre und fünf Jahre. Als Grundlage dienten digitale Patientenakten, Todesanzeigen sowie Telefoninterviews. Somit konnte für insgesamt 85,6% der Studienkohorte eine Endpunktanalyse nach fünf Jahren durchgeführt werden.

Im Rahmen der Analyse wurde eine gute Testqualität als  $AUC \geq 0,7$  definiert. Für den Endpunkt Tod wiesen vier der sieben Scores zu allen Untersuchungszeitpunkten eine gute Diskriminierungsfähigkeit auf. Hierbei handelte es sich um den CALIBER Score, GRACE Score 2.0, PARIS MB Score und PRECISE DAPT Score. Einzig die Ergebnisse des GRACE Score 2.0 zeigten zu jedem untersuchten Zeitpunkt sowohl für den primär kombinierten Endpunkt als auch

den sekundären Endpunkt Tod eine gute Prädiktion. Für den Endpunkt ischämischer Schlaganfall besaßen sowohl der PARIS CTE Score zum Zeitpunkt ein und drei Jahre sowie der CALIBER Score zum Zeitpunkt ein Jahr eine gute Testqualität. Dies galt zudem für den CALIBER Score zum Zeitpunkt ein Jahr für den Endpunkt Myokardinfarkt. Keiner der untersuchten Scores verfügte über eine gute Diskriminierungsfähigkeit von Blutungsereignissen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes. Lediglich der CALIBER Score zeigte zum Zeitpunkt ein Jahr eine gute Prädiktion für Blutungen vom Typ BARC 2.

Anhand der vorliegenden Daten konnten vier der sieben Scores zur präzisen Detektion eines erhöhten Mortalitätsrisikos genutzt werden. Besonders geeignet schien der GRACE Score 2.0, da er sowohl für den sekundären Endpunkt Tod als auch den primär kombinierten Endpunkt eine gute Risikoprädiktion ermöglichte. Dagegen sollten Scores zur Erkennung eines erhöhten Blutungsrisikos Gegenstand weiterer Forschungen sein. Zukünftig könnten diese bei der Festlegung der optimalen DAPT Therapie als Entscheidungshilfe dienen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Gößwald, A., et al., Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5): p. 650-655.
2. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli- and c.M.F. (AWMF), Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Version 6.0. 2022. 2022.
3. Koronare Herzerkrankung (KHK), in Innere Medizin 2023. 2022, Gerd Herold. p. 237-248.
4. Knuuti, J., et al., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J, 2020. **41**(3): p. 407-477.
5. Jurisch, D. and U. Laufs, Chronisches Koronarsyndrom. Der Internist, 2021. **62**(1): p. 47-57.
6. 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, 2021. **42**(14): p. 1289-1367.
7. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1736-1788.
8. PD Dr. Kurt Bestehorn (Zell), D.S.S.E., Mortalität und Morbidität der Herzkrankheiten - ein Überblick. Deutscher Herzbericht 2022, 2023. **9-30**.
9. Mortensen, M.B. and B.G. Nordestgaard, Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. Lancet, 2020. **396**(10263): p. 1644-1652.
10. Yusuf, S., et al., Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
11. Bentzon, J.F., et al., Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. Circulation Research, 2014. **114**(12): p. 1852-1866.
12. Chappell, D.C., et al., Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. Circ Res, 1998. **82**(5): p. 532-9.
13. Wentzel, J.J., et al., Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. Cardiovasc Res, 2012. **96**(2): p. 234-43.
14. Sary, H.C., et al., A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation, 1994. **89**(5): p. 2462-78.
15. Virmani, R., et al., Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(5): p. 1262-75.

16. Hong, Y.M., Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J*, 2010. **40**(1): p. 1-9.
17. Riede U.-N., I.C., Schaefer H -E, Allgemeine und spezielle Pathologie. Allgemeine und Spezielle Pathologie. Vol. 4. Auflage. 2001: Georg Thieme Verlag KG.
18. Luo, X., et al., Plaque Erosion: A Distinctive Pathological Mechanism of Acute Coronary Syndrome. *Front Cardiovasc Med*, 2021. **8**: p. 711453.
19. Virmani, R., et al., Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(8 Suppl): p. C13-8.
20. Gesundheitswesen, I.I.f.Q.u.T.i., Bundesauswertung Perkutane Koronarintervention (PCI) und Koronarangiographie Erfassungsjahre 2020 und 2021. 2022, IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen.
21. Köster, R., J. Kähler, and C. Hamm, Herzkatheteruntersuchung, in *Duale Reihe Innere Medizin*, K. Arastéh, et al., Editors. 2018, Georg Thieme Verlag KG.
22. Lawton, J.S., et al., 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2022. **145**(3): p. e4-e17.
23. Schünke, M., et al., 3.16 Konventionelle Koronarangiografie (Herzkatheteruntersuchung): Prinzip und Durchführung, in *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*, M. Schünke, et al., Editors. 2022, Georg Thieme Verlag KG.
24. Grüntzig, A.R., A. Senning, and W.E. Siegenthaler, Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1979. **301**(2): p. 61-8.
25. Barton, M., et al., Balloon Angioplasty - The Legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939-1985). *Front Cardiovasc Med*, 2014. **1**: p. 15.
26. Puel, J., et al., Endo-prothèses coronariennes auto-expansives dans la prévention des resténoses après angioplastie transluminale. *Etude clinique préliminaire Arch Mal Coeur Vaiss*, 1987. **80**(8): p. 1311-2.
27. Zahn, R., et al., Aktuelle Indikationsstellung und Sicherheit beim Einsatz des koronaren Sirolimus-Stents im klinischen Alltag in Deutschland. *Ergebnisse des deutschen prospektiven multizentrischen Cypher-Registers Herz*, 2004. **29**(2): p. 181-6.
28. Nef, H.M., et al., Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter. *Der Kardiologe*, 2018. **12**(1): p. 26-52.
29. Bonzel, T.E., R. Hamm, C.W. Levenson, B. Neumann, F.-J. Rupprecht, H. -J. Zahn, R., Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clinical Research in Cardiology*, 2008. **97**(8): p. 513-547.
30. Aidery, P. and T. Geisler, Thrombozytenaggregationshemmung nach Koronarintervention (PCI). *Kardiologie up2date*, 2023. **19**(01): p. 41-56.
31. Costa, F., et al., Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of

- individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*, 2017. **389**(10073): p. 1025-1034.
32. G n reux, P., et al., Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(9): p. 1036-45.
  33. Neumann, F.J., et al., Kommentar zu der Leitlinienaktualisierung (2017) der ESC zur dualen antithrombozyt ren Therapie (DAPT) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Der Kardiologe*, 2018. **12**(4): p. 250-261.
  34. Palmerini, T. and G.W. Stone, Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence. *European Heart Journal*, 2016. **37**(4): p. 353-364.
  35. Valgimigli, M., et al., 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018. **39**(3): p. 213-260.
  36. Rapsomaniki, E., et al., Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J*, 2014. **35**(13): p. 844-52.
  37. Denaxas, S.C., et al., Data resource profile: cardiovascular disease research using linked bespoke studies and electronic health records (CALIBER). *Int J Epidemiol*, 2012. **41**(6): p. 1625-38.
  38. Droppa, M., et al., Evaluation of clinical risk factors to predict high on-treatment platelet reactivity and outcome in patients with stable coronary artery disease (PREDICT-STABLE). *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0121620.
  39. Granger, C.B., Strategies of patient care in acute coronary syndromes: rationale for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) registry. *Am J Cardiol*, 2000. **86**(12b): p. 4m-9m.
  40. Fox, K.A., et al., The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart*, 2010. **96**(14): p. 1095-101.
  41. 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.
  42. Eagle, K.A., et al., A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama*, 2004. **291**(22): p. 2727-33.
  43. Fox, K.A., et al., Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Bmj*, 2006. **333**(7578): p. 1091.
  44. Fox, K.A., et al., Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*, 2014. **4**(2): p. e004425.
  45. Baber, U., et al., Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(19): p. 2224-2234.

46. 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.
47. Yeh, R.W., et al., Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*, 2016. **315**(16): p. 1735-49.
48. Mauri, L., et al., Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014. **371**(23): p. 2155-66.
49. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1993. **329**(10): p. 673-82.
50. DAPT Risk Calculator. American College of Cardiology 2023; Available from: <https://tools.acc.org/daptriskapp> [zuletzt aufgerufen am 06.02.2024].
51. Chesebro, J.H., et al., Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*, 1987. **76**(1): p. 142-54.
52. Webcalculator PRECISE DAPT Score. PRECISE-DAPT score working group executive committee 2017; Available from: <http://precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>, [zuletzt aufgerufen am 07.02.24].
53. Prof. Dr. Nikos Werner, P.D.A.G., Prof. Dr. Jochen Cremer, Prof. Dr. Andreas Böning Koronare Herzkrankheit. *Deutscher Herzbericht* 2021, 2022. **33**: p. 31-54.
54. Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2022. Statistisches Bundesamt 2023 15. November 2023; Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene\\_anzahl.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html) [zuletzt aufgerufen am 02.06.2024].
55. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2022. Statistisches Bundesamt 2023 15. November 2023; Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html> [zuletzt aufgerufen am 02.06.2024].
56. Thygesen, K., et al., Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*, 2018. **72**(18): p. 2231-2264.
57. Sacco, R.L., et al., An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013. **44**(7): p. 2064-89.
58. Zdanyte, M., et al., Predicting 1-, 3- and 5-year outcomes in patients with coronary artery disease: A comparison of available risk assessment scores. *Atherosclerosis*, 2021. **318**: p. 1-7.
59. Fox, K.A., et al., Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*, 2007. **93**(2): p. 177-82.

60. Miura, S., et al., Interaction of impaired myocardial flow reserve and extent of myocardial ischemia assessed using (13)N-ammonia positron emission tomography imaging on adverse cardiovascular outcomes. *J Nucl Cardiol*, 2023. **30**(5): p. 2043-2053.
61. Wu, T.T., et al., Age-Bilirubin-International Normalized Ratio (INR)-Creatinine (ABIC) Score, a Potential Prognostic Model for Long-Term Mortality of CAD Patients After PCI. *J Inflamm Res*, 2023. **16**: p. 333-341.
62. Lindholm, D., et al., Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **70**(7): p. 813-826.
63. Larsen, S.B., et al., Reduced Antiplatelet Effect of Aspirin Does Not Predict Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*, 2017. **6**(8).
64. Wang, X.F., et al., Value of GRACE and SYNTAX scores for predicting the prognosis of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *World J Clin Cases*, 2021. **9**(33): p. 10143-10150.
65. Thalib, L., et al., Validation of the 6-Month GRACE Score in Predicting 1-Year Mortality of Patients With Acute Coronary Syndrome Admitted to the Arabian Gulf Hospitals. *Angiology*, 2017. **68**(3): p. 251-256.
66. Kumar, D., et al., Prognostic value of GRACE score for in-hospital and 6 months outcomes after non-ST elevation acute coronary syndrome. *Egypt Heart J*, 2021. **73**(1): p. 22.
67. Mitarai, T., et al., A novel risk stratification system "Angiographic GRACE Score" for predicting in-hospital mortality of patients with acute myocardial infarction: Data from the K-ACTIVE Registry. *J Cardiol*, 2021. **77**(2): p. 179-185.
68. Ono, M., et al., External validation of the GRACE risk score 2.0 in the contemporary all-comers GLOBAL LEADERS trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021. **98**(4): p. E513-e522.
69. Huang, W., et al., Performance of the GRACE Risk Score 2.0 Simplified Algorithm for Predicting 1-Year Death After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome in a Contemporary Multiracial Cohort. *Am J Cardiol*, 2016. **118**(8): p. 1105-1110.
70. Hung, J., et al., Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2021. **42**(26): p. 2552-2561.
71. Yang, B., et al., The Value of Different Short-Term Risk Scoring Models in Predicting Long-Term Death of Acute Myocardial Infarction. *J Clin Med*, 2022. **11**(17).
72. Raposeiras-Roubín, S., et al., Risk Scores From PARIS Registry: Are They Useful in a Contemporary Cohort of ACS Patients? *J Am Coll Cardiol*, 2016. **68**(21): p. 2391-2392.
73. Baber, U. and R. Mehran, Reply: Risk Scores From PARIS Registry: Are They Useful in a Contemporary Cohort of ACS Patients? *J Am Coll Cardiol*, 2016. **68**(21): p. 2392-2393.

74. Song, L., et al., Validation of contemporary risk scores in predicting coronary thrombotic events and major bleeding in patients with acute coronary syndrome after drug-eluting stent implantations. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018. **91**(S1): p. 573-581.
75. Zhao, X.Y., et al., Validation of Predictive Value of Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimen in Stented Patients Thrombotic Risk Score in Chinese Population Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prospective Observational Study. *Chin Med J (Engl)*, 2018. **131**(22): p. 2699-2704.
76. Raposeiras-Roubín, S., et al., Usefulness of the PARIS Score to Evaluate the Ischemic-hemorrhagic Net Benefit With Ticagrelor and Prasugrel After an Acute Coronary Syndrome. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2019. **72**(3): p. 215-223.
77. Zhao, X., et al., Prognostic Value of the PARIS Thrombotic Risk Score for 2-Year Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019. **25**: p. 1076029619853638.
78. Abu-Assi, E., et al., Assessing the performance of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores for predicting one-year out-of-hospital bleeding in acute coronary syndrome patients. *EuroIntervention*, 2018. **13**(16): p. 1914-1922.
79. Ueda, P., et al., External Validation of the DAPT Score in a Nationwide Population. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **72**(10): p. 1069-1078.
80. Brener, S.J., et al., Prediction of Ischemic and Bleeding Events Using the Dual Antiplatelet Therapy Score in an Unrestricted Percutaneous Coronary Intervention Population. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018. **11**(10): p. e006853.
81. Harada, Y., et al., Validation of the DAPT score in patients randomized to 6 or 12 months clopidogrel after predominantly second-generation drug-eluting stents. *Thromb Haemost*, 2017. **117**(10): p. 1989-1999.
82. Piccolo, R., et al., Use of the Dual-Antiplatelet Therapy Score to Guide Treatment Duration After Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Intern Med*, 2017. **167**(1): p. 17-25.
83. Yoshikawa, Y., et al., Validating Utility of Dual Antiplatelet Therapy Score in a Large Pooled Cohort From 3 Japanese Percutaneous Coronary Intervention Studies. *Circulation*, 2018. **137**(6): p. 551-562.
84. Yeh, R.W. and N. Mihatov, The DAPT Score Uncouples Bleeding and Ischemic Risk...Again. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020. **13**(5): p. 647-650.
85. Levine, G.N., et al., 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary

- Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*, 2016. **134**(10): p. e123-e155.
86. Zhao, X., et al., The PRECISE-DAPT score and 5-year outcomes after percutaneous coronary intervention: a large-scale, real-world study from China. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2022. **8**(8): p. 812-820.
  87. Wester, A., et al., Validation of the 4-Item PRECISE-DAPT Score: A SWEDEHEART Study. *J Am Heart Assoc*, 2021. **10**(20): p. e020974.
  88. Gragnano, F., et al., PRECISE-DAPT score for bleeding risk prediction in patients on dual or single antiplatelet regimens: insights from the GLOBAL LEADERS and GLASSY. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022. **8**(1): p. 28-38.
  89. Selçuk, M., et al., The Association of a PRECISE-DAPT Score With No-Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*, 2022. **73**(1): p. 68-72.
  90. Costa, F., et al., A 4-item PRECISE-DAPT score for dual antiplatelet therapy duration decision-making. *Am Heart J*, 2020. **223**: p. 44-47.
  91. Virani, S.S., et al., 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2023. **82**(9): p. 833-955.
  92. Boudreau, R., et al., Outcomes in Patients Stratified by PRECISE-DAPT Versus DAPT Scores After Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Cardiol*, 2021. **161**: p. 19-25.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Dr. univ. Dominik Rath durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Anleitung von Prof. Dr. med. Dr. univ. Dominik Rath.

Der CALIBER Score, PREDICT STABLE Score, GRACE Score, Paris CTE und MB Score wurden durch Dr. med. Robin Wrazidlo berechnet.

Die Studienkohorte wurde auf Blutungsereignisse vor der Index PCI durch das Lesen der entsprechenden Arztbriefe von Dr. med. Robin Wrazidlow (20%), Doktorand, Franziska Arnold Medizinstudentin (34%) und mich (46%) untersucht.

Die Berechnung des PRECISE DAPT Scores erfolgte durch Franziska Arnold Medizinstudentin (ca. 20%) und mich (ca. 80%).

Die Follow-ups wurden ausschließlich durch mich durchgeführt. Dies schloss insgesamt 1565 Patienten ein. Für 993 Patienten konnte mittels SAP das Follow-up komplettiert werden. Anschließend musste für 572 Patienten ein Telefoninterview durchgeführt werden, dies war bei 252 Patienten erfolgreich. Für die verbleibenden 320 Patienten konnten in 94 Fällen Todesanzeigen gefunden werden.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Prof. Dr. med. Dr. univ. Dominik Rath durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung von Prof. Dr. med. Dr. univ. Dominik Rath verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

## 8 Veröffentlichungen

Teiler der Ergebnisse dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Artikel veröffentlicht:

Zdanyte M, Wrazidlo R. W, Kaltenbach S, Grogga-Bada P, Gawaz M, Geisler T, Rath D. Predicting 1-, 3- and 5-year outcomes in patients with coronary artery disease: A comparison of available risk assessment scores. *Atherosclerosis*, Volume 318, February 2021, Pages 1-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.007>

## **9 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. univ. Dominik Rath der es mir ermöglichte diese Promotion durchführen zu dürfen. Er stand jederzeit für Rückfragen zur Statistik, dem Layout und Inhalt dieser Dissertation zur Verfügung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Alexander Horn für das Korrekturlesen sowie die emotionale Unterstützung in allen Phasen dieser Promotion bedanken.

Zudem Danke ich meinen Eltern für den Rückhalt, ohne den die Umsetzung meiner beruflichen Ziele, nicht möglich gewesen wäre.