

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

**Prädiktion von thromboischämischen Ereignissen,  
Blutungen und Todesfällen mit Hilfe von Risikoscores; eine  
retrospektive, monozentrische Studie bei Patienten mit  
symptomatischer koronarer Herzkrankheit**

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

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

**vorgelegt von**

**Wrazidlo, Robin Wolfgang**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Geisler

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Balletshofer

Tag der Disputation: 02.03.2021

*Meiner Familie in tiefer Dankbarkeit gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Akronyme .....	3
Tabellen.....	5
Abbildungen .....	5
1. Einleitung.....	6
1.1. Risikoscores in der Kardiologie: Ein Überblick.....	6
1.2. Die koronare Herzkrankheit .....	7
1.2.1. Definition und epidemiologische Daten .....	7
1.2.2. Pathophysiologie und Risikofaktoren .....	8
1.2.3. Symptomatische koronare Herzkrankheit.....	10
1.2.3.1. Das chronische Koronarsyndrom .....	13
1.2.3.2. Das akute Koronarsyndrom.....	13
1.3. Die Risikoscores .....	14
1.3.1. PREDICT-STABLE .....	15
1.3.2. CALIBER .....	17
1.3.3. PARIS CTE und MB .....	20
1.3.4. DAPT .....	23
1.3.5. GRACE 2.0.....	26
1.3.6. Gesamtübersicht .....	30
1.4. Fragestellung .....	30
2. Material und Methoden .....	31
2.1. Material .....	31
2.1.1. Patientenkollektiv.....	31
2.1.2. Datenerhebung.....	33
2.1.3. Statistische Auswertung .....	34
2.2. Methoden .....	34
2.2.1. Arbeitsprotokoll.....	34
2.2.2. Berechnung der Risikoscores.....	35

2.2.3. Follow-up .....	49
2.2.4. Statistische Methoden .....	49
3. Ergebnisse .....	52
4. Diskussion .....	60
5. Zusammenfassung .....	74
6. Literaturverzeichnis.....	76
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	83
8. Veröffentlichungen.....	84
9. Anhang .....	85

## Abkürzungen und Akronyme

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACD	Tod unabhängig der Ursache
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
AT1-Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
AUC	Fläche unter der Kurve
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Unbeschichteter Metallstent
CABG	Koronararterien-Bypass
CAD	Koronare Herzkrankheit
CALIBER	Cardiovascular disease research using linked bespoke studies and electronic health records
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
CE	Primärer kombinierter Endpunkt
CHD	Koronare Herzkrankheit
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CTE	Koronarthrombotische Ereignisse
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie
DES	Medikamentenfreisetzender Stent
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
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
HEART	History, ECG, Age, Risk Factors and Troponin
HES	Hospital Episode Statistics
HPR	High on-treatment platelet reactivity

IAP	Instabile Angina pectoris
IBM	International Business Machines Corporation
IS	Ischämischer Schlaganfall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Lipoprotein niederer Dichte
LLC	Limited Liability Company
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse
MB	Schwere Blutung
MI	Myokardinfarkt
MINAP	Myocardial Ischaemia National Audit Project
MW	Mittelwert
NSTE-ACS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OAK	Orale Antikoagulantien
ONS	Office for National Statistics
oxLDL	Oxidiertes Lipoprotein niederer Dichte
PARIS	Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimen in Stented Patients
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PREDICT	Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent
PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster
Ref.	Referenzbereich
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR sys.	Systolischer Blutdruck
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TuePIC	Tuebingen Platelet Investigative Consortium
UKT	Universitätsklinikum Tübingen

## **Tabellen**

Tabelle 1: PREDICT-STABLE-Score: Punktevergabe .....	17
Tabelle 2: CALIBER-Risikorechner: Bedienungsoberfläche .....	19
Tabelle 3: PARIS-Score MB: Punktevergabe.....	22
Tabelle 4: PARIS-Score CTE: Punktevergabe .....	22
Tabelle 5: DAPT-Score: Punktevergabe .....	25
Tabelle 6: GRACE-Score: Punktevergabe .....	27
Tabelle 7: GRACE-Score 2.0: Bedienungsoberfläche .....	28
Tabelle 8: Gesamtübersicht der Risikoscores .....	30
Tabelle 9: Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten .....	32
Tabelle 10: Verteilung der Studienendpunkte .....	53
Tabelle 11: Prädiktive Leistungen der Risikoscores (geschlechtsunabhängige Analyse, N = 1416).....	54
Tabelle 12: Prädiktive Leistungen der Risikoscores bei Frauen (N = 407) .....	56
Tabelle 13: Prädiktive Leistungen der Risikoscores bei Männern (N = 1009) ..	57

## **Abbildungen**

Abbildung 1: Entstehung der Arteriosklerose in vereinfachter Form .....	10
Abbildung 2: Geschlechtsspezifische prozentuale Verteilung der Schmerzkategorien der Angina pectoris.....	12
Abbildung 3: Arbeitsprotokoll.....	34
Abbildung 4: DAPT-Score: Bedienungsoberfläche .....	39
Abbildung 5: CALIBER-Risikorechner: Bedienungsoberfläche .....	42
Abbildung 6: GRACE-Score 2.0: Eingabe der Patientenparameter .....	47
Abbildung 7: GRACE-Score 2.0: Ergebnisübersicht .....	48

## **1. Einleitung**

### **1.1. Risikoscores in der Kardiologie: Ein Überblick**

Im medizinischen Alltag dienen Risikoscores den Abschätzungen von Auftretswahrscheinlichkeiten, Verläufen, Prognosen oder Folgen bestimmter Erkrankungen oder Ereignisse. Für die Berechnung eines Risikos bedarf es je nach Risikoscore klinischer, apparativer, anamnestischer oder auch labormedizinischer Parameter. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher, speziell entwickelter Risikoscores, die anhand wissenschaftlicher Voruntersuchungen und Verlaufsbeobachtungen generiert wurden, um im individuellen Fall Aussagen über das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu treffen. So lassen sich unter einem ausgewählten Patientenkollektiv auch sogenannte Hochrisikopatienten bestimmen. Bezogen auf die kardiovaskuläre Primärprävention werden in Deutschland zur Früherkennung kardiovaskulärer Hochrisikopatienten Risikoscores wie der Framingham-Score, der PROCAM-Score, die SCORE-Deutschland-Tabellen und der HEART-Score bereits häufig angewendet (1, 2). In der Kardiologie liegt die besondere Bedeutung einer Risikostratifizierung in der Identifikation von Patienten, die von einer therapeutischen Maßnahme höchstwahrscheinlich profitieren (3). Insbesondere im Rahmen der koronaren Herzkrankheit (KHK) und deren Sekundärprävention sind zuverlässige Vorhersagen über das Outcome (beziehungsweise das Risiko für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse) wünschenswert, um für den Patienten eine individuell angepasste therapeutische Strategie planen zu können (4). In dieser Arbeit wurden verschiedene ausgewählte Risikoscores bei Patienten mit symptomatischer KHK berechnet. Nach einem anschließenden retrospektiven Follow-up über eingetretene unerwünschte Ereignisse (Myokardinfarkt, Tod, Blutung und ischämischer Schlaganfall) konnten statistisch die Scores mit den besten prädiktiven Leistungen innerhalb des Patientenkollektivs ermittelt werden. In der Einleitung werden zunächst das Krankheitsbild der KHK sowie die ausgewählten Risikoscores vorgestellt.

## **1.2. Die koronare Herzkrankheit**

### **1.2.1. Definition und epidemiologische Daten**

Die KHK ist eine chronische Erkrankung des Herzens, bei der arteriosklerotische Veränderungen an den Koronararterien vorliegen. Der arteriosklerotische Befall der Koronararterien kann sowohl isoliert als auch diffus auftreten und verläuft unterschiedlich schnell progredient (5). Die dadurch entstehenden Koronarstenosen können im Herzmuskel zu einer Diskrepanz zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot führen, was eine Mangeldurchblutung des Herzmuskelgewebes zur Folge hat (Myokardischämie). Eine solche Mangeldurchblutung erhöht signifikant die Morbidität und Mortalität. Veranschaulicht werden kann dies durch die Tatsache, dass eine Reduktion der koronararteriellen Blutzufuhr zum Myokardgewebe um 50 % oder mehr nicht mit dem Leben vereinbar ist (6). Die KHK kann sowohl asymptomatisch (stumm) als auch symptomatisch verlaufen (7). Nach den aktuellen Leitlinien wird sie in das chronische Koronarsyndrom (CCS) und das akute Koronarsyndrom (ACS) eingeteilt (8).

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind für etwa 50 % aller Todesfälle in der Bundesrepublik Deutschland und in anderen westlichen Industrienationen verantwortlich, wobei die KHK und ihre Folgeerkrankungen dabei den größten Anteil ausmachen (9). Die Häufigkeit der KHK steigt mit zunehmendem Alter an; im jüngeren Alter ist eine deutlich höhere KHK-Sterblichkeit bei Männern zu beobachten, wobei es in den höheren Altersgruppen zu einer Angleichung gegenüber den Frauen kommt (10). Die Lebenszeitprävalenz der KHK liegt im Alter von 40-79 Jahren bei insgesamt 9,3 %, darunter weisen Frauen mit 6,4 % eine niedrigere Prävalenz auf als Männer mit 12,3 % (11). Bezogen auf die 12-Monats-Prävalenz der KHK in Deutschland weisen Frauen deutlich höhere bildungsbezogene Unterschiede auf als Männer, hierbei leiden Frauen der unteren Bildungsgruppe deutlich häufiger an einer KHK (12).

### 1.2.2. Pathophysiologie und Risikofaktoren

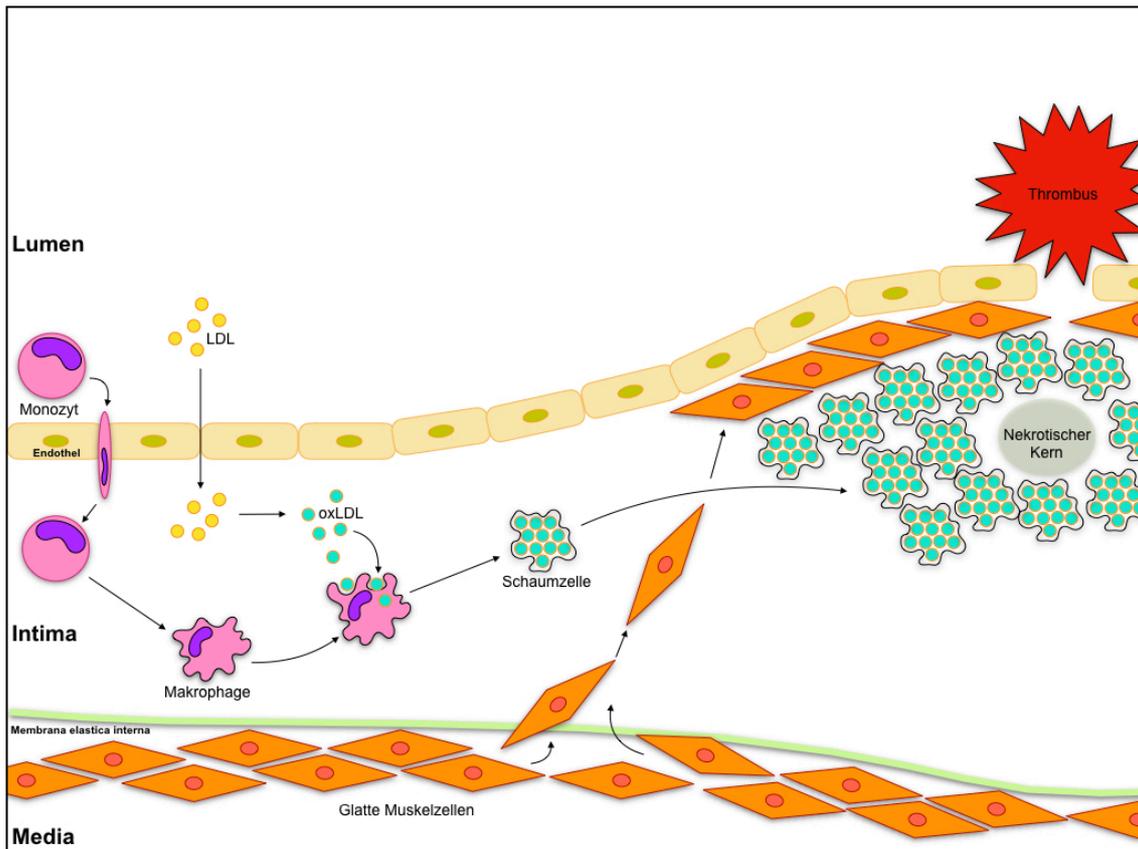
Die pathophysiologische Grundlage der KHK ist die Entstehung einer Arteriosklerose in den Koronararterien. Die Arteriosklerose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Gefäße, welche eine Verhärtung und Stenosierung des Gefäßlumens verursacht. Im klinischen Sprachgebrauch werden die Begriffe „Arteriosklerose“ und „Atherosklerose“ oft synonym verwendet (7). Bis heute gibt es verschiedene Erklärungsmodelle für die Ursachen der Entstehung der Arteriosklerose. Ursprünglich war die sogenannte „Response-to-injury-hypothese“ (dt. „Antwort-auf-Verletzung-Theorie“) nach Ross und Glomset eine gängige Theorie. Diese besagt, dass zu Beginn der Entstehung der Arteriosklerose eine initiale Schädigung des Gefäßendothels vorliegt, worauf als Antwort Entzündungs- und Proliferationsvorgänge an der Gefäßwand folgen (13-15). Inzwischen gibt es Nachweise, dass eine endotheliale Dysfunktion das Anfangsstadium der Arteriosklerose darstellt, deren Eigenschaft vor allem in einer herabgesetzten Fähigkeit der endothelvermittelten Vasodilatation liegt (16, 17).

Eine Dysfunktion des Gefäßendothels führt zu einer erhöhten Durchlässigkeit bezüglich Molekülen wie dem Lipoprotein niederer Dichte (LDL), welche dann das Endothel leichter passieren können und sich in der subendothelialen Intima ansammeln (18). Nach der dortigen Oxidation von LDL in oxLDL findet eine Rekrutierung und Migration von Monozyten in die Intima statt (19). Die Monozyten proliferieren und differenzieren anschließend zu Makrophagen, welche das oxLDL aufnehmen und in sogenannte Schaumzellen übergehen (19). Die Schaumzellen sammeln sich subendothelial in der Gefäßintima an und bilden mit dem sogenannten Fettstreifen („fatty streak“) die früheste sichtbare Läsion der Arteriosklerose (20). Durch fortgesetzte Proliferations- und Apoptosevorgänge von Schaumzellen entsteht ein nekrotischer Lipidkern in der Intima (19). Aus der Gefäßmedia wandern glatte Muskelzellen in die Intima ein und bilden dort eine kollagenreiche Matrix (18, 21). Somit entsteht eine Plaque mit einem lipidreichen, nekrotischen Kern und einer faserig aufgebauten Kappe,

welche direkt an das Endothel grenzt (22). Dabei unterscheidet man instabile (vulnerable) von stabilen Plaques: Instabile Plaques besitzen einen großen Lipidkern, eine dünne fibröse Deckplatte und enthalten eine ausgeprägte Entzündungsreaktion - diese Plaques bergen ein höheres Risiko für eine Plaqueruptur (23). Stabile Plaques dagegen haben einen kleinen Lipidkern, eine dicke fibröse Deckplatte und ein geringeres Risiko für eine Plaqueruptur (23). Das Vorhandensein von arteriosklerotischen Plaques in den Koronararterien und die dadurch hervorgerufene Lumenverengung definiert das Krankheitsbild der KHK. Im Fall einer Plaqueruptur kommen die Bestandteile der Plaques mit Blut in Kontakt, was über die Gerinnungskaskade zu einer Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung führt (19). Löst sich der Thrombus, kann er ein Gefäß vollständig verschließen und somit einen Myokardinfarkt (MI) verursachen. Die Arteriosklerose kann also durch die langsame Stenosierung des Gefäßes einerseits oder durch den schnellen thrombotischen Verschluss andererseits klinisch symptomatisch werden. Eine vereinfachte Darstellung des Entstehungsprozesses der Arteriosklerose ist in Abbildung 1 auf der folgenden Seite veranschaulicht worden.

Zu den klassischen Risikofaktoren, die mit einem gehäuften Auftreten arteriosklerotischer Erkrankungen assoziiert sind, gehören vor allem: Rauchen (24), Hypercholesterinämie (25), arterielle Hypertonie (26), Diabetes mellitus (27) und positive Familienanamnese (28).

Obwohl die Bedeutung der „traditionellen“ Risikofaktoren in epidemiologischen Studien belegt wird, zeigen andere Studien, dass bis zu 50 % der Patienten mit KHK keine der herkömmlichen Risikofaktoren aufweisen (29). Aus diesem Grund stehen neben den etablierten auch eine Reihe weiterer Risikofaktoren für die Entstehung der KHK zur Diskussion: Lipoprotein(a) (30), Hyperhomocysteinämie (31), C-reaktives Protein (32) und entzündlich-rheumatische Erkrankungen (33).



**Abbildung 1: Entstehung der Arteriosklerose in vereinfachter Form**

Zu sehen sind die Oxidation von LDL in oxLDL, die Migration von Monozyten in die Intima und deren Differenzierung zu Makrophagen, die Umwandlung von Makrophagen zu Schaumzellen, die Ansammlung von Schaumzellen mit Bildung eines nekrotischen Kerns, die Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima sowie eine Thrombusbildung im Falle einer Plaqueruptur. [LDL = Lipoprotein niederer Dichte; oxLDL = oxidiertes Lipoprotein niederer Dichte.] [Eigene Darstellung, inspiriert von und modifiziert nach: (34, 35).]

### 1.2.3. Symptomatische koronare Herzkrankheit

Das Kardinalsymptom der KHK als Ausdruck einer Insuffizienz der Koronararterien ist die Angina pectoris (AP, lat. „Brustenge“). Darunter versteht man einen meist retrosternal lokalisierten akuten Schmerz, der durch körperliche und seelische Belastungen ausgelöst werden und durch Ruhe oder nitrathaltige Medikation wieder nachlassen kann. Getriggert wird dieses Symptom zusätzlich durch Nahrungsaufnahme oder Kälte. Der Schmerz kann unterschiedliche Charakteristika annehmen: Patienten berichten von anfallsartigen Druck- und Engegefühl bis hin zu einem Brennen im Retrosternalbereich. Möglich ist auch ein Ausstrahlen der Schmerzen in den Rücken, den Oberbauch, den Hals, den

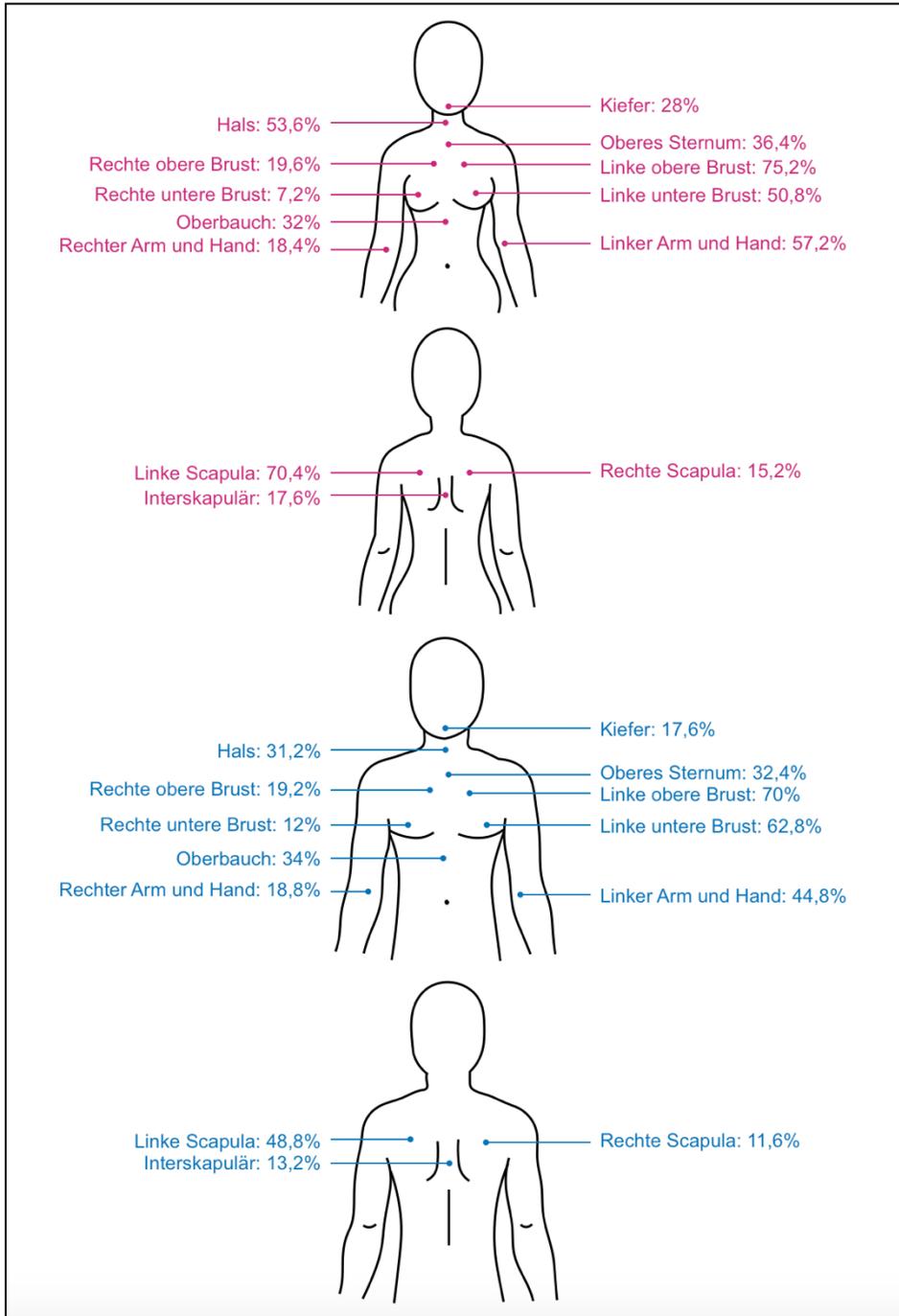
Unterkiefer, die linke Schulter oder beide Arme. Darüber hinaus kann bei der Koronarischämie auch nur ein unspezifisches Übelkeitsgefühl auftreten oder die Symptomatik gänzlich ausbleiben. Nach Schätzungen leiden in den meisten europäischen Ländern 20000 bis 40000 Personen pro 1 Million Einwohner an einer AP (36). Die AP wird von der Kanadischen Kardiologischen Gesellschaft in vier Schweregrade eingeteilt (37):

- Grad I: Eine AP besteht nur bei starker, schneller oder anhaltender körperlicher Anstrengung (keine Einschränkung der alltäglichen Aktivität).
- Grad II: Eine AP besteht bereits bei moderater körperlicher Belastung (leichte Einschränkung der alltäglichen Aktivität).
- Grad III: Eine AP tritt schon bei leichter körperlicher Aktivität auf (deutliche Einschränkung der alltäglichen Aktivität).
- Grad IV: Eine AP besteht bereits in Ruhe oder bei jeglichen körperlichen Aktivitäten.

Differentialdiagnostisch kommen bei akuten Brustschmerzen auch weitere potentiell lebensbedrohliche Ereignisse wie der Spannungspneumothorax, die Lungenembolie, die Aortendissektion und das Boerhaave-Syndrom in Frage. Zusammen mit dem ACS bezeichnet man diese fünf Ursachen des Thoraxschmerzes auch als „The big five“.

Neben der AP als Leitsymptom der KHK wird in den aktuellen ESC-Leitlinien zudem auch die Dyspnoe als relevantes Symptom berücksichtigt (8).

In einer Studie wurde die geschlechtsspezifische prozentuale Verteilung der Schmerzlokalisationen der AP untersucht und ermittelt (38). Die Ergebnisse der Studie sind für diese Arbeit in den nachfolgenden Figuren (Abbildung 2) visuell veranschaulicht worden.



**Abbildung 2: Geschlechtsspezifische prozentuale Verteilung der Schmerzlokalisationen der Angina pectoris**

Die Häufigkeiten der Schmerzlokalisationen der Angina pectoris sind bei der Frau (obere 2 Figuren) anders verteilt als beim Mann (untere 2 Figuren). [Eigene Darstellung der Ergebnisse nach: (38).]

### **1.2.3.1. Das chronische Koronarsyndrom**

In den aktuellen ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2019 werden mit einer neu eingeführten Terminologie die klinischen Präsentationen der KHK in das chronische Koronarsyndrom (CCS) und das akute Koronarsyndrom (ACS) eingeteilt. Im Rahmen des CCS werden folgende 6 klinische Szenarien bei Patienten am häufigsten beobachtet und demnach als solches klassifiziert (8):

- I. Verdacht auf eine KHK mit „stabilen“ anginösen Symptomen und/ oder Dyspnoe.
- II. Verdacht auf eine KHK bei neu aufgetretener Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion.
- III. Asymptomatische und symptomatische Patienten mit stabilisierten Symptomen < 1 Jahr nach einem ACS oder Patienten mit kürzlich erfolgter Revaskularisierung.
- IV. Asymptomatische und symptomatische Patienten > 1 Jahr nach Erstdiagnose einer KHK oder einer Revaskularisierung.
- V. Angina pectoris und Verdacht auf eine vasospastische oder mikrovaskuläre Erkrankung.
- VI. Asymptomatische Patienten, bei denen per Screening eine KHK diagnostiziert wird.

Die Entwicklung eines ACS kann jedes dieser klinischen Szenarien akut destabilisieren (8).

### **1.2.3.2. Das akute Koronarsyndrom**

Tritt eine AP in Ruhe auf oder besteht sie länger als 20 Minuten, spricht man von einem ACS. Das ACS umfasst die IAP, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und den ST-Hebungsinfarkt (STEMI). Zur Diagnostik dienen vor allem das 12-Kanal-EKG, die kardiale Biomarkerbestimmung (vorzugsweise kardiales Troponin) sowie die Koronarangiographie.

Durch Ausschluss persistierender ST-Streckenhebungen im EKG kann ein NSTEMI-ACS - ein ACS ohne ST-Streckenhebung, also eine IAP oder ein NSTEMI - vermutet werden. Mittels kardialer Biomarker kann nun eine IAP von einem NSTEMI differenziert werden: Patienten ohne erhöhte Biomarkerwerte werden definitionsgemäß mit einer IAP diagnostiziert (39). Jede erstmalig (de novo) auftretende, jede Destabilisierung einer vormals „stabilen“ sowie jede Postinfarkt-AP wird ebenfalls als IAP eingestuft. In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird besonders bei Patienten mit vermutetem NSTEMI-ACS zur Entscheidungshilfe für weitere diagnostische und therapeutische Schritte die Risikostratifizierung mithilfe des Risikoscores GRACE bzw. GRACE 2.0 empfohlen (40).

Der STEMI und NSTEMI fallen unter die Definition des MI. Ein MI ist durch den Untergang von Herzmuskelzellen in Kombination mit klinischen Symptomen der akuten Koronarschämie definiert (39). Diagnostisch muss neben einem Anstieg und/oder Abfall eines kardialen Biomarkers mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Ischämiesymptomatik, EKG-Abweichungen (wie beispielsweise ST-T-Veränderungen, Linksschenkelblock oder pathologische Q-Zacken), bildgebende Beweise für den Verlust lebensfähigen Myokards oder Wandbewegungsstörungen sowie ein angiographischer Nachweis eines intrakoronaren Thrombus (39). Laut statistischem Bundesamt war der akute MI in Deutschland im Jahr 2015 nach der chronischen ischämischen Herzkrankheit die zweithäufigste Todesursache (41).

### **1.3. Die Risikoscores**

Im Folgenden werden die für diese Arbeit ausgewählten Risikoscores erläutert. Patienten, welche in den Publikationen der Risikoscores nach der alten Nomenklatur mit „stabiler“ KHK oder mit „stabiler“ AP-Symptomatik (AP bei körperlicher Belastung, die nach Beendigung der Belastung oder durch Einnahme von Nitraten wieder abklingt) beschrieben wurden, sind der aktuellen Definition zufolge dem CCS zuzuordnen und werden folglich durchgehend als Patienten mit einem CCS bezeichnet (8).

### 1.3.1. PREDICT-STABLE

Die anschließenden Erläuterungen zur Studie, Entwicklung und Anwendung des PREDICT-STABLE-Scores wurden aus folgender Publikation herausgearbeitet: „Evaluation of clinical risk factors to predict high on-treatment platelet reactivity and outcome in patients with stable coronary artery disease (PREDICT-STABLE)“ (42).

Die Variabilität der individuellen Reaktionen auf eine Thrombozytenaggregationshemmung ist ein schwieriges klinisches Problem. Laut aktueller Datenlage werden etwa 40 % der Patienten (in Abhängigkeit von Definition und Plättchenaggregationstest) als niedrig ansprechend auf Clopidogrel angesehen (43, 44). Der PREDICT-STABLE-Score wurde entwickelt, um bei Patienten mit einem CCS, welche sich einer elektiven perkutanen Koronarintervention (PCI) unter antithrombozytärer Therapie unterziehen, das Risiko für eine hohe Thrombozytenreaktivität unter Behandlung („high on-treatment platelet reactivity“, HPR) vorherzusagen. Ein hohes Score-Ergebnis (eine hohe Thrombozytenreaktivität) geht signifikant mit einem erhöhten Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) innerhalb der nächsten 12 Monate einher. Demnach lassen sich durch Anwendung des Scores Hochrisikopatienten mit einem CCS ermitteln, die von einer intensiveren antithrombozytären Therapie profitieren könnten.

In die Analyse mit einbezogen wurden 739 Patienten mit einem CCS, welche zwischen März 2005 und Mai 2008 in die Klinik für Kardiologie des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) aufgenommen wurden. Die Einschlusskriterien der Population waren ein Alter über 18 Jahre, eine geplante Koronarintervention sowie die Zustimmung an der Studienteilnahme. Die Patienten unterzogen sich unter Behandlung mit Aspirin und Clopidogrel einer elektiven PCI. Die anschließende Thrombozytenfunktionsanalyse wurde mittels Lichttransmissionsaggregometrie im Median von 24 Stunden nach der Gabe einer Clopidogrel-Initialdosis von 600 mg durchgeführt. Hierbei wurde die Reaktivität der Thrombozyten auf die Behandlung bestimmt. HPR wurde als das

höchste Quartil der gemessenen Thrombozytenreaktivität in der untersuchten Population definiert (45-48). Eine unabhängige Population von 591 Patienten diente als Validierungskohorte, hierbei wurde die Thrombozytenfunktion mittels Mehrfach-Elektroden Plättchen-Aggregometrie analysiert. Zuvor konnte eine gute Korrelation zwischen beiden Methoden nachgewiesen werden (49).

Der Grad der Thrombozytenaggregation durch die Behandlung wurde durch verschiedene klinische Risikofaktoren beeinflusst. Unter Durchführung einer multivariaten Regressionsanalyse wurden das Alter, Diabetes mellitus, ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI), die Nierenfunktion sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als unabhängige Prädiktoren für HPR identifiziert und gewichtet. Anschließend wurde entsprechend der Effektgröße (Odds Ratio) der klinischen Prädiktoren für HPR der PREDICT-STABLE-Score erstellt. Der Score umfasst eine Punktzahl im Bereich von 0-9. Bei dem Vorhandensein zutreffender Variablen kann so für jeden Patienten durch Addition der den Variablen zugeordneten Punkten ein individuelles Risiko für HPR sowie für das Eintreten von MACE innerhalb der nächsten 12 Monate berechnet werden

Ein Follow-up wurde per Telefon-Interview bei 686 Patienten (93 %) nach 12 Monaten durchgeführt und die Inzidenz von MACE einschließlich Tod, MI und ischämischem Schlaganfall (IS) abgefragt. Ein akuter MI wurde unter Berücksichtigung der kardialen Biomarker (kardiales Troponin) zusammen mit mindestens einem der folgenden Auffälligkeiten definiert: Ischämiesymptomatik, typische EKG-Veränderungen, bildgebende Beweise für den Verlust lebensfähigen Myokards oder Wandbewegungsstörungen sowie ein angiographischer Nachweis eines intrakoronaren Thrombus (39). MACE traten bei 42 Patienten (5,7 %) auf, wobei Patienten mit einem höheren PREDICT-STABLE-Score von 7-9 eine dreimal so hohe Wahrscheinlichkeit für ein MACE hatten als Patienten mit einem Score von 0-3. Die eingetretenen MACE innerhalb eines Jahres in Zusammenhang mit den berechneten Score-Werten waren folgendermaßen verteilt: 3,4 % unter den Patienten mit einem Score von 0-3, 6,3 % unter den Patienten mit einem Score von 4-6 und 10,3 % unter den Patienten mit einem Score von 7-9. Für den Vergleich von MACE zwischen

verschiedenen Score-Ebenen wurden Kaplan-Meier-Kurven konstruiert und Log-Rank-Tests durchgeführt.

In der Veröffentlichung steht eine entsprechende Tabelle zur Berechnung des PREDICT-STABLE-Scores zur Verfügung (sinngemäß in Tabelle 1 dargestellt).

**Tabelle 1: PREDICT-STABLE-Score: Punktevergabe**

Jedem prädiktiven Faktor ist eine Punktzahl zugeordnet. Durch Addition der zutreffenden Punktzahlen kann der PREDICT-STABLE-Score berechnet werden. [BMI = Body-Mass-Index; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.] [Modifiziert nach: (42).]

Variablen	PREDICT-STABLE Punkte
Alter (> 63 Jahre)	3
Diabetes mellitus	2
Adipositas (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	2
Reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfunktion (LVEF < 55 %)	1
Reduzierte Nierenfunktion (Serumkreatinin > 1,1 g/dl)	1

**1.3.2. CALIBER**

Die Hintergründe der Prognosemodelle, welche anhand von Ergebnissen aus der CALIBER („CARDiovascular disease research using LInked Bespoke studies and Electronic health Records“)-Studie entwickelt wurden, sind in folgendem Artikel veröffentlicht: „Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients“ (50). Die nachfolgenden Erläuterungen und Quellenangaben wurden aus dem Artikel zusammengefasst und dienen der Vorstellung des im Internet verfügbaren CALIBER-Risikorechners ([www.caliberresearch.org/model](http://www.caliberresearch.org/model), zuletzt aufgerufen im Dezember 2019).

Im Rahmen der CALIBER-Studie werden validierte Prognosemodelle präsentiert, welche für Patienten mit einem CCS das Risiko der Gesamtmortalität sowie koronarer Endpunkte wie dem nicht-tödlichen MI oder koronarbedingter Todesfälle bei CCS abschätzt. Die Verwendung dieser Modelle in der klinischen Praxis kann zur Identifizierung von Hochrisikopatienten und damit zur Unterstützung einer medizinischen Entscheidungsfindung bei CCS-Patienten hilfreich sein. Die Risikostratifizierung erlaubt so beispielsweise die Einordnung in hohe ( $\geq 15\%$ ), mittlere (5-14 %) und niedrige ( $< 5\%$ ) 5-Jahres-Mortalitätsrisikogruppen.

In der CALIBER-Studie wurden populationsbezogene Daten der Primärversorgung aus dem CPRD (Clinical Practice Research Datalink)-Archiv mit drei weiteren Quellen elektronischer Patientenakten verknüpft: MINAP (Myocardial Ischaemia National Audit Project registry), HES (Hospital Episodes Statistics) und ONS (Office for National Statistics) (51). So konnten die Daten von insgesamt 102.023 Patienten mit einem CCS analysiert werden, um geeignete Prädiktoren zu ermitteln und Prognosemodelle zu generieren. Patienten, die bereits in der Vergangenheit ein ACS erlitten, wurden als stabil definiert, wenn bei Studieneintritt bereits mehr als 6 Monate nach dem ACS-Ereignis vergangen waren. Unter den 102.023 Patienten, die als Betroffene eines CCS in die Analyse eingeschlossen wurden, hatten 44,7 % eine „stabile“ AP-Symptomatik und 21,5 % eine andere Manifestation bei Aufnahmezeitpunkt. Hinzu kamen die Patienten, die 6 Monate zuvor ein ACS-Ereignis erlitten und zum Aufnahmezeitpunkt ebenfalls als Patienten mit einem CCS galten (13 % erlitten eine IAP, 4,7 % einen STEMI, 6,7 % einen NSTEMI und 9,4 % einen nicht klassifizierten MI). In einem Follow-up von durchschnittlich 4,4 Jahren betrug die Anzahl der Gesamttodesfälle 20.817. Die niedrigste 5-Jahres-Mortalität zeigte sich bei den Patienten mit „stabiler“ AP-Symptomatik und den stabilisierten Patienten mit STEMI in der Anamnese. Die höchste 5-Jahres-Mortalität dagegen war bei den stabilen Patienten 6 Monate nach einem NSTEMI zu finden. Die geeigneten klinischen Prädiktoren waren: Alter, Geschlecht, soziale Deprivation, KHK-Subtyp, kürzliche Revaskularisationen wie eine PCI oder ein Koronararterien-Bypass (CABG) in den letzten 6 Monaten, frühere/wiederkehrende MI, Verwendung langwirksamer Nitrate, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes, Bluthochdruck, Rauchen, Gesamt- und HDL-Cholesterin), Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Vorhofflimmern, Schlaganfall, chronische Nierenerkrankung, COPD, Krebserkrankung, chronische Lebererkrankung, Depressionen, Angststörungen, Herzfrequenz, Kreatinin, Leukozytenzahl und Hämoglobin.

Auf der Internetseite [www.caliberresearch.org/model](http://www.caliberresearch.org/model) (zuletzt aufgerufen im Dezember 2019) ist ein Risikorechner verfügbar (siehe Tabelle 2), mit dem sich für Patienten mit einem CCS das Risiko der 5-Jahres-Mortalität („Five year risk of death“) in Prozent ausrechnen lässt.

## Tabelle 2: CALIBER-Risikorechner: Bedienungsoberfläche

Prädiktoren mit einem vorstehenden Kreissymbol „○“ können nur einmal in der entsprechenden Zelle markiert werden. Das Kästchensymbol „□“ kann zusätzlich zu „○“ sowie mehrmals in dem entsprechenden Tabellenabschnitt markiert werden. Bei den kursiv geschriebenen Prädiktoren müssen entsprechende Zahlen online in die vorhandenen Textfelder eingetippt werden. Mit der Schaltfläche „Submit“ wird anschließend das 5-Jahres-Sterberisiko berechnet und als Prozentwert mit Kommastellen angezeigt. Im online verfügbaren Zusatzmaterial zur Studie sind unter anderem Tabellen bereitgestellt, mit deren Vorlage sich die entsprechenden Risiken auch offline ohne Rechner selbstständig abschätzen lassen („Scoring tables to assess 5-year risk of death or MI/CHD death in stable CAD patients.“, runterzuladen unter <https://academic.oup.com/eurheartj/article/35/13/844/633759#supplementary-data>, zuletzt aufgerufen im Dezember 2019).

[KHK/CAD/CHD = Koronare Herzkrankheit; SAP = Stabile Angina pectoris; IAP = Instabile Angina pectoris; STEMI = ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt; PCI = Perkutane Koronarintervention; CABG = Koronararterien-Bypass; Ref. = Referenzbereich; HDL = Lipoprotein hoher Dichte; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD = Chronisch obstruktive Lungenkrankheit.] [Modifiziert nach: [www.caliberresearch.org/model](http://www.caliberresearch.org/model), zuletzt aufgerufen im Dezember 2019.]

<b>Demographie</b>	○ Weiblich ○ Männlich □ Gehört zum am stärksten sozial benachteiligten Quintil
<b>Alter</b>	<i>Alter in Jahren</i>
<b>KHK und Schweregrad</b>	○ SAP ○ IAP ○ STEMI ○ NSTEMI ○ Keine □ Vorherige oder wiederkehrende Herzinfarkte □ Häufige Angina pectoris, die langwirksame Nitrate erfordert
<b>Intervention (letzte 6 Monate)</b>	○ PCI ○ CABG ○ Keine
<b>Rauchen</b>	○ Noch nie ○ Ex ○ Aktuell
<b>Andere Risikofaktoren</b>	□ Bluthochdruck oder unter blutdrucksenkender Medikation □ Diabetes <i>Gesamtcholesterin in mmol/l (Ref. 3,5-5 mmol/l)</i> <i>HDL in mmol/l (Ref. 1-2,2 mmol/l)</i>
<b>Kardiovaskuläre Komorbiditäten</b>	□ Herzinsuffizienz □ pAVK □ Vorhofflimmern □ Schlaganfall
<b>Nebenerkrankungen</b>	□ Chronische Nierenerkrankung □ COPD □ Krebserkrankung □ Chronische Lebererkrankung
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	□ Depression □ Angststörung
<b>Biomarker</b>	<i>Herzfrequenz in Schläge/min (Ref. 60-100/min)</i> <i>Kreatinin in µmol/l (Ref. 53-115 µmol/l)</i> <i>Leukozytenzahl in x 10<sup>9</sup>/l (Ref. 3,5-11 x 10<sup>9</sup>/l)</i> <i>Hämoglobin in g/dl (Ref. ♂ 13,5-18 g/dl, ♀ 11,5-16 g/dl)</i>

### 1.3.3. PARIS CTE und MB

Im folgenden Kapitel werden die Grundlagen der beiden Risikoscores, welche im Rahmen der PARIS (Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimen in Stented Patients)-Studie entwickelt wurden, erklärt. Ferner wird dargestellt, wie sich das Risiko für geeignete Patienten errechnen lässt. Die Informationen der nachfolgenden Erläuterungen zu den beiden Risikoscores wurden aus der entsprechenden Veröffentlichung herangezogen: „Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS“ (52).

Im Rahmen der PARIS-Studie wurden zwei separate ganzzahlige Risikoscores entwickelt, die nach einer PCI mit Einsatz von medikamentenfreisetzenden Stents (DES) und anschließender Behandlung mit einer dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) das längerfristige Risiko für das Auftreten koronarthrombotischer Ereignisse (CTE) einerseits und schwerer Blutungen (MB) andererseits vorhersagen. Anhand der Risikobestimmung von sowohl thrombotischen- als auch Blutungsereignissen können durch Anwendung beider Skalen im Einklang Patienten identifiziert werden, die von einer verlängerten DAPT über ein Jahr hinaus den größten Nutzen ziehen.

In einer zuvor durchgeführten prospektiven Studie wurden über 5.000 Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum vom 1. Juli 2009 bis 2. Dezember 2010 in Europa und in den USA behandelt wurden (53). Miteinbezogen wurden Patienten, welche sich einer PCI mit DES-Implantation an mindestens einer Koronararterie unterzogen und anschließend eine DAPT erhielten. Das Follow-up (bezüglich Ischämien oder Blutungen) wurde telefonisch nach 30 Tagen, 6 Monaten, 12 Monaten und 24 Monaten durchgeführt. Aus dieser Studie wurden nun die Daten von 4.190 Patienten ausgewertet. In einem Zeitraum von 2 Jahren nach Studieneinschluss ereigneten sich bei 151 Patienten CTE, darunter 45 Stentthrombosen und 106 spontane MI, 133 Patienten erlitten eine MB.

Die CTE wurden definiert als stentbezogene Komplikationen (sichere und vermutliche Stentthrombosen) und nicht-stentbezogene koronarthrombotische Komplikationen wie der spontane MI. Eine Stentthrombose wurde gemäß der „Academic Research Consortium Criteria for Stent Thrombosis“ definiert (54). Ein spontaner Myokardinfarkt wurde auf der Grundlage von klinischen Auffälligkeiten und EKG-Veränderungen vereinbar mit einer Myokardischämie im Zusammenhang mit über der Norm liegenden kardialen Biomarkern und in Übereinstimmung mit der üblichen Definition als solcher festgelegt (39). Eine schwere Blutung wurde mit einer Blutung Typ 3 oder 5 nach dem „Bleeding Academic Research Consortium“ definiert (55).

Durch statistische Auswertungs- und Validierungsprozesse wurden für die Endpunkte CTE und MB anschließend die entscheidenden Risikoparameter analysiert, welchen ganzzahlige Risikokennzahlen zugeordnet wurden. So kann für Patienten nach einer stattgehabten PCI mit Erhalt von mindestens einem DES und anschließender DAPT durch Addition der einzelnen Punkte das individuelle Risiko für ein CTE oder ein MB innerhalb der nächsten 2 Jahre als ganze Zahl bestimmt werden. Zusätzlich konnten bestimmte Ergebnisbereiche für jeden der beiden ganzzahligen Risikoscores noch in hohes, mittleres und niedriges Risiko unterteilt werden (Risikogruppen für MB: Niedrig 0-3, mittel 4-7 und hoch  $\geq 8$ . Risikogruppen für CTE: Niedrig 0-2, mittel 3-4 und hoch  $\geq 5$ ).

Die Tabellen 3 und 4 auf der folgenden Seite zeigen die jeweiligen Punktevergaben der Risikoscores PARIS MB und CTE.

### Tabelle 3: PARIS-Score MB: Punktevergabe

Jedem prädiktiven Faktor ist eine Punktzahl zugeordnet. Durch Addition der zutreffenden Punktzahlen kann der PARIS-Score MB berechnet werden. [BMI = Body-Mass-Index; Hb = Hämoglobin.] [Modifiziert nach: (52).]

Parameter	PARIS-Score MB: Punkte
Alter (Jahre)	
< 50	0
50-59	1
60-69	2
70-79	3
≥ 80	4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
< 25	2
25-34,9	0
≥ 35	2
Derzeitiges Rauchen	
Ja	2
Nein	0
Anämie (Hb ♂ < 12 g/dl, Hb ♀ < 11 g/dl)	
Ja	3
Nein	0
Kreatinin-Clearance < 60 ml/min	
Ja	2
Nein	0
Triple-Therapie bei Entlassung	
Ja	2
Nein	0

### Tabelle 4: PARIS-Score CTE: Punktevergabe

Jedem prädiktiven Faktor ist eine Punktzahl zugeordnet. Durch Addition der zutreffenden Punktzahlen kann der PARIS-Score CTE berechnet werden. [PCI = Perkutane Koronarintervention; CABG = Koronararterien-Bypass.] [Modifiziert nach: (52).]

Parameter	PARIS-Score CTE: Punkte
Diabetes mellitus	
Nein	0
Nicht insulinpflichtig	1
Insulinpflichtig	3
Akutes Koronarsyndrom	
Nein	0
Ja, Troponin-negativ	1
Ja, Troponin-positiv	2
Derzeitiges Rauchen	
Ja	1
Nein	0
Kreatinin-Clearance < 60 ml/min	
Ja	2
Nein	0
Vorherige PCI	
Ja	2
Nein	0
Vorherige CABG	
Ja	2
Nein	0

#### 1.3.4. DAPT

Die folgenden Informationen über die DAPT (Dual Antiplatelet Therapy)-Studie und dem daraus entwickelten DAPT-Risikoscore sind aus der Veröffentlichung „Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention“ (56) sowie aus den offiziellen Beschreibungen des Studiendesigns (57) zusammengefasst.

Gegenstand der DAPT-Studie war die Debatte über eine angemessene Dauer der DAPT mit Aspirin und einem Thienopyridin (P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Antagonist) wie Clopidogrel oder Prasugrel nach erfolgter PCI mit Stenteinlage. Eingeschlossen wurden Patienten, welche eine KHK als Grunderkrankung hatten und sich einer PCI mit Stentimplantation entweder in den Koronararterien oder in Bypass-Transplantaten unterzogen. Dabei wurden sowohl DES als auch unbeschichtete Metallstents (BMS) verwendet. Allen Teilnehmern wurde anschließend 12 Monate lang Clopidogrel oder Prasugrel in Kombination mit Aspirin verabreicht. Nach den 12 Monaten wurden geeignete Studienteilnehmer ohne Ischämieereignisse oder Blutungen während der bisherigen Therapie randomisiert in zwei Versuchsgruppen (Medikamenten- und Placebogruppe) eingeteilt: Für weitere 18 Monate nahm die Medikamentengruppe weiterhin das entsprechende Thienopyridin zusammen mit Aspirin und die Vergleichsgruppe ein Placebo in Kombination mit Aspirin ein. So erhielt man zwei Studienarme, welche eine DAPT mit der Dauer von 12 sowie 30 Monaten durchliefen. Wie sich herausstellte, verringerte die Fortsetzung der Therapie über 1 Jahr hinaus das Risiko für Stentthrombosen und Myokardinfarkte, das Blutungsrisiko wurde dadurch jedoch erhöht (58, 59).

Das Ziel dieser Sekundäranalyse der DAPT-Studie war die Entwicklung eines klinischen Entscheidungsinstrumentes (Risikoscores), mit dessen Hilfe man Patienten identifizieren kann, bei denen nach erfolgter PCI mit Stentimplantation ein individueller Nutzen (reduziertes Ischämierisiko) oder Schaden (erhöhte Blutungsgefahr) bei fortlaufender Thienopyridin-Gabe über 1 Jahr hinaus

abgeschätzt werden kann. Der dafür entwickelte DAPT-Score kann so als Entscheidungshilfe für eine individuelle Therapiedauer bzw. Therapieverlängerung genutzt werden. Optimalerweise profitieren Patienten, welche ein hohes Ischämierisiko bei gleichzeitig niedrigem Blutungsrisiko haben, von einer verlängerten antithrombozytären Therapie am meisten.

In der DAPT-Studie wurden die Daten von 11.648 Patienten, welche aus 11 Ländern im Zeitraum von August 2009 bis Mai 2014 an der Studie teilnahmen, analysiert. Insgesamt traten bei 348 Patienten (3,0 %) ischämische Ereignisse und bei 215 Patienten (1,8 %) Blutungen auf. Für das Ischämie- und Blutungsrisiko wurden zwei Endpunkte festgelegt: Der ischämische Endpunkt bestand aus einer Zusammensetzung von Myokardinfarkt und definitiver oder wahrscheinlicher Stentthrombose und folgte den gängigen Definitionen des Academic Research Consortiums (54). Der primäre Endpunkt für Blutungen orientierte sich an den GUSTO-Kriterien für moderate oder schwere Blutungen (60). Insgesamt wurden 37 Variablen identifiziert, die möglicherweise mit ischämischen- oder Blutungsereignissen im Zusammenhang stehen. Anschließend wurden zwei Prädiktionsmodelle entworfen: einerseits für das Risiko für ischämische Ereignisse, andererseits für das Risiko für moderate bis schwere Blutungen. Es wurde daraufhin ein lineares Regressionsmodell unter Verwendung aller Variablen erstellt, welches die Nutzen-Risiko-Differenz zwischen der Reduktion ischämischer Ereignisse und der Zunahme von Blutungsereignissen unter Fortsetzung einer Thienopyridin-Therapie liefert. Den Variablen, die statistisch am stärksten zur Nutzen-Risiko-Differenz beitrugen und selektiv entweder für Ischämieereignisse oder Blutungen Prädiktoren waren, wurden ganzzahlige Werte zugeteilt (von -2 bis 2). Darunter waren das Alter, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, MI bei Vorstellung, vorherige PCI oder vorheriger MI, Paclitaxel-freisetzender Stent, Stentdurchmesser von < 3 mm, kongestive Herzinsuffizienz oder eine LVEF < 30 % sowie eine Stenteinlage in den Venenbypass. Somit konnte ein vereinfachter Risikoscore erstellt werden. Der DAPT-Score liefert Ergebnisse im Bereich von -2 bis 10 Punkten (siehe Tabelle 5).

### Tabelle 5: DAPT-Score: Punktevergabe

Jedem prädiktiven Faktor ist eine Punktzahl zugeordnet. Durch Addition der zutreffenden Punktzahlen kann der DAPT-Score berechnet werden. [MI = Myokardinfarkt; PCI = Perkutane Koronarintervention; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.] [Modifiziert nach: (56).]

Variablen	DAPT-Score Punkte
Alter (Jahre)	
≥ 75	-2
65-74	-1
< 65	0
Rauchen	1
Diabetes mellitus	1
MI bei Aufnahme	1
Vorherige PCI oder MI	1
Paclitaxel-freisetzender Stent	1
Stentdurchmesser < 3 mm	1
Kongestive Herzinsuffizienz oder LVEF < 30 %	2
Venenbypass-Stent	2

Die Studienteilnehmer mit einem DAPT-Score von  $\geq 2$  („high score group“) hatten bei einer fortgesetzten DAPT eine absolute Risikoreduktion bezüglich ischämischer Ereignisse, die 8,2-mal größer war als die absolute Risikoerhöhung bei Blutungsereignissen. Umgekehrt dazu war bei Patienten mit einem DAPT-Score  $< 2$  („low score group“) die absolute Risikoerhöhung bezüglich Blutungsereignisse 2,4-mal größer als die absolute Risikoreduktion für ischämische Ereignisse. Demnach kann ab einem DAPT-Score  $\geq 2$  eine Verlängerung der DAPT aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses empfohlen werden.

### 1.3.5. GRACE 2.0

In diesem Kapitel wird der GRACE-Risikoscore vorgestellt, welcher auf Basis von Ergebnissen aus der GRACE (the Global Registry of Acute Coronary Events)-Studie (61, 62) entwickelt wurde. Der GRACE-Score dient der Management-Entscheidung sowie der Risikoabschätzung bei Patienten mit einem ACS und wird in den ESC-Leitlinien zur Entscheidungshilfe bei einem NSTEMI-ACS empfohlen (40).

Die GRACE-Studie war eine multinationale Beobachtungsstudie, in welcher insgesamt 102.341 ACS-Patienten (aus 247 Krankenhäusern in 30 verschiedenen Ländern) teilnahmen, deren Charakteristika und Behandlungsergebnisse im Krankenhaus und im längerfristigen Verlauf dokumentiert sowie Möglichkeiten zur verbesserten Versorgung des ACS gefunden wurden (62). Die Beobachtungen wurden im Zeitraum zwischen 1999 und 2009 durchgeführt (62). Im Jahr 2003 wurde ein erster Risikoscore entwickelt, welcher anhand von 8 Variablen die Krankenhaus-Mortalität von ACS Patienten vorhersagt (63). Die Punktevergabe für diesen numerischen Risikoscore ist beispielhaft in Tabelle 6 dargestellt. 2004 kam ein weiteres Vorhersagemodell hinzu, mit dem sich anhand von 9 Variablen die 6-Monats-Mortalität von Patienten mit einem ACS errechnen lässt (64). Im Jahr 2006 erschien ein Vorhersagemodell zum gemeinsamen Endpunkt von Tod und MI innerhalb von 6 Monaten nach einem ACS (65).

Ein elektronischer Risikorechner der Version GRACE-Score 1.0 ist unter [http://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs\\_risk/acs\\_risk\\_content.html](http://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html) (zuletzt aufgerufen im Dezember 2019) verfügbar und beinhaltet die Risikovorhersagen von Tod sowie des Endpunktes aus Tod und MI im Zeitraum von der Krankenhausaufnahme bis zur Krankenhausentlassung (= Krankenhausmortalität), der Krankenhausaufnahme bis 6 Monate nach Aufnahme sowie der Krankenhausentlassung bis 6 Monate nach Entlassung.

### Tabelle 6: GRACE-Score: Punktevergabe

Jedem prädiktiven Faktor ist eine Punktzahl zugeordnet. Durch Addition der zutreffenden Punktzahlen kann der numerische GRACE-Score für die Krankenhausmortalität ermittelt werden. [RR sys. = Systolischer Blutdruck] [Modifiziert nach: (63).]

RR sys. (mmHg)	Punkte	Alter (Jahre)	Punkte	Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	Punkte	Killip	Punkte
≤ 80	58	≤ 30	0	≤ 50	0	I	0
80-99	53	30-39	8	50-69	3	II	20
100-119	43	40-49	25	70-89	9	III	39
120-139	34	50-59	41	90-109	15	IV	59
140-159	24	60-69	58	110-149	24		
160-199	10	70-79	75	150-199	38		
≥ 200	0	80-89	91	≥ 200	46		
		≥ 90	100				
Kreatinin (mg/dl)	Punkte	Andere Risikofaktoren		Punkte			
0-0,39	1	Herzstillstand bei Aufnahme		39			
0,40-0,79	4	ST-Segment-Abweichung		28			
0,80-1,19	7	Erhöhte Herzenzymwerte		14			
1,20-1,59	10						
1,60-1,99	13						
2,00-3,99	21						
> 4,0	28						

Die aktuelle Version GRACE-Score 2.0 bietet einen neuen Risikorechner und läuft mit Hilfe eines überarbeiteten Algorithmus. Die Ergebnisse werden nun als Wahrscheinlichkeiten in Prozent ab dem Zeitpunkt der Aufnahme eines ACS-Patienten angegeben (für das Risiko der Sterblichkeit im Krankenhaus, innerhalb von 6 Monaten, innerhalb von 1 und 3 Jahren sowie für die Sterblichkeit oder das Auftreten eines MI innerhalb von 1 Jahr). Zusätzlich wird der numerische GRACE-Score für das Sterberisiko innerhalb von 6 Monaten nach Aufnahme angegeben. Die bessere Bedienbarkeit und Diskrimination des neuen GRACE-Scores 2.0 gegenüber der vorherigen Version wurde bereits in einer Studie nachgewiesen (66).

### Tabelle 7: GRACE-Score 2.0: Bedienungsoberfläche

Pro Variable lässt sich ein Wert markieren. Anschließend kann nach drücken der Schaltfläche „Calculate“ die Ergebnisübersicht aufgerufen werden. [Modifiziert nach: [https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs\\_risk2/index.html](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html) (zuletzt aufgerufen im Dezember 2019) sowie der iOS-App „GRACE 2“ Version 2.0.1, © 2018 Outcomes.Org, LLC (Stand Dezember 2019).]

<b>Alter (Jahre)</b>	<input type="radio"/> < 30 <input type="radio"/> 30-39 <input type="radio"/> 40-44 <input type="radio"/> 45-49	<input type="radio"/> 50-89 (Einzelauswahl) <input type="radio"/> 90-94 <input type="radio"/> 95 oder älter
<b>Herzfrequenz (min<sup>-1</sup>)</b>	<input type="radio"/> < 50 <input type="radio"/> 50-69 <input type="radio"/> 70-79 <input type="radio"/> 80-89 <input type="radio"/> 90-99	<input type="radio"/> 100-109 <input type="radio"/> 110-129 <input type="radio"/> 130-149 <input type="radio"/> 150-199 <input type="radio"/> 200 oder höher
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	<input type="radio"/> < 80 <input type="radio"/> 80-99 <input type="radio"/> 100-109 <input type="radio"/> 110-119 <input type="radio"/> 120-129	<input type="radio"/> 130-139 <input type="radio"/> 140-159 <input type="radio"/> 160-179 <input type="radio"/> 180 oder höher
<b>Herzinsuffizienz (Killip-Klassifikation)</b>	<input type="radio"/> Nicht verfügbar <input type="radio"/> Killip I <input type="radio"/> Killip III <input type="radio"/> Killip II <input type="radio"/> Killip IV	
<b>Einsatz von Diuretika (falls Killip-Klassifikation nicht verfügbar)</b>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
<b>Kreatinin (mg/dl / µmol/l)</b>	<input type="radio"/> Nicht verfügbar <input type="radio"/> 0-0,39 / 0-35,3 <input type="radio"/> 0,4-0,79 / 35,4-70 <input type="radio"/> 0,8-1,19 / 71-105 <input type="radio"/> 1,2-1,59 / 106-140 <input type="radio"/> 1,6-1,99 / 141-176 <input type="radio"/> 2,0-3,99 / 177-353 <input type="radio"/> 4,0 oder höher / 354 oder höher	
<b>Nierenversagen (falls Kreatinin nicht verfügbar)</b>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
<b>ST-Segment-Abweichung</b>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
<b>Troponin-Erhöhung (oder andere kardiale Nekrosemarker)</b>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
<b>Herzstillstand bei Aufnahme</b>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	

Die Killip-Klassifikation, welche zur Berechnung des GRACE-Scores angegeben wird, beschreibt die Zeichen einer Herzinsuffizienz bei einem akuten MI und kann gleichzeitig für die Risikoabschätzung der 30-Tages-Mortalität in % genutzt werden; sie wird in 4 Killip-Klassen (I-IV) eingeteilt (67):

Klasse I: Keine klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz (Mortalität: 6 %)

Klasse II: Rasselgeräusche der Lunge, 3. Herzton oder erhöhter Druck in den Jugularvenen (Mortalität: 17 %)

Klasse III: Lungenödem (Mortalität: 38 %)

Klasse IV: Kardiogener Schock (Mortalität: 81 %)

In den Empfehlungen zur invasiven Koronarangiographie und Revaskularisation bei einem NSTEMI-ACS wird eine frühe invasive Strategie (< 24 h) bei einem GRACE-Score von > 140 und eine invasive Strategie (< 72 h) bei einem GRACE-Score von > 109 und < 140 empfohlen (40).

Im Informationsmaterial der iOS-App „GRACE 2“ wird für den numerischen Risikoscore, welcher bei der 6-Monats-Mortalität vermerkt ist, folgende Risikoeinteilung angegeben: Niedrig ( $\leq 108$ ), mittel (109-140) und hoch (> 140). Eine Übersicht sämtlicher Publikationen zur GRACE-Studie sowie zum GRACE-Score ist auf der offiziellen Internetseite unter <http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/bibliography.aspx> (zuletzt aufgerufen im Dezember 2019) zu finden.

Weitere Informationen zur iOS-App „GRACE 2“, welche die überarbeitete, aktuelle Version des GRACE-Risikorechners beinhaltet, sind im Methodenteil im entsprechenden Kapitel oder in der App selbst nachzulesen. Zusätzlich zur iOS-App ist der Risikorechner für den GRACE-Score 2.0 unter [https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs\\_risk2/index.html](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html) (zuletzt aufgerufen im Dezember 2019) online verfügbar.

### 1.3.6. Gesamtübersicht

**Tabelle 8: Gesamtübersicht der Risikoscores**

Die für die Berechnung der einzelnen Risikoscores benötigten Parameter/Patientencharakteristika sind mit einem „+“ markiert. \*Sonstige: CALIBER: Am stärksten sozial benachteiligtes Quintil; KHK und Schweregrad. DAPT: Paclitaxel-freisetzender Stent; Stentdurchmesser < 3 mm; Venenbypass-Stent. GRACE 2.0: Herzstillstand bei Aufnahme; ST-Segment-Abweichung; erhöhte Herzenzyme; Diuretika. PARIS MB: Triple-Therapie. [KHK = Koronare Herzkrankheit; ACS = Akutes Koronarsyndrom; MI = Myokardinfarkt; PCI = Perkutane Koronarintervention; CABG = Koronararterien-Bypass; BMI = Body-Mass-Index; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.]

	PREDICT-STABLE	CALIBER	DAPT	GRACE 2.0	PARIS MB	PARIS CTE
Alter	+	+	+	+	+	
Geschlecht		+				
ACS/MI bei Aufnahme			+			+
Vorherige MI/PCI/CABG		+	+			+
Diabetes mellitus	+	+	+			+
Rauchen		+	+		+	+
Arterielle Hypertonie		+				
Übergewicht/BMI	+				+	
Reduzierte LVEF	+		+			
Eingeschränkte Nierenfunktion	+	+		+		
Herzinsuffizienz		+	+	+		
pAVK		+				
Schlaganfall		+				
Vorhofflimmern		+				
COPD		+				
Malignom		+				
Chronische Lebererkrankung		+				
Psychiatrische Erkrankung		+				
Labor-/Vitalparameter		+		+	+	+
Sonstige*		+	+	+	+	

### 1.4. Fragestellung

Thromboischämische Ereignisse und Blutungen sind mögliche lebensbedrohliche Komplikationen nach einer PCI. Die Behandlung von KHK-Patienten in Bezug auf die Dauer der DAPT sollte je nach individuellem Risiko angepasst werden. Die Therapieziele sollten sowohl eine Reduktion der thrombo-

ischämischen Ereignisse (MI und IS) als auch ein gleichzeitig nicht in erheblichem Maße ansteigendes Blutungsrisiko durch die Therapie selbst sein. Das Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung derjenigen Risikoscores, die in dem ausgewählten Patientenkollektiv (Patienten mit symptomatischer KHK und erfolgter PCI) das Outcome - bezogen auf unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse - am besten vorhersagen, um künftig zuverlässig Hochrisikopatienten identifizieren zu können. (68)

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Material**

#### **2.1.1. Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv, welches zur Risikoscore-Berechnung, Follow-up-Durchführung und statistischen Auswertung verwendet wurde, ist Bestandteil der Tuebingen Platelet Investigative Consortium (TuePIC)-Studie. Die TuePIC-Studie wurde von der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität und am UKT genehmigt und enthält die Projektnummer 270/2011B01. Die Studie befindet sich im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (69, 70). Alle Probanden wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Für diese Arbeit wurden aus der TuePIC-Studie insgesamt 1416 Patienten ausgewählt, welche in dem Zeitraum von November 2011 bis Oktober 2014 in der Kardiologie der Medizinischen Klinik des UKT aufgenommen wurden und eine PCI erhielten. Die Auswahlkriterien richteten sich nach den Voraussetzungen zur Berechnung der einzelnen Risikoscores und waren ein CCS (N = 678) oder ein ACS (N = 738) als Aufnahmegrund bzw. im Falle der beiden PARIS-Scores die anschließende Implantation mindestens eines DES (N = 966) in der durchgeführten Koronarintervention. Eine Gesamtübersicht der Patientencharakteristika ist in Tabelle 9 auf der folgenden Seite aufgeführt.

**Tabelle 9: Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten**

Die p-Werte < 0,05 wurden zur Veranschaulichung der signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hervorgehoben. [CCS = Chronisches Koronarsyndrom; ACS = Akutes Koronarsyndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; BMI = Body-Mass-Index; MI = Myokardinfarkt; PCI = Perkutane Koronarintervention; CABG = Koronararterien-Bypass; OAK = Orale Anti-koagulantien; ACE = Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT1-Antagonisten = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten.]

	<b>Gesamt (N = 1416)</b>	<b>CCS (N = 678)</b>	<b>ACS (N = 738)</b>	<b>p-Wert</b>
Männlich, N (%)	1009 (71,3 %)	484 (71,4 %)	525 (71,1 %)	0,918
Alter in Jahren, MW (± SD)	68,02 (± 11,805)	68,85 (± 10,847)	67,25 (± 12,579)	<b>0,011</b>
BMI in kg/m <sup>2</sup> , MW (± SD)	25,337 (± 9,0821)	27,144 (± 6,4524)	23,547 (± 10,8001)	<b>0,000</b>
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Arterielle Hypertonie, N (%)	1162 (82,1 %)	568 (83,8 %)	594 (80,5 %)	0,107
Hyperlipidämie, N (%)	742 (52,4 %)	407 (60,0 %)	335 (45,4 %)	<b>0,000</b>
Diabetes mellitus, N (%)	441 (31,1 %)	216 (31,9 %)	225 (30,5 %)	0,578
Derzeitiges Rauchen, N (%)	567 (40,0 %)	271 (40,0 %)	296 (40,1 %)	0,958
Familienanamnese, N (%)	366 (25,8 %)	205 (30,2 %)	161 (21,8 %)	<b>0,000</b>
Vorhofflimmern, N (%)	255 (18,0 %)	126 (18,6 %)	129 (17,5 %)	0,589
Vorheriger MI, N (%)	312 (22,0 %)	148 (21,8 %)	164 (22,2 %)	0,858
Vorherige PCI, N (%)	515 (36,4 %)	298 (44,0 %)	217 (29,4 %)	<b>0,000</b>
Vorheriger CABG, N (%)	117 (8,3 %)	68 (10,0 %)	49 (6,6 %)	<b>0,021</b>
<b>Aufnahmemedikation</b>				
Acetylsalicylsäure, N (%)	762 (53,8 %)	421 (62,1 %)	341 (46,2 %)	<b>0,000</b>
Clopidogrel, N (%)	184 (13,0 %)	116 (17,1 %)	68 (9,2 %)	<b>0,000</b>
Prasugrel, N (%)	35 (2,5 %)	27 (4,0 %)	8 (1,1 %)	<b>0,000</b>
Ticagrelor, N (%)	62 (4,4 %)	43 (6,3 %)	19 (2,6 %)	<b>0,001</b>
OAK, N (%)	133 (9,4 %)	71 (10,5 %)	62 (8,4 %)	0,182
ACE-Hemmer, N (%)	600 (42,4 %)	323 (47,6 %)	277 (37,5 %)	<b>0,000</b>
AT <sub>1</sub> -Antagonisten, N (%)	257 (18,1 %)	136 (20,1 %)	121 (16,4 %)	0,074
Betablocker, N (%)	792 (55,9 %)	439 (64,7 %)	353 (47,8 %)	<b>0,000</b>
Statine, N (%)	665 (47,0 %)	392 (57,8 %)	273 (37,0 %)	<b>0,000</b>
Calciumantagonisten, N (%)	275 (19,4 %)	139 (20,5 %)	136 (18,4 %)	0,325
Diuretika, N (%)	483 (34,1 %)	262 (38,6 %)	221 (29,9 %)	<b>0,001</b>
Aldosteronantagonisten, N (%)	163 (11,5 %)	117 (17,3 %)	46 (6,2 %)	<b>0,000</b>
<b>Antiplättchentherapie bei Entlassung</b>				
Acetylsalicylsäure, N (%)	1318 (93,1 %)	636 (93,8 %)	682 (92,4 %)	0,302
Clopidogrel, N (%)	703 (49,6 %)	451 (66,5 %)	252 (34,1 %)	<b>0,000</b>
Prasugrel, N (%)	244 (17,2 %)	56 (8,3 %)	188 (25,5 %)	<b>0,000</b>
Ticagrelor, N (%)	295 (20,8 %)	100 (14,7 %)	195 (26,4 %)	<b>0,000</b>
<b>Antikoagulation bei Entlassung</b>				
Vitamin-K-Antagonisten, N (%)	224 (15,8 %)	117 (17,3 %)	107 (14,5 %)	0,155
Rivaroxaban, N (%)	36 (2,5 %)	12 (1,8 %)	24 (3,3 %)	0,077
Apixaban, N (%)	3 (0,2 %)	1 (0,1 %)	2 (0,3 %)	0,614
Dabigaran, N (%)	4 (0,3 %)	1 (0,1 %)	3 (0,4 %)	0,359
<b>Dauer der dualen antithrombozytären Therapie</b>				
Dauer in Monaten, MW (± SD)	9,01 (± 4,897)	8,87 (± 4,900)	9,15 (± 4,893)	0,285

Es konnten mehrere signifikante Unterschiede ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) zwischen der CCS- und der ACS-Gruppe beobachtet werden: Die Patienten mit einem CCS waren älter und wiesen einen höheren BMI auf. Die CCS-Patienten litten zudem häufiger an einer Hyperlipidämie, hatten öfter eine positive Familienanamnese und unterzogen sich zuvor signifikant häufiger einer PCI oder CABG. Die ACS-Gruppe wies eine geringere Aufnahmemedikation auf. Weitere signifikante Unterschiede wurden bei der Entlassmedikation mit P2Y12-Hemmern (Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor) beobachtet, während bei der oralen Antikoagulation bei Entlassung kein signifikanter Unterschied vorlag. Die Dauer der DAPT unterschied sich in den beiden Patientengruppen nicht signifikant.

### **2.1.2. Datenerhebung**

Als Material zur Patientenauswahl sowie für den Zugriff auf Laborwerte und weitere Patientencharakteristika diente die im Rahmen der TuePIC-Studie angelegte elektronische Biobank der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin III - Kardiologie und Angiologie („Masterfile“), welche in Tabellenform und anonymisiert angelegt ist. Neben dem Aufnahmedatum und Aufnahmegrund sind unter anderem folgende Patientencharakteristika dokumentiert: Alter, Geschlecht, LVEF, Gewicht, Körpergröße, kardiovaskuläre Risikofaktoren, vorherige PCI, vorherige MI, vorherige CABG, die aktuell erfolgte Herzkatheterintervention (mit Stenttyp, Stentanzahl und Medikation), Laborparameter, Aufnahme- und Entlassmedikation sowie Follow-up. Des Weiteren dienten digitale Patientenakten (Arztbriefe sowie Befunde von durchgeführten Untersuchungen oder Behandlungen) zur Recherche, falls bestimmte Parameter zur Berechnung der Risikoscores in der Biobank prinzipiell nicht mit aufgelistet bzw. in Einzelfällen nicht dokumentiert waren. Auf sämtliche Daten, die zur Berechnung der verschiedenen Risikoscores sowie zur Durchführung der Follow-ups notwendig waren, wurde retrospektiv zugegriffen. Die Dokumentation der Score-Ergebnisse und der Follow-ups erfolgte zwischenzeitlich in Microsoft Excel-Tabellen, welche anschließend für die statistischen Auswertungen mit den Daten der Biobank in einer SPSS-Datei zusammengefügt wurden.

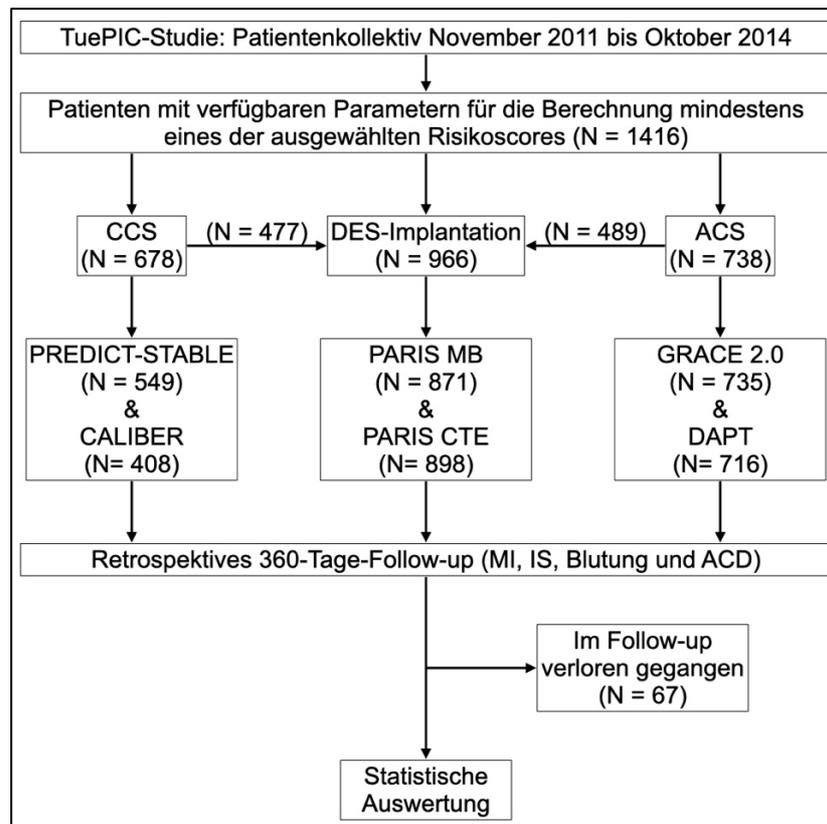
### 2.1.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 25 für MacOS. Die statistischen Methoden werden im Kapitel 2.2.4. erläutert.

## 2.2. Methoden

### 2.2.1. Arbeitsprotokoll

In dem folgenden Flussdiagramm ist der chronologische Ablauf dieser Arbeit dargestellt (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Arbeitsprotokoll**

Zunächst wurden 1416 Patienten aus der TuePIC-Studie ausgewählt, welche zur Berechnung der Risikoscores geeignet waren (Aufnahmegründe CCS und ACS sowie verfügbare erforderliche Parameter für die Berechnung mindestens eines Risikoscores). Für die eingeschlossenen Patienten wurden die zugeordneten Risikoscores ausgerechnet. In einem retrospektiven 360-Tage-Follow-up wurden die Patienten auf die klinischen Ereignisse MI, IS, ACD und Blutungen verlaufskontrolliert. [CCS = Chronisches Koronarsyndrom; DES = Medikamentenfreisetzender Stent; ACS = Akutes Koronarsyndrom; MI = Myokardinfarkt; IS = Ischämischer Schlaganfall; ACD = Tod unabhängig der Ursache.] [Eigene Darstellung.]

## 2.2.2. Berechnung der Risikoscores

### PREDICT-STABLE-Score

Detaillierte Erläuterungen zum PREDICT-STABLE-Score sind im entsprechenden Kapitel in der Einleitung oder in der Veröffentlichung „Evaluation of clinical risk factors to predict high on-treatment platelet reactivity and outcome in patients with stable coronary artery disease (PREDICT-STABLE)“ (42) zu finden.

Der PREDICT-STABLE-Score kann für Patienten mit einem CCS, welche sich einer PCI unterziehen, berechnet werden. Er gibt das Risiko für ein MACE innerhalb der nächsten 12 Monate an.

Das Patientenkollektiv, welches zur Risikoberechnung eingeschlossen wurde, sind sämtliche Patienten aus der TuePIC-Studie, welche mit einem CCS in die Medizinische Klinik des UKT aufgenommen wurden und im Herzkatheterlabor eine PCI erhielten. In der elektronischen Biobank der TuePIC-Studie ist jeder Patientenummer der entsprechende Aufnahmegrund zugeordnet. Es wurden alle Patientenummern mit dem Aufnahmegrund eines CCS herausgesucht (N = 678).

Zur Berechnung des PREDICT-STABLE-Scores werden verschiedene patientenbezogene Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik benötigt. Die Punktevergabe ist in Tabelle 1 einzusehen. Durch Addition der Punkte bei zutreffenden Parametereigenschaften kann das finale Score-Ergebnis berechnet werden. Als Vorlage für die Berechnung des PREDICT-STABLE-Scores wurde die Tabelle aus der Veröffentlichung (42) verwendet („Table 3. Multivariate analysis of risk predictors for HPR“).

Alle notwendigen Patientenparameter waren prinzipiell in der elektronischen Biobank der TuePIC-Studie dokumentiert und tabellarisch den Patientenummern zugeordnet und konnten so zur Berechnung des Risikoscores meistens ohne Einsicht in die elektronischen Patientenakten direkt gefunden werden. Wenn die zur Berechnung des PREDICT-STABLE-Scores notwendigen

Parameter in Einzelfällen nicht eingetragen waren, wurde mit Hilfe der im Rahmen der TuePIC-Studie angelegten Laborbücher die entsprechende Patientenidentität festgestellt und mittels Recherche in den digitalen Patientenakten die entsprechenden Parameter herausgesucht. Da in einigen Fällen bestimmte Parameter weder in der Biobank noch in den digitalen Patientenakten aufzufinden waren, konnte von den 678 Patienten mit CCS lediglich für 549 Patienten das Risiko für ein MACE innerhalb der nächsten 12 Monate berechnet werden. Die berechneten Score-Ergebnisse wurden in einer Tabelle den entsprechenden Patientennummern zugeordnet.

Beispielberechnung:

Ein Beispielpatient mit dem Aufnahmegrund eines CCS unterzieht sich im Herzkatheterlabor einer PCI. Der Patient ist 75 Jahre alt, leidet unter einem Diabetes mellitus und hat im Aufnahmelabor einen Kreatininwert von 1,2 g/dl. Die LVEF beträgt 60 % und der BMI liegt bei 25 kg/m<sup>2</sup>. Für die Berechnung des PREDICT-STABLE-Scores liegen alle notwendigen Parameter vor. Aufgrund des Alters, der Diabeteserkrankung und des erhöhten Kreatininwertes erhält der Beispielpatient einen PREDICT-STABLE-Score von  $3 + 2 + 1 = 6$ .

### DAPT-Score

Detaillierte Erläuterungen zum DAPT-Score sind im entsprechenden Kapitel in der Einleitung oder in der Veröffentlichung „Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention“ (56) zu finden.

Der DAPT-Score wurde entwickelt, um für Patienten nach einem „eventfreien“ Jahr unter DAPT nach einer PCI das Risiko für das Auftreten von entweder Blutungen oder ischämischen Ereignissen abzuschätzen.

Das Patientenkollektiv, welches zur Risikoberechnung eingeschlossen wurde, sind sämtliche Patienten aus der TuePIC-Studie, welche mit einem ACS in die Medizinische Klinik des UKT aufgenommen wurden und im Herzkatheterlabor

eine PCI mit Stentimplantation erhielten. In der elektronischen Biobank der TuePIC-Studie ist jeder Patientennummer der entsprechende Aufnahmegrund zugeordnet. Es wurden alle Patientennummern mit dem Aufnahmegrund eines ACS (also IAP, NSTEMI und STEMI) herausgesucht (N = 738).

Zur Berechnung des DAPT-Scores werden verschiedene patientenbezogene Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik sowie im Rahmen der anschließend durchgeführten Intervention benötigt. Die Punktevergabe ist im entsprechenden Kapitel in der Einleitung oder in der Veröffentlichung zu finden (56) (Figure 2. Elements of Clinical Prediction Score and Distribution of Score Among Randomized DAPT Study Patients (Derivation Cohort, 11 648 Patients)). Durch Addition der Punkte bei zutreffenden Parametereigenschaften kann das finale Score-Ergebnis berechnet werden. Für diese Arbeit wurde zur Berechnung des DAPT-Scores der online verfügbare DAPT-Risikorechner auf der Internetseite des American College of Cardiology (<http://tools.acc.org/DAPTriskapp/#!/content/calculator/>, zuletzt aufgerufen im Dezember 2019) verwendet. Bluthochdruck, pAVK und Niereninsuffizienz sind zwar zum Auswählen verfügbar, gehen aber nicht in die Bewertung des Scores mit ein. Die Eigenschaft „Paclitaxel-freisetzender Stent“ wird im online verfügbaren Risikorechner nicht mehr abgefragt, die hier zu erreichbare Punktzahl bewegt sich also im Bereich von -2 bis 9.

Folgende notwendigen Patientenmerkmale waren in der elektronischen Biobank der TuePIC-Studie dokumentiert und tabellarisch den Patientennummern zugeordnet und konnten so zur Berechnung des Risikoscores meistens ohne Einsicht in die elektronischen Patientenakten direkt gefunden werden: Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, MI bei Aufnahme, vorherige PCI oder vorheriger MI und LVEF. Für Informationen über den Stentdurchmesser und ob der Stent in einen Venenbypass implantiert wurde, mussten für jeden Patienten via Laborbücher die Identitäten festgestellt werden und in den digitalen Akten die Herzkatheterbefunde eingesehen werden.

Bei fehlenden Merkmalen in der Biobank wurde ebenfalls mit Hilfe der im Rahmen der TuePIC-Studie angelegten Laborbücher die entsprechende

Patientenidentität festgestellt und mittels Recherche in den digitalen Patientenakten die entsprechenden Parameter herausgesucht. Da in einigen Fällen bestimmte Parameter weder in der Biobank noch in den digitalen Patientenakten aufzufinden waren, konnte von den 738 Patienten mit ACS lediglich für 716 Patienten das Risiko für Blutungen oder Ischämien im Verlauf berechnet werden. Die berechneten Score-Ergebnisse wurden in einer Tabelle den entsprechenden Patientennummern zugeordnet.

Beispielberechnung:

Ein Beispielpatient mit einem akuten Myokardinfarkt unterzieht sich im Herzkatheterlabor einer PCI. Der Patient ist 60 Jahre alt, leidet unter Diabetes mellitus und ist Raucher. Die LVEF beträgt 60 %, vorherige Herzinfarkte, Koronarangiographien oder Bypass-Operationen fanden bisher nicht statt. In der Intervention erfolgt die Implantation eines DES mit einem Durchmesser < 3 mm. Für die Berechnung des DAPT-Scores liegen alle notwendigen Informationen vor (Bluthochdruck, pAVK und Niereninsuffizienz beeinflussten das Score-Ergebnis zum Zeitpunkt der Berechnungen nicht und mussten demnach nicht recherchiert werden). Bei Eingabe der vorliegenden Parameter in den DAPT-Risikorechner erhält man für den Beispielpatient einen DAPT-Score von 4 (siehe Abbildung 4).

DAPT Score Impact - Increasing Bleeding Risk vs. Increasing Ischemic Risk

-2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

← Greater Bleed Risk Greater Ischemic Risk →

### DAPT Risk Calculator

Reset

#### Patient Characteristics

Age \*  Years  
Must be between 18-100

Select all that apply

- Diabetes Mellitus
- Prior Myocardial Infarction or Percutaneous Coronary Intervention
- Hypertension ⓘ
- Peripheral Arterial Disease ⓘ
- Cigarette Smoking Within Last Two Years
- History of Congestive Heart Failure or Left Ventricular Ejection Fraction < 30%
- Renal Insufficiency ⓘ

#### Procedure Characteristics

Select all that apply

- Myocardial Infarction at Presentation
- Stent Diameter < 3mm
- Stenting of Vein of Graft

#### Abbildung 4: DAPT-Score: Bedienungsoberfläche

Der Beispielpatient erhält einen DAPT-Score von 4. Es handelt sich um einen Screenshot nach Eingabe der zur Berechnung notwendigen Patientenmerkmale am 28.10.2018. [Aus: <http://tools.acc.org/DAPTriskapp/#!/content/calculator/>, © 2018 American College of Cardiology Foundation. Verwendung des Screenshots mit freundlicher Genehmigung nach Anfrage beim ACC.]

#### CALIBER-Risikorechner

Detaillierte Erläuterungen zum CALIBER-Risikorechner sind im entsprechenden Kapitel in der Einleitung oder in der Veröffentlichung „Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients“ (50) zu finden.

Mit dem CALIBER-Risikorechner kann für Patienten mit KHK das 5-Jahres-Mortalitätsrisiko in Prozent ausgerechnet werden.

Das Patientenkollektiv, welches zur Risikoberechnung eingeschlossen wurde, sind sämtliche Patienten aus der TuePIC-Studie, welche mit einem CCS in die Medizinische Klinik des UKT aufgenommen wurden. In der elektronischen Biobank der TuePIC-Studie ist jeder Patientennummer der entsprechende

Aufnahmegrund zugeordnet. Es wurden alle Patientennummern mit dem Aufnahmegrund eines CCS herausgesucht (N = 678).

Zur Berechnung des Risikos der 5-Jahres-Mortalität in Prozent werden verschiedene patientenbezogene Parameter benötigt. Durchgeführt wurden die Berechnungen mit dem im Internet verfügbaren CALIBER-Risikorechner unter <https://caliberresearch.org/model> (zuletzt aufgerufen im Dezember 2019). Im entsprechenden Kapitel in der Einleitung sind die benötigten Parameter übersetzt und in tabellarischer Darstellung aufgelistet (Tabelle 2).

Folgende notwendigen Patientenmerkmale waren in der elektronischen Biobank der TuePIC-Studie dokumentiert und tabellarisch den Patientennummern zugeordnet und konnten so zur Berechnung des 5-Jahres-Mortalitätsrisikos meistens ohne Einsicht in die elektronischen Patientenakten direkt gefunden werden: Geschlecht, Alter, CCS als Aufnahmegrund, vorherige MI, Medikation mit Nitraten, Rauchen, Bluthochdruck, Blutdruckmedikation, Diabetes mellitus, Gesamtcholesterin (Umrechnung mg/dl in mmol/l), Vorhofflimmern, Kreatinin (Umrechnung mg/dl in  $\mu\text{mol/l}$ ), Leukozytenzahl (Umrechnung in  $\times 10^9/l$ ) und Hämoglobin. Für Informationen über die soziale Situation, Interventionen in den letzten 6 Monaten, HDL (Umrechnung mg/dl in mmol/l), weitere kardiovaskuläre sowie koexistierende Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen und Herzfrequenz mussten für jeden Patienten via Laborbücher die Identitäten festgestellt werden und in den digitalen Akten entsprechende Arztbriefe sowie Herzkatheter- und Laborbefunde eingesehen werden. Zur Umrechnung der Einheiten wurden im Internet zur Verfügung stehende Rechner benutzt, wie z.B. <https://www.imd-berlin.de/nc/leistungsverzeichnis/einheitenrechner.html> (zuletzt aufgerufen im Dezember 2019).

Bei fehlenden Parametern in der Biobank wurde ebenfalls mit Hilfe der im Rahmen der TuePIC-Studie angelegten Laborbücher die entsprechende Patientenidentität festgestellt und mittels Recherche in den digitalen Patientenakten die entsprechenden Parameter herausgesucht. Da in einigen Fällen bestimmte Parameter weder in der Biobank noch in den digitalen Patientenakten aufzufinden waren, konnte von den 678 Patienten mit CCS bei

Aufnahme lediglich für 408 Patienten die 5-Jahres-Mortalität in Prozent berechnet werden. Die berechneten Score-Ergebnisse wurden in einer Tabelle den entsprechenden Patientennummern zugeordnet.

Beispielberechnung:

Für einen Beispielpatienten mit dem Aufnahmegrund eines CCS soll die 5-Jahres-Mortalität in Prozent ausgerechnet werden. Der Patient ist männlich, 81 Jahre alt, Nichtraucher und sozial nicht benachteiligt. Nitrate wurden bisher keine verschrieben. Vorherige MI sowie Interventionen in den letzten 6 Monaten fanden nicht statt. Als Komorbiditäten sind nur Bluthochdruck sowie eine aktuelle Krebserkrankung bekannt. Die Herzfrequenz bei Aufnahme betrug 78/min. Die Laborwerte zeigten ein HDL von 1,9 mmol/l, ein Gesamtcholesterin von 4,6 mmol/l, ein Kreatinin von 85 µmol/l, eine Leukozytenzahl von  $3,5 \times 10^9/l$  sowie ein Hämoglobin von 15,2 g/dl. Für die Berechnung mit dem CALIBER-Risikorechner liegen alle notwendigen Informationen vor. Für die erfolgreiche Risikoberechnung muss bei Eingabe der Laborwerte das Komma durch einen Punkt ersetzt werden. Bei Eingabe der vorliegenden Parameter erhält man das Risiko für eine 5-Jahres-Mortalität von 18,2 % (siehe Abbildung 5).

### Demographics

Male  Female  
 Belongs to the most deprived quintile

Five year risk of death: 0.1823693985158259

### Age

### CAD diagnosis and severity

Stable angina  
 Unstable angina  
 STEMI  
 NSTEMI  
 None  
 Previous/recurrent MI  
 Frequent angina, requiring long-acting nitrates

### Interventions (last six months)

PCI  
 CABG  
 None

### Risk factors: smoking

Never  
 Ex  
 Current

### Risk factors: other

Hypertension or on BP-lowering medication  
 Diabetes

Total cholesterol (mmol/L)

HDL (mmol/L)

### CVD Comorbidities

Heart failure  
 Peripheral arterial disease  
 Atrial fibrillation  
 Stroke

### Co-existing medical conditions

Chronic renal disease  
 COPD  
 Cancer  
 Chronic liver disease

### Psychosocial

Depression  
 Anxiety

### Biomarkers

Heart rate (bpm)

Creatinine (micromol/L)

White cell count (10<sup>9</sup>/L)

Haemoglobin (g/dl)

© CALIBER 2018 

### Abbildung 5: CALIBER-Risikorechner: Bedienungsoberfläche

Der Beispielpatient hat ein 5-Jahres-Sterberisiko von 18,2 %. Es handelt sich um einen Screenshot nach Eingabe der notwendigen Patientenmerkmale am 04.11.2018. [Aus: <https://caliberresearch.org/model>, © CALIBER 2018. Verwendung des Screenshots mit freundlicher Genehmigung des CALIBER-Teams unter [contact@caliberresearch.org](mailto:contact@caliberresearch.org).]

### PARIS-Scores (CTE und MB)

Detaillierte Erläuterungen zu den beiden PARIS-Risikoscores für Blutungs- und koronarthrombotische Ereignisse sind im entsprechenden Kapitel in der Einleitung oder in der Veröffentlichung „Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS“ (52) zu finden.

Die beiden PARIS-Risikoscores (CTE und MB) können für Patienten mit stattgehabter Implantation von mindestens einem DES ausgerechnet werden. Sie dienen der Risikoabschätzung für das Auftreten von CTE wie Stentthrombosen oder MI sowie MB innerhalb der nächsten 2 Jahre.

Das Patientenkollektiv, welches zur Risikoberechnung eingeschlossen wurde, sind sämtliche Patienten aus der TuePIC-Studie, welche im Rahmen einer PCI in der Medizinischen Klinik des UKT die Implantation von mindestens einem DES erhielten. In der elektronischen Biobank der TuePIC-Studie ist jeder Patientennummer die in der Herzkatheterintervention verwendete Stentart zugeordnet, falls eine Implantation erfolgt ist. Hier wurden alle Patientennummern mit der Stentart DES herausgesucht (N = 966).

Zur Berechnung der beiden PARIS-Risikoscores für einen geeigneten Patienten werden verschiedene patientenbezogene Parameter benötigt. Die Punktevergaben sind in den Tabellen 3 und 4 einzusehen.

Durch Addition der Punkte bei zutreffenden Parametereigenschaften können die finalen Score-Ergebnisse für einen Patienten sowohl für MB als auch für CTE berechnet werden. Als Vorlage für die Berechnung der Risikoscores wurden die Tabellen aus der Veröffentlichung (52) verwendet („Table 4. Integer Risk Score for Major Bleeding“ und „Table 5. Integer Risk Score for Coronary Thrombotic Events“).

Alle hier notwendigen Patientenparameter waren prinzipiell in der elektronischen Biobank der TuePIC-Studie dokumentiert und tabellarisch den Patientennummern zugeordnet und konnten so zur Berechnung der beiden Risikoscores meistens ohne Einsicht in die elektronischen Patientenakten direkt gefunden werden. Die Kreatinin-Clearance wurde mithilfe eines online verfügbaren Rechners ermittelt (<https://www. Roche.de/pharma/nephrologie/gfr-kreatinin-clearance/rechner.html#Cockcroft-Gault>, zuletzt aufgerufen im Dezember 2019). Die hierfür nötigen Parameter Geschlecht, Kreatininwert, Alter und Gewicht konnten ebenfalls aus der Biobank entnommen werden.

Wenn die zur Berechnung der beiden PARIS-Scores notwendigen Parameter in Einzelfällen nicht eingetragen waren, wurde mit Hilfe der im Rahmen der TuePIC-Studie angelegten Laborbücher die entsprechende Patientenidentität festgestellt und mittels Recherche in den digitalen Patientenakten die entsprechenden Parameter herausgesucht. Da in einigen Fällen bestimmte Parameter weder in der Biobank noch in den digitalen Patientenakten aufzufinden waren, konnte von den 966 Patienten mit erfolgten DES-Implantationen lediglich für 871 Patienten das Risiko für schwere Blutungsereignisse und für 898 Patienten das Risiko für koronarthrombotische Ereignisse berechnet werden. Die berechneten Score-Ergebnisse wurden in einer Tabelle den entsprechenden Patientennummern zugeordnet.

Beispielberechnung:

Ein männlicher 67-jähriger Patient mit einem Troponin-positiven ACS erhält einen DES in der erfolgten Herzkatheterintervention. Der Patient ist Nichtraucher, der BMI beträgt  $27 \text{ kg/m}^2$  und eine Diabetes-Erkrankung liegt nicht vor. Bei dem Patienten hat in der Vergangenheit bereits eine PCI stattgefunden, eine CABG ist nicht erfolgt. Die Kreatinin-Clearance beträgt  $51 \text{ ml/min}$  und der Hämoglobinwert  $13,8 \text{ g/dl}$ . Bei Entlassung erhält der Patient keine Triple-Therapie, sondern lediglich eine DAPT (unter einer Triple-Therapie versteht man hier die kombinierte Medikation aus einer DAPT zusammen mit einem Vitamin-K-Antagonisten). Für die Berechnung der beiden PARIS-Scores liegen alle notwendigen Parameter vor. Durch Addition der den vorhandenen Parametern zugeordneten Punkten erhält man bei dem Beispielpatienten einen PARIS-Score für MB von  $2 + 2 = 4$  und einen PARIS-Score für CTE von  $2 + 2 + 2 = 6$ .

### GRACE-Score 2.0

Detaillierte Erläuterungen zum GRACE-Score sind im entsprechenden Kapitel in der Einleitung oder auf der offiziellen Internetseite (<https://www.outcomes-umassmed.org/grace/>, zuletzt aufgerufen im Dezember 2019) zu finden.

Der GRACE-Score kann für Patienten mit einem ACS berechnet werden. Er findet beispielsweise Anwendung in den ESC-Leitlinien für das Management des NSTEMI-ACS (40). In der aktuellsten und auch für diese Arbeit verwendeten Version GRACE 2.0 wird das Mortalitätsrisiko im Krankenhaus, nach 6 Monaten, nach 1 und nach 3 Jahren sowie das Risiko für Tod oder MI nach 1 Jahr berechnet und in Prozent angezeigt. Dabei wird der ursprüngliche (numerische) GRACE-Score für das Mortalitätsrisiko nach 6 Monaten weiterhin zusätzlich angegeben.

Das Patientenkollektiv, welches zur Risikoberechnung des GRACE-Scores eingeschlossen wurde, sind sämtliche Patienten aus der TuePIC-Studie, welche mit einem ACS in die Medizinische Klinik des UKT aufgenommen wurden. In der elektronischen Biobank der TuePIC-Studie ist jeder Patientnummer der entsprechende Aufnahmegrund zugeordnet. Hier wurden alle Patientennummern mit dem Aufnahmegrund eines ACS für die Berechnung herausgesucht (N = 738).

Zur Berechnung des GRACE-Scores werden verschiedene patientenbezogene Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Krankenhaus benötigt. Übersetzungen sowie Erläuterungen zu den einzelnen Parametern sind im entsprechenden Kapitel in der Einleitung zu finden. Durchgeführt wurden die Berechnungen mit der App „GRACE 2“, welche den aktuellen GRACE ACS Risk Score 2.0 zur Verfügung stellt. Zudem besteht die Möglichkeit, den Risikoscore online unter [https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs\\_risk2/index.html](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html) (zuletzt aufgerufen im Dezember 2019) zu berechnen.

Folgende notwendigen Patientenmerkmale waren in der elektronischen Biobank der TuePIC-Studie dokumentiert und tabellarisch den Patientennummern zugeordnet und konnten so zur Berechnung des GRACE-Scores 2.0 meistens ohne Einsicht in die elektronischen Patientenakten direkt gefunden werden: Alter, Kreatinin und Troponin. Der GRACE-Score 2.0 schlägt alternativ zu Troponin (falls nicht verfügbar) noch weitere kardiale Nekrosemarker wie beispielsweise Creatin-Kinase zur Eingabe vor. Bei allen eingeschlossenen Patienten waren

jedoch die Troponin-Werte dokumentiert, sodass auf keine weiteren kardialen Biomarker zurückgegriffen werden musste. Für Informationen über die Herzfrequenz, den systolischen Blutdruck, die Killip-Klassifikation (67), ST-Segment-Abweichungen oder einen Herzstillstand bei Aufnahme mussten für jeden Patienten via Laborbücher die Identitäten festgestellt werden und in den digitalen Akten die Herzkatheter- und EKG-Befunde sowie die Pflegedokumentationen und Arztbriefe eingesehen werden. Wenn zur Killip-Klassifikation oder zum Kreatininwert keine entsprechenden Informationen verfügbar waren, konnte anstelle der Killip-Klassifikation die aktuelle oder anamnestische Einnahme von Diuretika (mit ja oder nein) und anstelle des Kreatininwertes ein Nierenversagen (mit ja oder nein) angegeben werden. Diese Informationen waren ebenfalls aus den digitalen Patientenakten bzw. aus der elektronischen Biobank (bezüglich aktueller Diuretika-Einnahme) zu entnehmen. Da in wenigen Fällen bestimmte Parameter weder in der Biobank noch in den digitalen Patientenakten aufzufinden waren, konnte von den 738 Patienten mit ACS für 735 der GRACE-Score 2.0 berechnet werden. Die berechneten Score-Ergebnisse sowie die restlichen Risikoangaben in Prozent wurden in einer Tabelle den entsprechenden Patientennummern zugeordnet. Für die spätere statistische Auswertung wurde der klassische, numerische GRACE-Score verwendet, der in der Version 2.0 das Mortalitätsrisiko nach 6 Monaten repräsentiert.

Beispielberechnung:

Ein Beispielpatient erleidet einen ST-Hebungsinfarkt. Er ist 72 Jahre alt, seine Herzfrequenz beträgt 104 Schläge/min und er weist einen systolischen Blutdruck von 133 mmHg auf. Es bestehen keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz. Laborchemisch liegt ein Kreatinin von 1,0 mg/dl sowie ein deutlich erhöhtes Troponin vor. Nach Eingabe der vorliegenden Informationen in die iOS-App des GRACE-Scores 2.0 lassen sich die Risiken des Patienten ausrechnen und darstellen. Der Beispielpatient erhält in diesem Fall einen GRACE-Score von 136.

Die folgenden Bildschirmfotos (Abbildungen 6 und 7) wurden am 8. November 2018 unter Verwendung der iOS-App „GRACE 2“ mit einem iPhone 7 (Version: iOS 12.0.1) abgespeichert:

Parameter	Value
Age	72
Heart rate	100-109
Systolic blood pressure	130-139
CHF	I
Diuretic usage	No
Creatinine	0.8-1.19 / 71-105
Renal failure	No
ST-segment deviation	Yes
Elevated troponin*	Yes
Cardiac arrest at admission	No

### Abbildung 6: GRACE-Score 2.0: Eingabe der Patientenparameter

Es handelt sich um Screenshots der Bedienungsfläche des GRACE-Scores 2.0 nach Eingabe der Patientenmerkmale am 08.11.2018. [Aus: iOS-App „GRACE 2“ Version 2.0.1, © 2018 Outcomes.Org, LLC. Verwendung der Screenshots mit freundlicher Genehmigung von Fred Anderson, PhD.]



**Abbildung 7: GRACE-Score 2.0: Ergebnisübersicht**

Der numerische GRACE-Score ist in Klammern aufgeführt. Der Beispielpatient hat einen GRACE-Score von 136. Es handelt sich um Screenshots der Benutzeroberfläche des GRACE-Scores 2.0 nach Eingabe der Patientenmerkmale am 08.11.2018. [Aus: iOS-App „GRACE 2“ Version 2.0.1, © 2018 Outcomes.Org, LLC. Verwendung der Screenshots mit freundlicher Genehmigung von Fred Anderson, PhD.]

*Informationen zur App „GRACE 2“ in der Version 2.0.1: Anbieter: Outcomes.Org, LLC; Größe: 4,4 MB; Kompatibilität: iOS 9.0 oder neuer, kompatibel mit iPhone, iPad und iPod touch; Sprache: Englisch; Alter: 4+; Copyright: © 2018; Datenschutz: <http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/confidentiality.aspx>. Die App ist im App Store kostenfrei erhältlich (letzter Stand Dezember 2019). Im Internet ist der GRACE-Score 2.0 unter [https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs\\_risk2/index.html](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html) (zuletzt aufgerufen im Dezember 2019) zu finden.*

### **2.2.3. Follow-up**

Alle Patienten aus der TuePIC-Studie mit berechneten Risikoscores (N = 1416) wurden ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses einem retrospektiven Follow-up über 360 Tage unterzogen. In dem Follow-up wurden die klinischen Ereignisse ACD (Tod unabhängig der Ursache), MI, IS und Blutung nachverfolgt und dokumentiert. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus ACD, MI und IS. Die sekundären Endpunkte wurden definiert als das einmalige Auftreten von ACD, MI, IS oder Blutung. (68)

Die Durchführung erfolgte mittels dem UKT vorliegenden Patientenakten bei Wiederaufnahme sowie telefonischen Befragungen. 67 Patienten (4,7 %) gingen während des Follow-ups verloren und konnten nicht über 360 Tage verlaufskontrolliert werden (darunter 18 CCS-Patienten und 49 ACS-Patienten). Somit wurden insgesamt 1349 Patienten erfolgreich über mindestens 360 Tage bezüglich der oben genannten Ereignisse retrospektiv nachverfolgt.

Ein Todesfall wurde unabhängig von einer bestimmten Ursache dokumentiert (ACD = „all-cause death“). Die klinischen Ereignisse MI und IS entsprachen den gängigen Definitionen (39, 71). Die Blutungsereignisse wurden nach BARC (Typ 1 bis 5) definiert (55). Für das Follow-up mittels Patientenakten bzw. Arztbriefen war eine Blutung erst ab BARC Typ 2 als Ereignis nachvollziehbar, da bei Typ 1 der Patient noch keine medizinische Hilfe in Anspruch nimmt und demnach eine Dokumentation in den Akten ausblieb.

### **2.2.4. Statistische Methoden**

#### ROC-Kurven

Historisch gesehen wurden ROC-Kurven (ROC = „Receiver Operating Characteristic“) zunächst in Zusammenhang mit der Signalerkennungstheorie verwendet. Ihren Ursprung hat diese Theorie im Zweiten Weltkrieg und sollte zur Analyse von Radarsignalen dienen. Bewertet wurden dabei unter anderem die

Entscheidungen von menschlichen Probanden, welche zwischen wahren Signalen (richtiger Alarm) und Rauschen (falscher Alarm) differenzieren sollten. (72, 73)

Seit den 1980er Jahren wurde die Methodik der ROC-Kurven zunehmend genutzt, um verschiedene diagnostische Testverfahren in der Medizin zu vergleichen. Bei einer ROC-Kurve wird die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität) auf der y-Achse gegen die Falsch-Positiv-Rate (1 - Spezifität) auf der x-Achse aufgetragen. Dabei verläuft die Kurve in einem Quadrat der x- und y-Längen von jeweils 1. Je steiler der Kurvenanstieg ist, desto zuverlässiger ist die Vorhersage. Der Flächeninhalt unter einer ROC-Kurve ist AUC (Fläche unter der Kurve) und ergibt einen quantitativen Wert (Skalarwert), welcher die Genauigkeit des entsprechenden verwendeten Tests innerhalb eines gewissen Zeitraumes beschreibt. Da die AUC ein Teil der Fläche des Einheitsquadrates ist, nimmt sie Werte zwischen 0 und 1 an. Je größer ein AUC-Wert ist, desto besser ist die Vorhersagekraft eines Tests. Dabei sollten die Ergebnisse über der von 0/0 nach 1/1 verlaufenden Winkelhalbierenden liegen ( $AUC > 0,5$ ). Ein Test mit einer  $AUC > 0,7$  gilt als angemessen. (74-77)

Ein Risikoscore für Patienten mit einer bestimmten Erkrankung zur Vorhersage eines unerwünschten Ereignisses kann als Test angesehen werden. In dieser Arbeit wurden 6 Risikoscores mittels ROC-Kurven analysiert. Dabei war AUC das Maß für die Vorhersagekraft (prädiktive Leistung) eines Risikoscores für ein bestimmtes unerwünschtes Ereignis. Hierbei gilt: Je höher das Ergebnis der AUC, desto besser die Korrelation zwischen tatsächlich beobachteter und durch einen Risikoscore berechneter erwarteter Ereignisse. Die Vorhersageleistung eines Tests wird entsprechend vorheriger Veröffentlichungen interpretiert (gut: AUC von 0,7 bis 0,8; sehr gut: AUC von 0,8 bis 0,9; exzellent: AUC von 0,9 bis 1,0) (78-80).

### Nichtparametrische Verfahren

Die beiden Patientengruppen CCS und ACS sind nominalskalierte (kategorische) Variablen. Die Basischarakteristika der Patienten waren größtenteils

nominalskalierte Merkmale, wie z.B. Bluthochdruck (ja/nein) oder die Einnahme von Clopidogrel bei Aufnahme (ja/nein). Die Endpunkte waren alle nominalskaliert, wie z.B. das Auftreten von MI (ja/nein) oder des primären kombinierten Endpunktes (ja/nein) innerhalb von 360 Tagen. Für die Häufigkeitsverteilung dieser Merkmale unter den beiden Patientengruppen wurden Kreuztabellen erstellt und unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests ermittelt, ob sich die Häufigkeiten unter den beiden Gruppen signifikant unterscheiden (sogenannte stochastische Unabhängigkeit). Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei  $p < 0,05$ ).

### Parametrische Verfahren

Ein Teil der Basischarakteristika war intervallskaliert (abhängige Variable), wie z.B. die Dauer der DAPT (in Monaten) oder das Patientenalter (in Jahren). Um zu ermitteln, ob sich die Mittelwerte der Patientengruppen (= unabhängige kategorische Variable) bezüglich dieser intervallskalierten Basischarakteristika signifikant unterscheiden, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (= einfaktorielle ANOVA) durchgeführt. Zum Mittelwert wurde die entsprechende Standardabweichung angegeben. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei  $p < 0,05$ ).

### 3. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die prädiktiven Leistungen der verschiedenen ausgewählten Risikoscores (PREDICT-STABLE, DAPT, GRACE 2.0, CALIBER, PARIS MB und PARIS CTE) als Ergebnisse dieser Arbeit präsentiert.

Das hierfür ausgewählte Patientenkollektiv umfasst 1416 Patienten, welche mit einem CCS (N = 678) und einem ACS (N = 738) als Aufnahmegrund von November 2011 bis Oktober 2014 am UKT vorstellig wurden und eine PCI erhielten. Hierbei gilt zu beachten, dass für jeden einzelnen Risikoscore (außer für den DAPT-Score) lediglich die hierfür per Definition zutreffende Patientengruppe aus dem Gesamtkollektiv zur Berechnung der entsprechenden Risiken einbezogen wurde (vgl. Abb. 3 im Kapitel „Arbeitsprotokoll“). Zudem waren für einige der zutreffenden Patienten nicht alle notwendigen Parameter zur Berechnung des entsprechenden Risikoscores dokumentiert (vgl. Kapitel „Berechnung der Risikoscores“). Diese beiden Tatsachen erklären die unterschiedlichen Patientenzahlen je Risikoscore-Analyse, die sich vom Gesamtkollektiv der 1416 Patienten bzw. von den Kollektiven der CCS- und ACS-Gruppe unterscheiden. Den Publikationen der Risikoscores entsprechend wurden für die Patienten mit einem CCS (N = 678) Risikoberechnungen mittels PREDICT-STABLE (N = 549) und CALIBER (N = 408) durchgeführt; für die ACS-Gruppe (N = 738) wurde der Risikoscore GRACE 2.0 (N = 735) berechnet. Für die Berechnung des DAPT-Scores wurden die Patienten nicht entsprechend der Originalpublikation eingeschlossen („eventfreies“ Jahr unter DAPT nach erfolgter PCI (56)), sondern alle ACS-Patienten im Rahmen der TuePIC-Studie mit verfügbaren Variablen unabhängig der kardiologischen Vorgeschichte (N = 716); die Gründe hierfür werden in der Diskussion erläutert. Für die Risikoberechnung mittels PARIS MB und PARIS CTE waren die Patienten geeignet, die im Rahmen der PCI eine DES-Implantation erhielten (N = 966); diese Patienten setzten sich sowohl aus der CCS- als auch der ACS-Gruppe zusammen (vgl. Abbildung 3 im Kapitel Arbeitsprotokoll).

Im anschließenden 360-Tage-Follow-up anhand von Arztbriefen und Telefoninterviews auf die Ereignisse ACD, IS, MI und Blutungen konnten 67 Patienten nicht verlaufskontrolliert werden („Lost to follow-up“).

Bevor die prädiktiven Leistungen der einzelnen Risikoscores demonstriert werden, zeigt die Tabelle 10 zunächst die Verteilung der aufgetretenen Ereignisse (primärer kombinierter Endpunkt aus MI, ACD und IS sowie sekundäre Endpunkte MI, ACD, IS und Blutungen) im 360-Tages-Follow-up bei den beiden Patientengruppen.

**Tabelle 10: Verteilung der Studienendpunkte**

Die Ergebnisse wurden mit Kreuztabellen und unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ermittelt. Die p-Werte < 0,05 sind zur Veranschaulichung der signifikanten Unterschiede beider Gruppen hervorgehoben. [CCS = Chronisches Koronarsyndrom; ACS = Akutes Koronarsyndrom; CE = Primärer kombinierter Endpunkt; ACD = Tod unabhängig der Ursache; MI = Myokardinfarkt; IS = Ischämischer Schlaganfall.]

	<b>Gesamt (N = 1349)</b>	<b>CCS (N = 660)</b>	<b>ACS (N = 689)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>CE, N (%)</b>	154 (11,4 %)	57 (8,6 %)	97 (14,1 %)	<b>0,002</b>
<b>ACD, N (%)</b>	76 (5,6 %)	29 (4,4 %)	47 (6,8 %)	0,053
<b>MI, N (%)</b>	82 (6,1 %)	29 (4,4 %)	53 (7,7 %)	<b>0,011</b>
<b>IS, N (%)</b>	17 (1,3 %)	4 (0,6 %)	13 (1,9 %)	0,144
<b>Blutung, N (%)</b>	68 (5,0 %)	27 (4,1 %)	41 (6,0 %)	0,119

Signifikante Unterschiede können hier bei den Auftrittshäufigkeiten des primären kombinierten Endpunktes (p = 0,002) und von Myokardinfarkten (p = 0,011) zwischen der CCS- und ACS-Gruppe beobachtet werden: Bei den ACS-Patienten sind diese beiden Endpunkte signifikant häufiger aufgetreten.

In den Basischarakteristika bei Studieneinschluss (Tabelle 9 im Kapitel Patientenkollektiv) waren die Patienten mit einem CCS signifikant älter, hatten einen höheren BMI, litten häufiger an einer Hyperlipidämie und hatten öfter eine positive Familienanamnese. Die ACS-Gruppe wies in signifikantem Maße eine geringere Aufnahmemedikation auf, was bedeutet, dass sich die CCS-Gruppe insgesamt schon länger in internistisch- bzw. kardiologisch-medikamentöser Therapieeinstellung befand. Die Dauer der dualen antithrombozytären Therapie im Anschluss unterschied sich in den beiden Patientengruppen nicht signifikant.

Die Tatsache, dass die ACS-Patienten anamnestisch signifikant seltener eine vorherige PCI oder CABG aufwiesen, lässt darauf schließen, dass das ACS bei diesen Patienten in erkennbarem Maße die erste Manifestation der KHK war.

Für die Ermittlung der prädiktiven Leistungen wurden für jeden Risikoscore für das Auftreten aller Endpunkte (also auch Ereignisse, für dessen Risikoabschätzung die Scores nicht entwickelt wurden) ROC-Kurven erstellt und die entsprechenden AUCs berechnet. Wie bereits im Methodenteil erläutert, entspricht dabei eine AUC von 0,7 bis 0,8 einer guten und eine AUC von 0,8 bis 0,9 einer sehr guten prädiktiven Leistung. Die entsprechenden ROC-Kurven zu den nachfolgenden Analysen sind im Anhang (Kapitel 9) separat aufgelistet.

In Tabelle 11 werden die prädiktiven Leistungen der Risikoscores zunächst in einer geschlechtsunabhängigen Analyse (Männer und Frauen zusammen) dargestellt. [Vereinzelte vorläufige Ergebnisse in: (68).]

**Tabelle 11: Prädiktive Leistungen der Risikoscores (geschlechtsunabhängige Analyse, N = 1416)**

Mitangegeben ist die Unter- und Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls. [CCS = Chronisches Koronarsyndrom; ACS = Akutes Koronarsyndrom; DES = Medikamentenfreisetzender Stent; CE = Primärer kombinierter Endpunkt; ACD = Tod unabhängig der Ursache; MI = Myokardinfarkt; IS = Ischämischer Schlaganfall; AUC = Fläche unter der Kurve.] [Vereinzelte vorläufige Ergebnisse in: (68).]

	CCS (N = 678)		ACS (N = 738)		DES-Implantation (CCS & ACS, N = 966)	
	PREDICT- STABLE (N = 549)	CALIBER (N = 408)	DAPT (N = 716)	GRACE 2.0 (N = 735)	PARIS MB (N = 871)	PARIS CTE (N = 898)
	<b>AUC, 95%-Konfidenzintervall</b>					
<b>CE</b>	0,603 (0,520- 0,686)	0,666 (0,561- 0,770)	0,508 (0,447- 0,570)	<b>0,708</b> ( <b>0,651-</b> <b>0,765</b> )	0,661 (0,592- 0,730)	0,649 (0,585- 0,714)
<b>ACD</b>	<b>0,701</b> ( <b>0,609-</b> <b>0,793</b> )	<b>0,709</b> ( <b>0,549-</b> <b>0,870</b> )	0,519 (0,435- 0,604)	<b>0,785</b> ( <b>0,704-</b> <b>0,867</b> )	<b>0,787</b> ( <b>0,706-</b> <b>0,869</b> )	<b>0,718</b> ( <b>0,624-</b> <b>0,812</b> )
<b>MI</b>	0,528 (0,418- 0,638)	0,622 (0,495- 0,749)	0,498 (0,418- 0,578)	0,674 (0,602- 0,747)	0,588 (0,501- 0,675)	0,596 (0,515- 0,677)
<b>IS</b>	0,527 (0,170- 0,883)	<b>0,839</b> ( <b>0,797-</b> <b>0,880</b> )	0,436 (0,275- 0,596)	0,639 (0,488- 0,789)	0,545 (0,364- 0,726)	0,576 (0,394- 0,758)
<b>Blutung</b>	0,607 (0,504- 0,710)	<b>0,752</b> ( <b>0,640-</b> <b>0,865</b> )	0,549 (0,460- 0,637)	0,482 (0,388- 0,575)	0,544 (0,452- 0,636)	0,506 (0,412- 0,601)

Die beste prädiktive Leistung in der geschlechtsunabhängigen Analyse erzielt der CALIBER-Risikorechner für die Vorhersage von IS bei Patienten mit einem CCS (AUC = 0,839), was einem sehr guten Wert entspricht. Für diesen Endpunkt ist er in dieser Analyse auch der einzige Risikoscore mit einem relevanten Ergebnis. Für die Vorhersage von Blutungsereignissen weist ebenfalls nur der CALIBER für CCS-Patienten eine gute prädiktive Leistung auf (AUC = 0,752). Für die Vorhersage von ACD sind alle Risikoscores – bis auf den DAPT-Score – gute Vorhersagemodelle (AUC > 0,7): Der PREDICT-STABLE für CCS-Patienten (AUC = 0,701), der CALIBER für CCS-Patienten (0,709), der GRACE 2.0 für ACS-Patienten (0,785) sowie der PARIS MB (AUC = 0,787) und PARIS CTE (AUC = 0,718) für Patienten mit erfolgter DES-Implantation bei sowohl CCS als auch ACS. Die beste prädiktive Leistung für ACD zeigt dabei der PARIS MB (AUC = 0,787). Für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes aus MI, IS und ACD zeigt der GRACE-Score 2.0 bei ACS-Patienten eine gute prädiktive Leistung (AUC = 0,708). Der DAPT-Score weist keine relevante prädiktive Leistung für ein Ereignis bei ACS-Patienten auf. Für die Vorhersage von MI kann in der geschlechtsunabhängigen Analyse bei keinem der ausgewählten Risikoscores eine relevante prädiktive Leistung beobachtet werden.

Die ROC-Kurven für die geschlechtsunabhängige Analyse sind im Anhang (Kapitel 9, Diagramme 1-30) zu finden.

Da über 70 % des Patientenkollektivs dieser Arbeit männlich waren (1009 von 1416 Patienten), werden anschließend die prädiktiven Leistungen der Risikoscores bei Frauen und Männern im Einzelnen analysiert.

Die Tabelle 12 auf der folgenden Seite zeigt die prädiktiven Leistungen der Risikoscores bei Frauen (407 von 1416 Patienten). Unter den 67 Patienten, welche im Follow-up verloren gingen, waren 18 Frauen.

**Tabelle 12: Prädiktive Leistungen der Risikoscores bei Frauen (N = 407)**

Mitangegeben ist die Unter- und Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls. [CCS = Chronisches Koronarsyndrom; ACS = Akutes Koronarsyndrom; DES = Medikamentenfreisetzender Stent; CE = Primärer kombinierter Endpunkt; ACD = Tod unabhängig der Ursache; MI = Myokardinfarkt; IS = Ischämischer Schlaganfall; AUC = Fläche unter der Kurve.]

	CCS (N = 194)		ACS (N = 213)		DES-Implantation (CCS & ACS, N = 256)	
	PREDICT-STABLE (N = 163)	CALIBER (N = 120)	DAPT (N = 206)	GRACE 2.0 (N = 211)	PARIS MB (N = 230)	PARIS CTE (N = 238)
<b>AUC, 95%-Konfidenzintervall</b>						
<b>CE</b>	0,650 (0,508- 0,792)	0,597 (0,422- 0,773)	0,564 (0,464 - 0,663)	<b>0,749</b> ( <b>0,661-</b> <b>0,836</b> )	<b>0,710</b> ( <b>0,594-</b> <b>0,827</b> )	<b>0,757</b> ( <b>0,648-</b> <b>0,865</b> )
<b>ACD</b>	0,630 (0,475- 0,785)	0,538 (0,332- 0,745)	0,575 (0,462- 0,687)	<b>0,778</b> ( <b>0,657-</b> <b>0,898</b> )	<b>0,705</b> ( <b>0,570-</b> <b>0,840</b> )	<b>0,844</b> ( <b>0,757-</b> <b>0,932</b> )
<b>MI</b>	0,623 (0,383- 0,864)	0,538 (0,320- 0,757)	0,541 (0,393- 0,690)	<b>0,780</b> ( <b>0,677-</b> <b>0,884</b> )	<b>0,734</b> ( <b>0,596-</b> <b>0,872</b> )	<b>0,735</b> ( <b>0,576-</b> <b>0,894</b> )
<b>IS</b>	0,620 (0,179- 1,000)	<b>0,842</b> ( <b>0,775-</b> <b>0,909</b> )	0,486 (0,241- 0,731)	0,644 (0,450- 0,838)	0,577 (0,273- 0,881)	0,619 (0,331- 0,907)
<b>Blutung</b>	0,663 (0,470- 0,856)	0,622 (0,457- 0,788)	0,634 (0,524- 0,744)	0,436 (0,283- 0,589)	0,418 (0,293- 0,543)	0,359 (0,209- 0,509)

Die beste prädiktive Leistung bei den Frauen erzielt der Risikoscore PARIS CTE für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,844) bei Patienten mit erfolgter DES-Implantation (sowohl CCS als auch ACS). Eine weitere sehr gute prädiktive Leistung in der Analyse der Frauen erreicht der CALIBER-Risikorechner für die Vorhersage von IS bei Patienten mit einem CCS (AUC = 0,842). Gute prädiktive Leistungen für die Vorhersage von ACD zeigen der GRACE 2.0 bei ACS-Patienten (AUC = 0,778) und der PARIS MB bei Patienten mit erfolgter DES-Implantation (AUC = 0,705). Für die Vorhersage von MI weisen die Risikoscores GACE 2.0 bei ACS-Patienten (AUC = 0,780) sowie PARIS MB (AUC = 0,734) und PARIS CTE (AUC = 0,735) bei erfolgter DES-Implantation gute prädiktive Leistungen auf. Für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes aus MI, IS und ACD zeigen bei den Frauen der GRACE-Score 2.0 für ACS-Patienten sowie die beiden PARIS-Scores für Patienten nach DES-Implantation gute prädiktive Leistungen (jeweils AUC > 0,7). Bei den Frauen zeigen die Risikoscores PREDICT-STABLE für CCS-Patienten und DAPT für ACS-Patienten keine guten prädiktiven Leistungen für eines der Ereignisse. Für die Vorhersage von Blutungen kann in der Analyse der Frauen bei keinem der

ausgewählten Risikoscores eine relevante prädiktive Leistung beobachtet werden.

Die ROC-Kurven mit relevanten Ergebnissen (AUC > 0,7) für die Analyse der Frauen sind im Anhang (Kapitel 9, Diagramme 31-40) zu finden.

Die Tabelle 13 zeigt die prädiktiven Leistungen der Risikoscores bei Männern (1009 von 1416 Patienten). Unter den 67 Patienten, welche im Follow-up verloren gingen, waren 49 Männer.

**Tabelle 13: Prädiktive Leistungen der Risikoscores bei Männern (N = 1009)**

Mitangegeben ist die Unter- und Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls. [CCS = Chronisches Koronarsyndrom; ACS = Akutes Koronarsyndrom; DES = Medikamentenfreisetzungender Stent; CE = Primärer kombinierter Endpunkt; ACD = Tod unabhängig der Ursache; MI = Myokardinfarkt; IS = Ischämischer Schlaganfall; AUC = Fläche unter der Kurve.]

	CCS (N = 484)		ACS (N = 525)		DES-Implantation (CCS & ACS, N = 710)	
	PREDICT-STABLE (N = 386)	CALIBER (N = 288)	DAPT (N = 510)	GRACE 2.0 (N = 524)	PARIS MB (N = 641)	PARIS CTE (N = 660)
	AUC, 95%-Konfidenzintervall					
<b>CE</b>	0,585 (0,483-0,687)	0,688 (0,559-0,817)	0,495 (0,417-0,574)	0,683 (0,609-0,758)	0,651 (0,570-0,732)	0,580 (0,497-0,663)
<b>ACD</b>	<b>0,752</b> (0,642-0,863)	<b>0,798</b> (0,587-1,000)	0,517 (0,397-0,637)	<b>0,783</b> (0,670-0,895)	<b>0,807</b> (0,699-0,916)	0,661 (0,539-0,784)
<b>MI</b>	0,501 (0,380-0,622)	0,647 (0,496-0,797)	0,479 (0,384-0,574)	0,643 (0,557-0,730)	0,573 (0,476-0,669)	0,566 (0,476-0,655)
<b>IS</b>	0,435 (0,000-0,971)	<b>0,848</b> (0,806-0,890)	0,425 (0,215-0,634)	0,611 (0,366-0,856)	0,495 (0,309-0,681)	0,508 (0,357-0,659)
<b>Blutung</b>	0,576 (0,456-0,696)	<b>0,816</b> (0,680-0,951)	0,532 (0,404-0,659)	0,506 (0,388-0,623)	0,576 (0,460-0,692)	0,571 (0,458-0,685)

In der Analyse der männlichen Patienten sind am häufigsten sehr gute prädiktive Leistungen von Risikoscores zu beobachten: Am besten schneidet der CALIBER bei CCS-Patienten für die Vorhersage von IS ab (AUC = 0,848). Anschließend zeigt der CALIBER eine sehr gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen bei CCS (AUC = 0,816), gefolgt vom PARIS MB für die Vorhersage von ACD nach erfolgter DES-Implantation (AUC = 0,807). Für ACD konnten gute prädiktive Leistungen bei den Risikoscores PREDICT-STABLE (AUC = 0,752) und CALIBER (AUC = 0,798) bei CCS sowie GRACE 2.0 bei ACS (AUC = 0,783)

beobachtet werden. In der Analyse der Männer zeigen die Risikoscores DAPT für ACS-Patienten und PARIS CTE für Patienten nach erfolgter DES-Implantation keine guten prädiktiven Leistungen für eines der Ereignisse. Für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes aus MI, ACD und IS sowie von MI kann in der Analyse der Männer bei keinem der ausgewählten Risikoscores eine relevante prädiktive Leistung beobachtet werden.

Die ROC-Kurven mit relevanten Ergebnissen ( $AUC > 0,7$ ) für die Analyse der Männer sind im Anhang (Kapitel 9, Diagramme 41-46) zu finden.

Die Ergebnisse können abschließend folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Innerhalb der CCS-Gruppe werden insgesamt  $N = 9$  gute und sehr gute prädiktive Leistungen von Risikoscores erzielt (darunter  $N = 4$  mit  $AUC > 0,8$ ). Die Risikoscores für die Patienten mit CCS sind der CALIBER und der PREDICT-STABLE.
- Innerhalb der ACS-Gruppe gibt es in allen Analysen insgesamt  $N = 6$  gute prädiktive Leistungen, welche allesamt vom GRACE 2.0 erreicht werden, darunter stets für die Vorhersage von ACD. Der DAPT-Score als weiterer berechneter Risikoscore für die ACS-Patienten zeigt als einziger Risikoscore in keiner Analyse eine relevante prädiktive Leistung.
- Die Risikoscores PARIS MB und PARIS CTE erzielen zusammen insgesamt  $N = 9$  relevante prädiktive Leistungen (darunter  $N = 2$  mit  $AUC > 0,8$ ), wobei sich das Patientenkollektiv hier sowohl aus der CCS- als auch der ACS-Gruppe zusammen bildet (erfolgte DES-Implantation in der PCI).
- Der CALIBER für CCS-Patienten ist der einzige Risikoscore, der in allen drei Analysen sehr gute prädiktive Leistungen aufweist ( $N = 4$  mit  $AUC > 0,8$ ), darunter stets für die Vorhersage von IS. Zudem zeigt er insgesamt die meisten relevanten prädiktiven Leistungen von allen Risikoscores ( $N = 7$  mit  $AUC > 0,7$ ).
- Für die Vorhersage von ACD können insgesamt am meisten relevante prädiktive Leistungen von Risikoscores beobachtet werden ( $N = 12$ ).

- Für die Vorhersage von MI gibt es nur bei den Frauen relevante prädiktive Leistungen (GRACE 2.0 für ACS-Patienten sowie PARIS MB und PARIS CTE für Patienten mit DES-Implantation bei sowohl CCS als auch ACS).

## 4. Diskussion

Das Forschungsinteresse dieser Arbeit liegt darin, die prädiktiven Leistungen verschiedener ausgewählter Risikoscores hinsichtlich unerwünschter Ereignisse wie Blutungen, Ischämien und Todesfälle für KHK-Patienten nach einer stattgehabten PCI zu ermitteln. Zuverlässige Risikovorhersagemodelle können als Entscheidungshilfe für die Dauer der DAPT bei solchen Patienten nützlich sein.

In folgendem Kapitel sollen die Ergebnisse dieser Arbeit in den literarischen Kontext gestellt und diskutiert werden. Dies beinhaltet insbesondere den Bezug auf die Originalpublikationen der einzelnen Risikoscores sowie weitere Veröffentlichungen, in denen die Risikoscores im Rahmen von Studien angewendet und analysiert wurden. Anschließend wird ein Zusammenhang zum aktuellen, in Leitlinien widergespiegelten, wissenschaftlichen Stand bezüglich der Verwendung von Risikoscores bei KHK gezogen. Zuletzt werden die Limitationen dieser Arbeit genannt.

In den Originalpublikationen der Risikoscores sowie in diversen nachfolgenden Veröffentlichungen werden zur Darstellung der prädiktiven Leistungen die Ergebnisse anhand von ROC-Analysen bzw. c-Statistiken präsentiert. Dabei entspricht die AUC einer ROC-Kurve der c-Statistik (74, 81, 82). Diese Ergebnisse werden mit den Ergebnissen aus dieser Arbeit verglichen.

Aus Gründen der Übersicht werden die einzelnen Risikoscores nacheinander separat diskutiert.

### PREDICT-STABLE

Der PREDICT-STABLE-Score wurde anhand einer Studienpopulation von 739 CCS-Patienten entwickelt, welche nach einer elektiven PCI eine DAPT mit Aspirin und Clopidogrel erhielten. In einem 12-Monats-Follow-up wurden die Patienten auf die Ereignisse MI, IS und Tod (kombiniert als MACE)

verlaufskontrolliert. Nachdem statistisch geeignete Prädiktoren für das Auftreten von MACE ermittelt werden konnten (Alter, Diabetes mellitus, BMI, Nierenfunktion und LVEF), wurde der PREDICT-STABLE-Score für die Risikoabschätzung von MACE innerhalb von 12 Monaten generiert (möglich erreichbare Punktzahl von 0 bis 9). In der ROC-Analyse der Originalpublikation erzielte der PREDICT-STABLE-Score für die Vorhersage von MACE innerhalb von 12 Monaten jedoch keine relevante prädiktive Leistung (AUC = 0,62). (42) Bisher gibt es noch keine weitere Veröffentlichung, in welcher der PREDICT-STABLE-Score systematisch anhand eines CCS-Kollektivs bezüglich seiner prädikativen Leistung analysiert wird. In dieser Arbeit erzielt der PREDICT-STABLE-Score in der geschlechtsunabhängigen Analyse bei 549 CCS-Patienten eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD innerhalb eines Jahres (AUC = 0,701). Bei 386 männlichen CCS-Patienten weist er für die Vorhersage von ACD sogar eine etwas bessere prädiktive Leistung auf (AUC = 0,752). Darüber hinaus können keine weiteren relevanten prädiktiven Leistungen für den PREDICT-STABLE-Score in dieser Arbeit erzielt werden. Für den primären kombinierten Endpunkt aus MI, IS und ACD, welcher in der Originalpublikation dem Auftreten von MACE entspricht, ist das Ergebnis der geschlechtsunabhängigen Analyse dieser Arbeit ähnlich zu dem der Originalpublikation (AUC = 0,603 vs. AUC = 0,62). Eine separate ROC-Analyse für die Vorhersage von Todesfällen alleine ist in der Originalpublikation nicht erfolgt. Die Tatsache, dass der PREDICT-STABLE-Score in dieser Arbeit für die Vorhersage von ACD bei Männern eine gute (AUC = 0,752) und in der geschlechtsunabhängigen Analyse eine ebenfalls gute (AUC = 0,701) prädiktive Leistung erzielt, sollte in zukünftigen Studien ähnlicher Art erneut überprüft werden, da die prädiktive Leistung des Risikoscores für diesen Endpunkt alleine besser geeignet zu sein scheint, als für den kombinierten Endpunkt MACE.

### CALIBER

Die im Rahmen der CALIBER-Studie entwickelten Risikovorhersagemodelle basieren auf den Daten von insgesamt 102023 CCS-Patienten, welche durchschnittlich 4,4 Jahre auf die Ereignisse Gesamtmortalität sowie den

gemeinsamen Endpunkt aus nicht-tödlichem MI und Tod aufgrund eines koronaren Ereignisses verlaufskontrolliert wurden. Es wurden Risikomodelle für die Vorhersage der 5-Jahres-Mortalität sowie der Kombination aus nicht-tödlichem MI und koronarem Herztod generiert, welche eine Vielzahl von Prädiktoren berücksichtigen (Alter, Geschlecht, soziale Situation, KHK-Typ, kürzlich erfolgte Revaskularisierung, vorheriger MI, Einnahme langwirksamer Nitrate, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Rauchen, Blutlipide, Herzinsuffizienz, pAVK, Vorhofflimmern, Schlaganfall, chronische Nierenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Malignomkrankung, chronische Lebererkrankung, Depression, Angststörung, Herzfrequenz, Kreatinin, Leukozytenzahl und Hämoglobin-Wert). In der internen Validierung der Risikomodelle betrug der c-Index 0,811 für die Gesamtmortalität und 0,778 für die Kombination aus nicht-tödlichem MI und koronarem Herztod. In einer externen Validierung betrug der c-Index 0,735 für die Gesamtmortalität und 0,718 für die Kombination aus nicht-tödlichem MI und koronarem Herztod. (50)

In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2017 über biomarkerbasierte Risikoscores wird betont, dass der CALIBER-Risikorechner trotz seiner guten prädiktiven Leistung für die Gesamtmortalität wegen der hohen Anzahl an notwendigen Variablen zur Risikoberechnung im klinischen Alltag nur schwer umzusetzen sei (83).

Bisher liegen keine nachfolgenden Veröffentlichungen vor, in denen der online verfügbare CALIBER-Risikorechner für die Vorhersage der 5-Jahres-Mortalität in Prozent ([www.caliberresearch.org/model](http://www.caliberresearch.org/model)) strukturell bezüglich der prädikativen Leistung bei CCS-Patienten analysiert wird.

Für die Vorhersage von ACD innerhalb eines Jahres zeigt der CALIBER-Risikorechner in dieser Arbeit mit AUC = 0,709 in der geschlechtsunabhängigen Analyse (408 CCS-Patienten) und mit AUC = 0,798 bei den Männern (288 CCS-Patienten) eine jeweils gute prädiktive Leistung. Dies bestätigt den CALIBER-Risikorechner zunächst als gutes Vorhersagemodell für die Gesamtmortalität, wofür er letztendlich auch entwickelt wurde. Darüber hinaus weist er geschlechtsunabhängig, bei Männern und bei Frauen (120 CCS-Patientinnen) jeweils eine sehr gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von IS innerhalb

eines Jahres auf ( $AUC > 0,8$ ), obwohl dies kein Endpunkt bei der Entwicklung des Risikoscores war und er für diesen Zweck nicht generiert wurde. Ein ebenfalls neues Ergebnis ist das Abschneiden des CALIBER-Risikorechners für die Vorhersage von Blutungsereignissen innerhalb eines Jahres: In der geschlechtsunabhängigen Analyse wird hierfür eine gute ( $AUC = 0,752$ ) und bei den Männern eine sehr gute prädiktive Leistung erzielt ( $AUC = 0,816$ ). Diese Ergebnisse sind Argumente dafür, das Anwendungsspektrum des CALIBER-Risikoscores für die Risikostratifizierung von CCS-Patienten bezüglich IS und Blutungen zu erweitern. Die gute und sehr gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen kann auch in der Vielzahl der für die Berechnung des CALIBER-Risikoscores notwendigen Variablen begründet sein, worunter einige auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sind (z.B. hohes Alter, Rauchen oder chronische Leber- und Nierenerkrankungen) (84-86).

### PARIS-Scores

Im Rahmen der PARIS-Studie wurden anhand der Daten von 4190 Patienten unter Ermittlung relevanter Prädiktoren zwei separate Risikoscores für die Vorhersagen von CTE (Kombination aus Stentthrombose und MI) und MB (Blutung nach BARC Typ 3 oder 5) entwickelt. Die hier eingeschlossenen Patienten erhielten eine DES-Implantation im Rahmen einer PCI bei KHK (CCS- und ACS-Patienten), eine anschließende DAPT bei Entlassung und wurden über 24 Monate auf die Ereignisse CTE und MB verlaufskontrolliert. (52)

### PARIS MB

Der PARIS-Score MB kann eine Punktzahl zwischen 0 und 15 erreichen und dient der Risikoabschätzung eines Blutungsereignisses (nach BARC Typ 3 oder 5) innerhalb der nächsten 24 Monate bei Patienten mit erfolgter DES-Implantation. Die ermittelten Prädiktoren für MB waren ein erhöhtes Alter, BMI, aktuelles Rauchen, Anämie, Nierenfunktionsstörung sowie eine Triple-Therapie (DAPT + OAK) bei Entlassung. Das Risikomodell für die Vorhersage von MB konnte in der gesamten Kohorte eine c-Statistik von 0,72 erzielen. In einer externen Validierungskohorte betrug die c-Statistik 0,64. (52)

In einer Publikation aus dem Jahr 2018 wurde die prädiktive Leistung des Paris-Scores MB an 5973 chinesischen ACS-Patienten nach erfolgter PCI und DES-Implantation überprüft. Das Follow-up auf Blutungsereignisse dauerte entsprechend der Originalpublikation 24 Monate. Der PARIS-Score MB zeigte hier keine relevante prädiktive Leistung zur Vorhersage von Blutungsereignissen innerhalb von 2 Jahren (c-Statistiken von 0,56 für Blutungen nach BARC Typ 3 oder 5 und 0,58 für jegliche klinisch relevanten Blutungen). (87) Diese Studie schloss allerdings nur Patienten mit ACS ein, wobei der PARIS-Score MB ebenso für Patienten mit CCS nach DES-Implantation entwickelt wurde (87, 52).

In einer multizentrischen Studie aus dem Jahr 2019 wurde die prädiktive Leistung des PARIS-Scores MB an 4310 ACS-Patienten aus 6 europäischen Ländern (Spanien, Italien, Schweiz, Griechenland, Serbien und Vereinigtes Königreich) analysiert, welche nach erfolgter PCI mit BMS- und/oder DES-Implantation eine DAPT mit entweder Ticagrelor oder Prasugrel erhielten. Die c-Statistik zur Ermittlung der prädikativen Leistung für MB betrug hier 0,56 und war demnach nicht relevant. (88) Diese Studie schloss allerdings ebenfalls nur ACS-Patienten ein. Außerdem erhielten Patienten in dieser Studie in der PCI neben DES auch BMS, während der PARIS-Score MB ausschließlich anhand einer Kohorte mit erfolgter DES-Implantation generiert wurde (88, 52).

In einer 2018 veröffentlichten Studie mit 1926 ACS-Patienten nach PCI und anschließender DAPT konnte für den PARIS-Score MB eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen nach BARC Typ 3 oder 5 innerhalb eines Jahres gezeigt werden (c-Statistik von 0,73). Dagegen lag keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen nach BARC Typ 2, 3 oder 5 vor (c-Statistik von 0,63). (89)

In dieser Arbeit wurde der PARIS-Score MB für 871 CCS- und ACS-Patienten mit erfolgter DES-Implantation (230 Frauen und 641 Männer) berechnet. Es zeigt sich in keiner der Analysen eine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen innerhalb eines Jahres. Als Blutungsereignis galt im Follow-up dieser Arbeit jedoch jede Art der klinisch relevanten Blutung (im Gegensatz zur PARIS-Studie mit einer Blutung stets nach BARC Typ 3 und 5), was eventuell zu Abweichungen in der Risikovorhersage geführt haben kann. Unterschiede in den

prädiktiven Leistungen des PARIS-Scores MB bei verschiedenen Definitionen des Blutungsereignisses gab es auch in den zuvor angegebenen Publikationen aus dem Jahr 2018 (87, 89). Zudem lag der Follow-up-Zeitraum in dieser Arbeit bei einem Jahr, im Gegensatz zu zwei Jahren bei der PARIS-Studie (52). Zwar lag die c-Statistik in der Originalpublikation für die Vorhersage von Blutungen bei der Studienkohorte mit einem Wert von 0,72 im guten Bereich, in der Validierungskohorte konnte jedoch keine relevante prädiktive Leistung erzielt werden (52). In Widerspruch zu dem Ziel des PARIS-Scores MB, eine Risikoabschätzung für Blutungsereignisse durchzuführen, kann in der Analyse der Frauen eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI (AUC = 0,734) beobachtet werden, was per Definition dem PARIS-Score CTE vorbehalten sein sollte. Ein Grund hierfür kann die gemeinsame Verwendung gleicher Risikofaktoren in beiden PARIS-Scores sein (derzeitiges Rauchen und Nierenfunktionsstörungen) (52). Für die Vorhersage von ACD innerhalb eines Jahres kann in der geschlechtsunabhängigen Analyse sowie in der Analyse der Frauen eine gute (AUC > 0,7) und in der Analyse der Männer eine sehr gute (AUC = 0,807) prädiktive Leistung beobachtet werden. Die prädiktive Leistung des PARIS-Scores MB für den Endpunkt ACD wurde bisher in keiner Publikation überprüft; die Ergebnisse dieser Arbeit lassen also eine neue Debatte über die mögliche Erweiterung seines Anwendungsspektrums für die Vorhersage von Todesfällen zu. Zudem weist der PARIS-Score MB in dieser Arbeit eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes aus MI, IS und ACD innerhalb eines Jahres bei Frauen auf (AUC = 0,710).

### PARIS CTE

Der PARIS-Score CTE kann eine Punktzahl zwischen 0 und 12 erreichen und dient der Risikoabschätzung von CTE (Kombination aus Stentthrombose und MI) innerhalb der nächsten 24 Monate bei Patienten mit erfolgter DES-Implantation im Rahmen einer PCI. Die ermittelten Prädiktoren für CTE waren ACS, vorherige Revaskularisierung, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörung sowie aktuelles Rauchen. Das Risikomodell für die Vorhersage von CTE konnte in der

Studienkohorte eine c-Statistik von 0,70 erzielen. In einer externen Validierungskohorte betrug die c-Statistik 0,65. (52)

In der (beim PARIS-Score MB bereits erwähnten) Publikation aus dem Jahr 2018 mit 5973 ACS-Patienten aus China konnte der PARIS-Score CTE keine relevanten prädikativen Leistungen aufweisen (c-Statistiken von 0,57 für CTE, 0,54 für die Kombination aus Tod, MI und Stentthrombose sowie 0,53 für die Kombination aus Tod, MI, Stentthrombose und IS) (87). Wie schon erläutert, schloss diese Studie jedoch nur ACS-Patienten mit DES ein, wobei der PARIS-Score CTE ebenso für Patienten mit CCS nach DES-Implantation entwickelt wurde (87, 52).

In der (ebenfalls beim PARIS-Score MB bereits genannten) multizentrischen, retrospektiven Studie aus dem Jahr 2019 mit 4310 ACS-Patienten aus 6 europäischen Ländern erzielte die c-Statistik zur Ermittlung der prädikativen Leistung für CTE einen Wert von 0,64 (88). Diese Studie schloss jedoch auch nur ACS-Patienten ein, unter denen einige in der PCI auch einen BMS implantiert bekamen, während die PARIS-Scores ausschließlich anhand einer Kohorte mit erfolgter DES-Implantation generiert wurden (88, 52).

In einer monozentrischen Studie aus dem Jahr 2019 mit 9782 Patienten nach erfolgter DES-Implantation konnten in den ROC-Analysen sowohl für die 2-Jahres-Mortalität (AUC = 0,607) als auch für die Kombination aus Tod, MI, Stentthrombose und IS (AUC = 0,544) keine relevanten prädikativen Leistungen erzielt werden (90).

In dieser Arbeit wurde die Studienpopulation im 360-Tages-Follow-up nicht auf das Ereignis der Stentthrombose verlaufskontrolliert, demnach konnte auch keine Analyse für einen gemeinsamen Endpunkt aus MI und Stentthrombose - wie es in der Originalpublikation des PARIS-Scores bezüglich CTE der Fall war - durchgeführt werden. Für die alleinige Vorhersage von MI kann lediglich bei den Frauen eine gute prädiktive Leistung des PARIS-Scores CTE beobachtet werden (AUC = 0,735 bei 238 CCS- und ACS- Patientinnen), wobei hier das Ergebnis besser ausfällt, als für die Vorhersage von CTE in der Studienkohorte der Originalpublikation (c-Statistik 0,70) (52). Für die Vorhersage von ACD innerhalb eines Jahres wird in der geschlechtsunabhängigen Analyse bei 898 CCS- und

ACS-Patienten eine gute (AUC = 0,718) und bei den Frauen eine sehr gute (AUC = 0,844) prädiktive Leistung des Risikoscores erzielt. In der Studie aus dem Jahr 2018 wurden Todesfälle zwar im Follow-up berücksichtigt, jedoch in kombinierte Endpunkte eingeschlossen, welche keine relevanten prädiktiven Leistungen erzielten (87). In der monozentrischen Studie aus dem Jahr 2019 wurde die prädiktive Leistung für die Mortalität zwar separat überprüft, dies jedoch für den Zeitraum von 2 Jahren und ohne relevantes Ergebnis (90). In dieser Arbeit weist der PARIS-Score CTE eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes aus MI, IS und ACD innerhalb eines Jahres bei Frauen auf (AUC = 0,757), wobei er hier etwas besser als der PARIS MB abschneidet (AUC = 0,710). Bei den Männern zeigt der PARIS-Score CTE in dieser Arbeit keine relevante prädiktive Leistung. In künftigen Studien solcher Art empfiehlt sich eine erneute Ermittlung der prädikativen Leistung des PARIS-Scores CTE für den alleinigen Endpunkt ACD sowie eventuell eine zusätzliche Analyse für Frauen und Männer getrennt.

### GRACE 2.0

Ziel der Studie war die Entwicklung und externe Validierung einer überarbeiteten Version des GRACE-Risikoscores (GRACE 2.0) zur akuten und längerfristigen prozentualen Risikovorhersage der Krankenhaus-/6-Monats-/1-Jahres- und 3-Jahres-Mortalität sowie der Kombination aus den Ereignissen Tod und MI innerhalb eines Jahres. Zu den Prädiktoren des GRACE-Scores 2.0 gehören Alter, Herzfrequenz, Blutdruck, Herzinsuffizienz (Killip-Klassifikation), Diuretika-Einnahme, Kreatinin, Niereninsuffizienz, ST-Segmentabweichungen im EKG, erhöhtes Troponin und ein Herzstillstand bei Aufnahme. Der GRACE-Score 2.0 wurde aus einer Kohorte von 32037 ACS-Patienten aus dem GRACE-Register ermittelt und extern an 3035 ACS-Patienten validiert. In der GRACE-Kohorte zeigten alle Risikovorhersagemodelle eine gute c-Statistik mit c-Indizes  $\geq 0,74$ . In der externen Validierung lagen die c-Indizes für die 1- und 3-Jahres-Mortalität jeweils bei über 0,82, bei der kombinierten Risikoabschätzung von Tod und MI war die prädiktive Leistung etwas geringer (c-Statistik von 0,78). (66)

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2020 mit 48282 ACS-Patienten aus Schottland und 22589 ACS-Patienten aus Schweden wurden für den GRACE-Score 2.0 folgende prädiktive Leistungen für die 1-Jahres-Mortalität mittels ROC-Analysen ermittelt: Für den Typ-1-Myokardinfarkt (primäre Myokardischämie durch einen koronararteriellen Thrombus) betragen die AUCs 0,83 und 0,85; für den Typ-2-Myokardinfarkt (KHK-unabhängiges Missverhältnis von myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf) betragen die AUCs jeweils 0,73. (91).

In einer Studie aus dem Jahr 2016 war das Ziel, die prädiktive Leistung des GRACE-Scores 2.0 für die 1-Jahres-Mortalität innerhalb einer multiethnischen Studienpopulation von 2131 ACS-Patienten (TRACE-CORE) zu analysieren. In der gesamten Studienkohorte betrug der c-Index 0,77. Zusätzlich wurden innerhalb der TRACE-CORE-Kohorte die prädikativen Leistungen für unter anderem STEMI-Patienten (c-Index = 0,94), NSTEMI-Patienten (c-Index = 0,78) und Afroamerikaner (c-Index = 0,87) separat analysiert. (92)

In einer weiteren Publikation aus dem Jahr 2016 mit 396 NSTE-ACS-Patienten konnte für die 1-Jahres-Mortalität eine gute prädiktive Leistung des GRACE-Scores 2.0 ermittelt werden (AUC = 0,77); die Krankenhausmortalität wies dagegen keine relevante prädiktive Leistung auf (AUC = 0,62) (80). Hierbei handelte es sich jedoch um eine monozentrische Studie mit einer relativ kleinen Studienpopulation, zudem wurden nur NSTE-ACS-Patienten eingeschlossen, wobei der GRACE-Score 2.0 alle Patienten mit einem ACS (auch STEMI) einbezieht (80, 66).

In dieser Arbeit wurde der GRACE-Score 2.0 für 735 ACS-Patienten berechnet und als numerischer Punktwert dokumentiert (im Risikorechner zu finden bei dem Ergebnis zur 6-Monats-Mortalität, vgl. Abb. 7 im Kapitel „Berechnung der Risikoscores“). Dabei zeigt er in allen Analysen dieser Arbeit eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD innerhalb eines Jahres (AUC = 0,785 geschlechtsunabhängig, AUC = 0,778 bei Frauen und AUC = 0,783 bei Männern). Diese Ergebnisse bestätigen - wie auch die Ergebnisse der zuvor aufgeführten Studien (80, 91, 92) - den GRACE-Score 2.0 weiterhin als zuverlässigen Risikoscore für die Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität. Für die

Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes aus MI, ACD und IS zeigt der GRACE-Score 2.0 in dieser Arbeit eine gute prädiktive Leistung in der geschlechtsunabhängigen Analyse (AUC = 0,708) sowie in der Analyse der Frauen (AUC = 0,749), obwohl IS in der GRACE-Studie selbst kein ausgewählter Endpunkt war. Darüber hinaus kann bei den Frauen (211 ACS-Patientinnen) eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI innerhalb eines Jahres ermittelt werden (AUC = 0,780), dieser Endpunkt wird beim GRACE-Score 2.0 jedoch nur in Kombination mit Todesfällen innerhalb eines Jahres berücksichtigt. Es empfiehlt sich demnach in künftigen Studien zur Ermittlung der prädiktiven Leistung des GRACE-Scores 2.0 bei ACS-Patienten neben dem alleinigen Endpunkt ACD zusätzlich den kombinierten Endpunkt aus MI und ACD (entsprechend dem GRACE-Score 2.0) zu wählen.

#### DAPT:

Der DAPT-Score dient der Risikoabschätzung von sowohl ischämischen Ereignissen als auch Blutungen in dem Zeitraum von 12-30 Monaten nach einer erfolgten PCI und soll so ermitteln, welche dieser Patienten von einer verlängerten DAPT über ein Jahr hinaus profitieren würden. Er wurde anhand von 11648 Patienten entwickelt, welche 1 Jahr nach einer PCI und DAPT weder Blutungs- noch Ischämieereignisse aufwiesen. Die Patienten wurden anschließend in zwei Gruppen unterteilt, von denen eine Gruppe weiterhin eine DAPT bis 30 Monate nach der PCI durchlief. In einem Follow-up bis 30 Monate nach der PCI wurden die Patienten auf ischämische Ereignisse (Kombination aus MI und Stentthrombose) und Blutungen (entsprechend den GUSTO-Kriterien) verlaufskontrolliert. Die hieraus entwickelten Risikovorhersagemodelle zeigten in der Ableitungskohorte für ischämische Ereignisse eine c-Statistik von 0,70 und für Blutungen eine c-Statistik von 0,68. In einer externen Validierungskohorte betragen die c-Statistiken der Risikovorhersagemodelle für sowohl für ischämische Ereignisse als auch Blutungen 0,64. (56)

Eine aktuelle systematische Literaturzusammenschau aus dem Jahr 2020 fasst die Analysen von insgesamt 13 Studien zusammen, welche den DAPT-Score bei Patienten nach erfolgter PCI auf seine prädiktive Leistung bezüglich

ischämischer Ereignisse und Blutungen überprüft hatten. Die c-Statistiken dieser Studien zeigten für die ischämischen Endpunkte Werte zwischen 0,53 und 0,71 und für Blutungen Werte zwischen 0,49 und 0,71. Insgesamt entsprachen diese Ergebnisse nur bescheidenen prädiktiven Leistungen des DAPT-Scores für beide Endpunkte. (93)

Zunächst sollte erwähnt werden, dass in dieser Arbeit das Patientenkollektiv zur Berechnung des DAPT-Scores nicht mit dem aus der DAPT-Studie übereinstimmt: Während in der DAPT-Studie Patienten ein Jahr nach einer PCI und DAPT ohne stattgehabte Ereignisse für weitere 18 Monate verlaufskontrolliert wurden und anhand dieser Patienten der DAPT-Score entwickelt wurde (56), sind in dieser Arbeit alle Patienten mit einem ACS bei Aufnahme (unabhängig der kardiologischen Vorgeschichte) und verfügbaren Risikoparametern zur Berechnung des DAPT-Scores (N = 716) eingeschlossen worden. Ein Grund hierfür war die Tatsache, dass im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit in der Biobank der TuePIC-Studie für Zeitpunkt der Patientenaufnahme zwar Informationen über vorherige Ereignisse wie MI oder PCI sowie die Aufnahmemedikation dokumentiert waren, jedoch war nicht ersichtlich, ob einige dieser Patienten zu diesem Zeitpunkt genau ein „eventfreies“ Jahr unter einer DAPT nach stattgehabter PCI durchliefen. Zudem gibt es keine relevanten Veröffentlichungen zur Ermittlung der prädiktiven Leistung des DAPT-Scores für ACS-Patienten unabhängig der kardiologischen Vorgeschichte, so wie es in dieser Arbeit systematisch erfolgte.

In dieser Arbeit können für den DAPT-Score keine relevanten prädiktiven Leistungen für einen der Endpunkte im Zeitraum von 360 Tagen nach Krankenhausaufnahme beobachtet werden. Trotz des nicht kompatiblen Patientenkollektivs, was zu Abweichungen im Vergleich zur Originalpublikation geführt haben kann, sollte erwähnt werden, dass in der Originalpublikation der DAPT-Score lediglich in der Studienkohorte und für die Vorhersage von ischämischen Ereignissen (Kombination aus MI und Stentthrombose) eine knapp gute prädiktive Leistung mit einer c-Statistik von 0,70 erzielte (56). In der 2020 veröffentlichten Literaturzusammenschau von 13 Studien fiel seine Performance insgesamt ebenfalls nur bescheiden aus (93).

In keiner Publikation zur Ermittlung der prädikativen Leistungen für die hier ausgewählten Risikoscores wurden zusätzlich Analysen für Frauen und Männer separat durchgeführt. Da in dieser Arbeit im Rahmen dieser zusätzlichen Auswertungen zum Teil unterschiedliche Ergebnisse zu beobachten sind, wird ein solches Vorgehen für künftige Studien ebenfalls vorgeschlagen. Der CALIBER-Risikorechner, welcher insgesamt die meisten relevanten prädiktiven Leistungen von allen Risikoscores aufweist, berücksichtigt als einziger der Risikoscores das Geschlecht als Variable für die Risikoberechnung. Die Vielzahl an relevanten prädiktiven Leistungen des CALIBER in dieser Arbeit kann darin begründet sein, dass im Vergleich zu den anderen Risikoscores für die Risikoberechnung ein breiteres Spektrum an prädiktiven Faktoren erfragt wird, welches von klinischen Merkmalen und Laborparametern bis hin zu demographischen Faktoren und zahlreichen Nebenerkrankungen reicht (50). In den aktuellen CCS-Leitlinien wird die CALIBER-Studie unter anderem als Beleg dafür aufgeführt, dass leicht verfügbare Biomarker wie die Herzfrequenz, Hämoglobin und die Anzahl der weißen Blutkörperchen die Prognose bei Patienten mit CCS nachweislich vorhersagen können (8, 50).

In dieser Arbeit hat sich herausgestellt, dass einige Risikoscores gute und teilweise sogar sehr gute prädiktive Leistungen für Ereignisse aufweisen, zu deren Vorhersagen sie ursprünglich nicht entwickelt und diesbezüglich in der Literatur noch nicht analysiert wurden (exemplarisch der CALIBER zur Vorhersage von IS und Blutungen). Diese Ergebnisse lassen eine Debatte über die Erweiterung des Anwendungsspektrums dieser Risikoscores bezüglich der entsprechenden Ereignisse zu.

Nach einer PCI schlagen die Leitlinien für die Dauer der DAPT bei KHK-Patienten in Bezug auf das Blutungsrisiko folgendes vor: Bei CCS sollte die Dauer der DAPT 6 Monate betragen, bei erhöhtem Blutungsrisiko kann eine Verkürzung der Dauer auf bis zu 1 Monat angestrebt werden. Bei ACS-Patienten und niedrigem Blutungsrisiko kann die Dauer der DAPT 12 Monate oder länger betragen, bei

erhöhtem Blutungsrisiko ist eine Verkürzung auf 6 Monate denkbar (8, 94). Der CALIBER-Risikorechner weist als einziger Risikoscore dieser Arbeit relevante prädiktive Leistungen für die Vorhersage von Blutungen auf (AUC = 0,752 geschlechtsunabhängig und AUC = 0,816 bei Männern).

In der aktuellen CCS-Leitlinie wird betont, dass im Rahmen mehrerer Studien bereits gezeigt werden konnte, dass die Verwendung von Biomarkern bei Risikoscores die Risikovorhersage gegenüber der Verwendung von traditionellen Risikofaktoren verbessern kann. Dennoch sollte der zusätzliche Nutzen einer Verwendung von Risikoscores zur Einschätzung von Patientenrisiken sowie insbesondere zur Therapieanpassung bei CCS noch weiter erforscht werden. (8)

In der Leitlinie zum Management des NSTEMI-ACS wird bereits die Verwendung des GRACE-Scores 2.0 zur direkten Risikoeinschätzung der Krankenhaus-/6-Monats-/1-Jahres- und 3-Jahres-Mortalität sowie des kombinierten Risikos aus Tod und MI nach einem Jahr empfohlen (40).

In summa bleibt die Risikoabschätzung unerwünschter Ereignisse nach einer PCI eine Herausforderung, auch weil sich die pathophysiologischen Mechanismen und Risikofaktoren für sowohl thromboischämische Ereignisse einerseits als auch Blutungen andererseits überschneiden können (84-86). Es zeigt sich, dass Risikoscores für thromboischämische Ereignisse zum Teil die gleichen prädiktiven Faktoren wie Risikoscores für Blutungsereignisse verwenden (52). Daher sollte zukünftig insbesondere geklärt werden, inwiefern weitere prognostische Faktoren, wie etwa vermehrt Biomarker, zur Verbesserung von Risikovorhersagemodellen beitragen können (8, 95, 96).

#### Limitationen:

Eine Limitation dieser Arbeit ist die Tatsache, dass es sich um eine monozentrische Studie handelte. Darüber hinaus erfolgten die Patientenauswahl sowie die Berechnungen der Risikoscores retrospektiv, weswegen fehlende Patientenparameter bei Krankenhausaufnahme zum späteren Zeitpunkt nicht

mehr ermittelt werden konnten. Im Vergleich zu den Studienkohorten mancher Originalpublikationen der Risikoscores (insbesondere GRACE und CALIBER) war die Studienpopulation dieser Arbeit mit insgesamt 1416 Patienten verhältnismäßig gering, welche sich durch die Zuweisung verschiedener Patientengruppen (CCS, ACS und nach DES-Implantation) zu entsprechenden Risikoscores noch weiter verkleinerte. Der Follow-up-Zeitraum von 360 Tagen zur Ermittlung des primären kombinierten Endpunktes sowie der sekundären Endpunkte kann dazu geführt haben, dass unerwünschte Ereignisse, welche unmittelbar nach Ende des Follow-ups eingetreten sind, nicht erfasst wurden. Andererseits war das Ziel dieser Studie die Vorhersage für das Outcome mithilfe von Risikoscores im kurzfristigen Verlauf über 360 Tage, weswegen dieser Zeitraum bewusst gewählt wurde. Für künftige Studien kann der Nutzen eines längeren Follow-up-Zeitraumes diskutiert werden. Eine weitere mögliche Limitation ist die Tatsache, dass 67 Patienten (4,7 %) während des 360-Tage-Follow-ups verloren gingen. Für die Berechnung des DAPT-Scores wurden die Patienten nicht entsprechend der Originalpublikation eingeschlossen („eventfreies“ Jahr unter DAPT nach erfolgter PCI) (56), sondern alle ACS-Patienten im Rahmen der TuePIC-Studie mit verfügbaren Variablen (unabhängig der kardiologischen Vorgeschichte). Jede Art der klinisch relevanten Blutung wurde in dieser Arbeit als Blutungsereignis definiert und dokumentiert (ab BARC Typ 2, vgl. Kapitel „Follow-up“), während der PARIS-Score MB eine Blutung stets nach BARC Typ 3 oder 5 (52, 55) und der DAPT-Score eine Blutung nach den GUSTO-Kriterien (56, 60) definierte. Schlussendlich sollte erwähnt werden, dass es bei Analysen solcher Art und anschließend dem Vergleich mit sowohl Original- als auch weiteren Publikationen stets Diskrepanzen in der Zusammensetzung und Größe der Studienpopulationen gibt.

## 5. Zusammenfassung

Thromboischämische Ereignisse und Blutungen sind mögliche schwerwiegende Komplikationen nach einer perkutanen Koronarintervention bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit. Demnach sollte die Dauer der dualen antithrombozytären Therapie je nach individuellem Patientenrisiko angepasst werden. Hierzu sind zuverlässige Risikovorhersagemodelle zur Identifikation von Hochrisikopatienten für solche Ereignisse notwendig.

In dieser Arbeit werden für 6 ausgewählte Risikoscores (PREDICT-STABLE, GRACE 2.0, CALIBER, DAPT, PARIS MB und PARIS CTE) die prädiktiven Leistungen bezüglich unerwünschter Ereignisse nach einer PCI anhand eines Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Tübingen ermittelt. Es wurden 1416 Patienten mit symptomatischer KHK (chronisches und akutes Koronarsyndrom) und erfolgter PCI retrospektiv ausgewählt und zugeordnete Risikoscores berechnet. In einem anschließenden 360-Tage-Follow-up konnten 1349 Patienten auf die Ereignisse Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Blutung und Tod verlaufskontrolliert werden (67 Patienten gingen im Follow-up verloren). Mittels ROC-Kurven und der Berechnung der Flächen unter den Kurven (AUC) kann für jeden Risikoscore die prädiktive Leistung zur Vorhersage jedes Ereignisses in unserem Patientenkollektiv dargestellt werden. Zusätzlich werden diese Analysen auch für Frauen und Männer separat durchgeführt, wobei hier zum Teil unterschiedliche Ergebnisse zu beobachten sind.

Anschließend werden die Ergebnisse mit der gängigen Literatur verglichen. Einige Risikoscores schneiden in unserem Patientenkollektiv besser für die Vorhersage unerwünschter Ereignisse ab, als für das Ereignis, wofür sie ursprünglich entwickelt wurden. Insbesondere der CALIBER-Risikorechner kann nach unseren Erkenntnissen zusätzlich zur Risikoabschätzung von ischämischen Schlaganfällen und Blutungsereignissen nach einer PCI herangezogen werden, was sein Anwendungsspektrum erweitern würde. Im Vergleich zu den anderen Risikoscores werden beim CALIBER-Risikorechner deutlich mehr Variablen für die Risikoberechnung benötigt, unter denen sich auch vermehrt Biomarker befinden (50).

Zur Verbesserung von Risikovorhersagemodellen solcher Art sollte künftig neben den konventionellen klinischen Parametern und Patientencharakteristika der Nutzen einer vermehrten Verwendung von Biomarkern weiter erforscht werden (8, 95, 96).

## 6. Literaturverzeichnis

1. Yarmoliuk T, Huy C. Kardiovaskuläre Risikostratifizierung in der primärärztlichen Versorgung: Entspricht der Einsatz von Risikoscores deren Potenzial? Gesundheitswesen. 2011;73(08/09):A76.
2. Hense H-W, Kleideiter J. Risiko-Scores in der kardiovaskulären Primärprävention — Evaluation, Anwendung und Nutzen. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie. 2012;62(5):251-5.
3. Gohlke H. [Modern risk scores in cardiology]. Dtsch Med Wochenschr. 2009;134(40):2001-5.
4. Ginhina C, Bejan I, Ceck CD. Modern risk stratification in coronary heart disease. Journal of medicine and life. 2011;4(4):377-86.
5. Meyer J, Breithardt G, Erbel R, Erdmann E, Gohlke H, Hanrath P, et al. Leitlinie Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris. Z Kardiol. 1998;87:907-11.
6. Beltrame JF, Dreyer R, Tavella R. Epidemiology of coronary artery disease. Coronary artery disease-current concepts in epidemiology, pathophysiology, diagnostics and treatment: InTech; 2012.
7. Herold G, editor. Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung; 2016; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold, Gerd; 2016.
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2019; ehz425. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
9. Koenig W. Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit. Zeitschrift für Kardiologie. 1998;87(2):s003-s7.
10. Löwel H. Themenheft 33" Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt". 2006.
11. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2013;56(5):650-5.
12. Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. 2017.
13. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. The American journal of pathology. 1977;86(3):675-84.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993;362(6423):801-9.
15. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. The New England journal of medicine. 1999;340(2):115-26.
16. Simon BC, Noll B, Maisch B. Endotheliale Dysfunktion — eine Bestandsaufnahme und Ansätze zur Therapie. Herz. 1999;24(1):62-71.
17. Münzel T. Endotheliale Dysfunktion: Pathophysiologie, Diagnostik und prognostische Bedeutung. Dtsch med Wochenschr. 2008;133(47):2465-70.

18. Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, Butany J. Atherosclerosis: pathogenesis and pathology. *Diagnostic Histopathology*. 2012;18(11):461-7.
19. Douglas G, Channon KM. The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*. 2010;38(8):397-402.
20. Crowther MA. Pathogenesis of Atherosclerosis. *ASH Education Program Book*. 2005;2005(1):436-41.
21. Allahverdian S, Chaabane C, Boukais K, Francis GA, Bochaton-Piallat M-L. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2018;114(4):540-50.
22. Insull W, Jr. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(1):S3-S14.
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
24. General US. The health benefits of smoking cessation. Washington: Department of Health and Human Services. 1990.
25. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: twenty-five—year follow-up of the seven countries study. *Jama*. 1995;274(2):131-6.
26. MacMahon S, Peto R, Collins R, Godwin J, Cutler J, Sorlie P, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
27. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, Group MRFITR. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes care*. 1993;16(2):434-44.
28. Pandey AK, Blaha MJ, Sharma K, Rivera J, Budoff MJ, Blankstein R, et al. Family history of coronary heart disease and the incidence and progression of coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2014;232(2):369-76.
29. Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *American Journal of Critical Care*. 1998;7(3):240.
30. Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, Rasheed A, Taleb A, Imran A, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(7):524-33.
31. Liu C, Yang Y, Peng D, Chen L, Luo J. Hyperhomocysteinemia as a metabolic disorder parameter is independently associated with the severity of coronary heart disease. *Saudi medical journal*. 2015;36(7):839-46.
32. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1387-97.
33. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36(8):482-9c.

34. Steini DC, Kaufmann BA. Ultrasound imaging for risk assessment in atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):9749-69.
35. Brophy ML, Dong Y, Wu H, Rahman HNA, Song K, Chen H. Eating the Dead to Keep Atherosclerosis at Bay. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:2.
36. Authors/Task Force M, Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2006;27(11):1341-81.
37. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976;54(3):522-3.
38. Ghezalje TN, Momtahn M, Tessma MK, Nikravesh MY, Ekman I, Emami A. Gender specific variations in the description, intensity and location of angina pectoris: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud.* 2010;47(8):965-74.
39. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;60(16):1581-98.
40. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2016;37(3):267-315.
41. Bundesamt S. Gesundheit Todesursachen in Deutschland. © Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017; 2017.
42. Droppa M, Tschernow D, Muller KA, Tavlaki E, Karathanos A, Stimpfle F, 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):e0121620.
43. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *Jama.* 2011;305(11):1097-105.
44. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *The New England journal of medicine.* 2012;367(22):2100-9.
45. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(10):1820-6.
46. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissaha MZ, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(10):1827-32.
47. Geisler T, Grass D, Bigalke B, Stellos K, Drosch T, Dietz K, et al. The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost.* 2008;6(1):54-61.
48. Spiliopoulos S, Pastromas G, Katsanos K, Kitrou P, Karnabatidis D, Siablis D. Platelet responsiveness to clopidogrel treatment after peripheral endovascular

- procedures: the PRECLOP study: clinical impact and optimal cutoff value of on-treatment high platelet reactivity. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2428-34.
49. Sibbing D, Braun S, Jawansky S, Vogt W, Mehilli J, Schomig A, et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(1):121-6.
50. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, 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):844-52.
51. Denaxas SC, George J, Herrett E, Shah AD, Kalra D, Hingorani AD, et al. Data resource profile: cardiovascular disease research using linked bespoke studies and electronic health records (CALIBER). *International journal of epidemiology*. 2012;41(6):1625-38.
52. Baber U, Mehran R, Giustino G, Cohen DJ, Henry TD, Sartori S, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(19):2224-34.
53. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714-22.
54. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
55. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
56. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, 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):1735-49.
57. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *American heart journal*. 2010;160(6):1035-41, 41.e1.
58. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2155-66.
59. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(11):1113-21.

60. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1993;329(10):673-82.
61. Investigators G. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2001;141(2):190-9.
62. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, Grace, et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart*. 2010;96(14):1095-101.
63. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
64. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, 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):2727-33.
65. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, 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):1091.
66. Fox KAA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, 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).
67. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *The American journal of cardiology*. 1967;20(4):457-64.
68. Zdanyte M, Wrazidlo RW, Grogga-Bada P, Kaltenbach S, Gawaz M, Geisler T, Rath D. P840 Predicting outcome in patients with symptomatic coronary artery disease: A comparison of available risk assessment scores. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement\_1, October 2019, ehz747.0438, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz747.0438>.
69. Rickham PP. HUMAN EXPERIMENTATION. CODE OF ETHICS OF THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION. DECLARATION OF HELSINKI. *British medical journal*. 1964;2(5402):177.
70. World Medical A. World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310(20):2191-4.
71. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, 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):2064-89.
72. Swets JA. Signal detection and recognition in human observers: Contemporary readings. 1964.
73. Green DM, Swets JA. Signal detection theory and psychophysics: Wiley New York; 1966.
74. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.

75. Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression, 2<sup>o</sup> Edition John Wiley & Sons. New York. 2000.
76. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. Pattern recognition letters. 2006;27(8):861-74.
77. Janssen J, Laatz W. Statistische Datenanalyse mit SPSS: eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests: Springer-Verlag; 2016.
78. Zhang S, Wang YM, Sun CD, Lu Y, Wu LQ. Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma. World journal of gastroenterology. 2008;14(23):3750-3.
79. Lo CMH, Lee PH. Prevalence and impacts of poor sleep on quality of life and associated factors of good sleepers in a sample of older Chinese adults. Health and Quality of Life Outcomes. 2012;10(1):72.
80. Akyuz S, Yazici S, Bozbeyoglu E, Onuk T, Yildirimturk O, Karacimen D, et al. Validity of the updated GRACE risk predictor (version 2.0) in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology. 2016;35(1):25-31.
81. Austin PC, Steyerberg EW. Interpreting the concordance statistic of a logistic regression model: relation to the variance and odds ratio of a continuous explanatory variable. BMC Med Res Methodol. 2012;12:82. Published 2012 Jun 20. doi:10.1186/1471-2288-12-82
82. Bamber, Donald. "The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph." Journal of mathematical psychology 12.4 (1975): 387-415.
83. Lindholm D, Lindbäck J, Armstrong PW, et al. Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;70(7):813-826. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.030
84. Wang L, Pei D, Ouyang YQ, Nie X. Meta-analysis of risk and protective factors for gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. Int J Nurs Pract. 2019;25(1):e12707. doi:10.1111/ijn.12707
85. Lambert MP. Platelets in liver and renal disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):251-255. doi:10.1182/asheducation-2016.1.251
86. Langsted A, Nordestgaard BG. Smoking is Associated with Increased Risk of Major Bleeding: A Prospective Cohort Study. Thromb Haemost. 2019;119(1):39-47. doi:10.1055/s-0038-1675798
87. Song L, Guan C, Yan H, 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):573-581. doi:10.1002/ccd.27468
88. Raposeiras-Roubín S, Caneiro Queija B, D'Ascenzo F, et al. Usefulness of the PARIS Score to Evaluate the Ischemic-hemorrhagic Net Benefit With Ticagrelor and Prasugrel After an Acute Coronary Syndrome. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019;72(3):215-223. doi:10.1016/j.rec.2018.06.004

89. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Cobas-Paz R, 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):1914-1922. doi:10.4244/EIJ-D-17-00550
90. Zhao X, Li J, Tang X, et al. Prognostic Value of the PARIS Thrombotic Risk Score for 2-Year Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619853638. doi:10.1177/1076029619853638
91. Hung J, Roos A, Kadesjö E, et al. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *Eur Heart J*. 2020;ehaa375. doi:10.1093/eurheartj/ehaa375
92. Huang W, FitzGerald G, Goldberg RJ, 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):1105-1110. doi:10.1016/j.amjcard.2016.07.029
93. Kwok CS, Wong CW, Nagaraja V, Mamas MA. A systematic review of the studies that evaluate the performance of the DAPT score [published online ahead of print, 2020 Jun 20]. *Int J Clin Pract*. 2020;e13591. doi:10.1111/ijcp.13591
94. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, 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):213-60.
95. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *European Heart Journal*. 2017;39(6):477-85.
96. Lindholm D, Lindback J, Armstrong PW, Budaj A, Cannon CP, Granger CB, et al. Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(7):813-26.

## **7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Diese Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin III - Kardiologie und Angiologie unter Betreuung von Herrn Professor Dr. med. Tobias Geisler durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch meinen Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Tobias Geisler und meinen Betreuer Herrn PD Dr. med. Dominik Rath.

Die Ermittlung der notwendigen Patientenparameter aus dem Kollektiv der TuePIC-Studie für die Berechnungen der Risikoscores sowie die Berechnungen der Risikoscores selbst (für N = 1416 Patienten) wurden größtenteils von mir (> 80 %) mit Unterstützung durch Florian Heller (Doktorand, < 20 %) durchgeführt. Die 360-Tage-Follow-ups (N = 1416, worunter 67 Patienten nicht verlaufs-kontrolliert werden konnten) wurden mehrheitlich von mir mittels Arztbriefen und Telefoninterviews (> 80 %) mit Unterstützung durch Florian Heller (ca. 14 % anhand von Arztbriefen) und Sarah Nadine Kaltenbach (Doktorandin, ca. 4 % anhand von Telefoninterviews) durchgeführt.

Die statistischen Auswertungen erfolgten durch mich unter Anleitung von Herrn PD Dr. med. Dominik Rath und Frau Dr. med. Monika Zdanyte.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

[Unterschrift]

## 8. Veröffentlichungen

Teile der Dissertationsschrift waren Thema in einem bereits vorgestellten Poster.

Die Postervorstellung erfolgte am 31. August 2019 durch Frau Dr. med. Monika Zdanyte beim ESC Congress 2019, Poster Session 1: Acute coronary syndromes: risk scores.

Der Abstract zum Poster mit vereinzelt vorläufigen Ergebnissen wurde folgendermaßen veröffentlicht:

Zdanyte M, Wrazidlo RW, Grogga-Bada P, Kaltenbach S, Gawaz M, Geisler T, Rath D. P840 Predicting outcome in patients with symptomatic coronary artery disease: A comparison of available risk assessment scores. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement\_1, October 2019, ehz747.0438, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz747.0438>.

## 9. Anhang

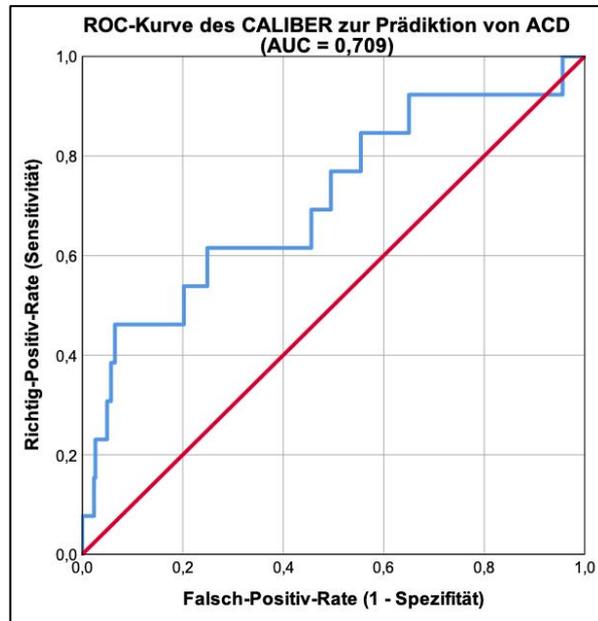
### Diagrammverzeichnis für die ROC-Kurven zum Ergebnisteil

Diagramm 1: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	88
Diagramm 2: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse).....	89
Diagramm 3: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	89
Diagramm 4: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	90
Diagramm 5: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse).....	90
Diagramm 6: ROC-Kurve des DAPT-Scores zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	91
Diagramm 7: ROC-Kurve des DAPT-Scores zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse).....	91
Diagramm 8: ROC-Kurve des DAPT-Scores zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	92
Diagramm 9: ROC-Kurve des DAPT-Scores zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	92
Diagramm 10: ROC-Kurve des DAPT-Scores zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse).....	93
Diagramm 11: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	93
Diagramm 12: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse).....	94
Diagramm 13: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	94
Diagramm 14: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	95

Diagramm 15: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse).....	95
Diagramm 16: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	96
Diagramm 17: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse).....	96
Diagramm 18: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	97
Diagramm 19: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	97
Diagramm 20: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse).....	98
Diagramm 21: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	98
Diagramm 22: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse).....	99
Diagramm 23: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	99
Diagramm 24: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	100
Diagramm 25: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse).....	100
Diagramm 26: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	101
Diagramm 27: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse).....	101
Diagramm 28: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	102
Diagramm 29: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse).....	102
Diagramm 30: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse).....	103

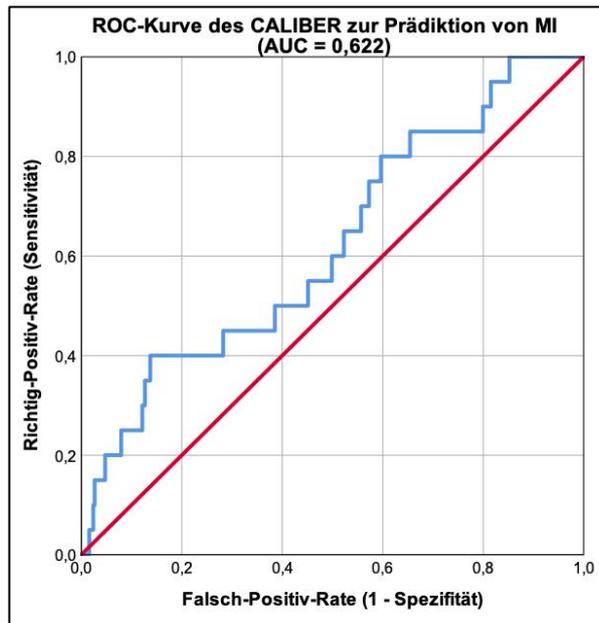
Diagramm 31: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen bei Frauen.....	104
Diagramm 32: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Todesfällen bei Frauen.....	105
Diagramm 33: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Myokardinfarkten bei Frauen.....	105
Diagramm 34: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes bei Frauen.....	106
Diagramm 35: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von Todesfällen bei Frauen.....	106
Diagramm 36: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von Myokardinfarkten bei Frauen.....	107
Diagramm 37: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes bei Frauen.....	107
Diagramm 38: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Todesfällen bei Frauen.....	108
Diagramm 39: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Myokardinfarkten bei Frauen.....	108
Diagramm 40: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes bei Frauen.....	109
Diagramm 41: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von Todesfällen bei Männern.....	110
Diagramm 42: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von Blutungen bei Männern .....	111
Diagramm 43: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen bei Männern .....	111
Diagramm 44: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Todesfällen bei Männern.....	112
Diagramm 45: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Todesfällen bei Männern.....	112
Diagramm 46: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion von Todesfällen bei Männern.....	113

ROC-Kurven für die prädiktiven Leistungen der Risikoscores in der geschlechtsunabhängigen Analyse (alle Ergebnisse):



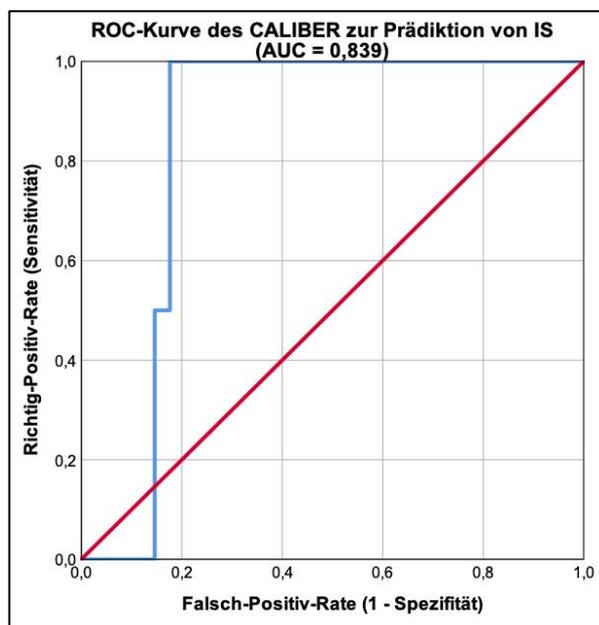
**Diagramm 1: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,709).  
[[68]] [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



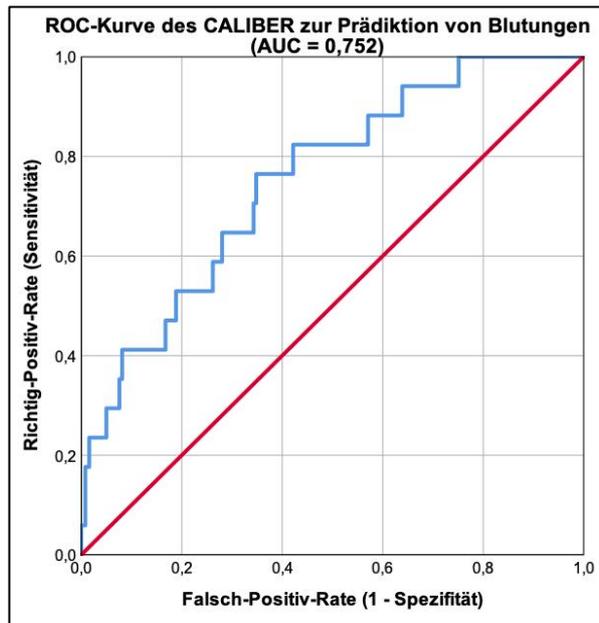
**Diagramm 2: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI (AUC = 0,622). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; MI = Myokardinfarkt.]



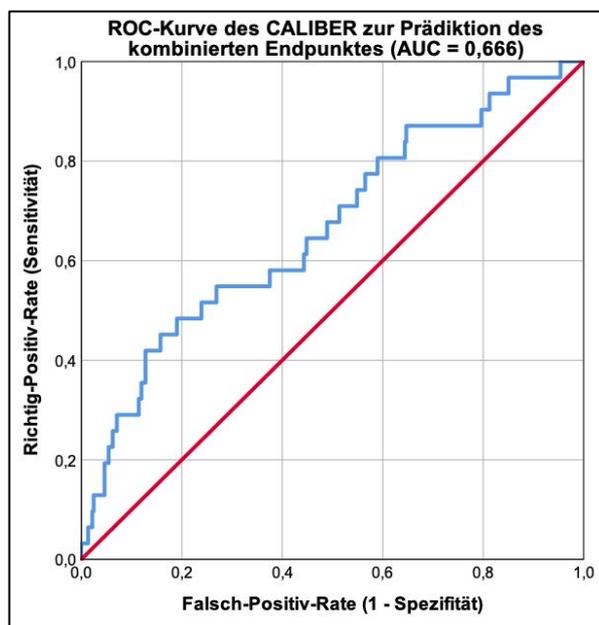
**Diagramm 3: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt eine sehr gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von IS (AUC = 0,839). [(68)] [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; IS = Ischämischer Schlaganfall.]



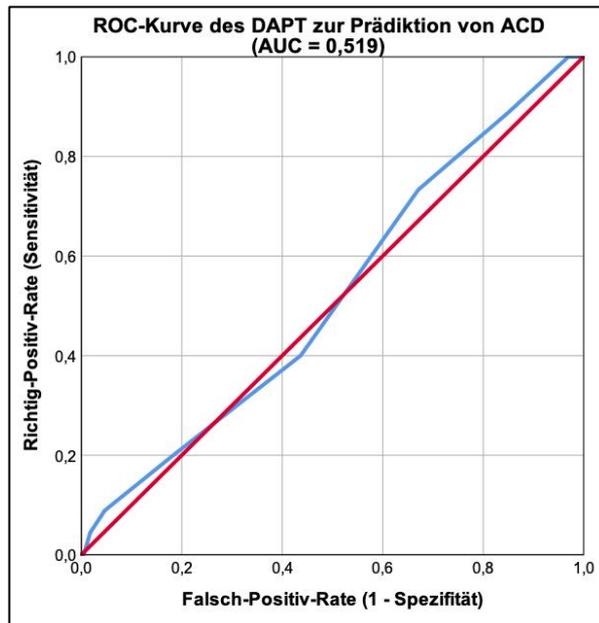
**Diagramm 4: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen (AUC = 0,752). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



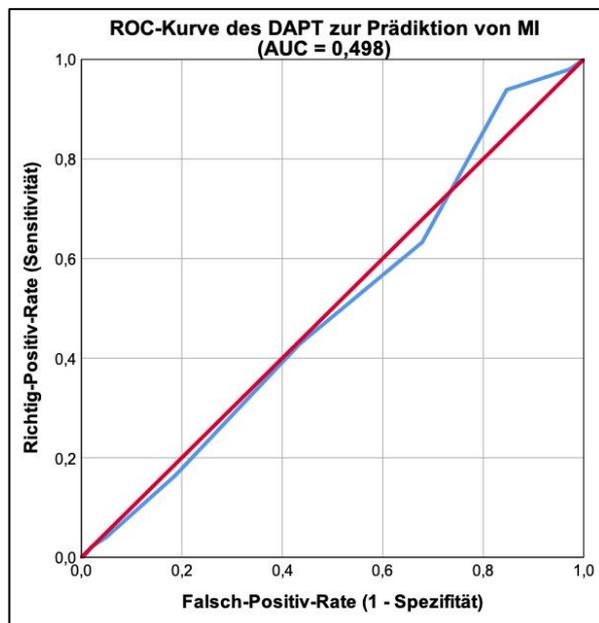
**Diagramm 5: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes (AUC = 0,666). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



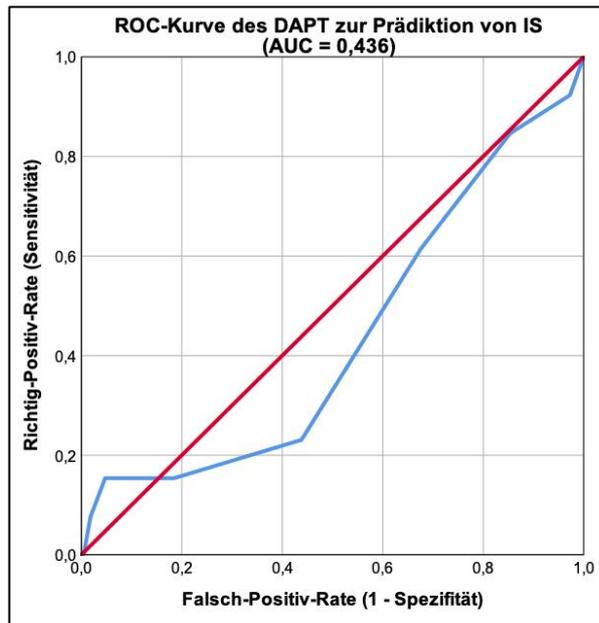
**Diagramm 6: ROC-Kurve des DAPT-Scores zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,519). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



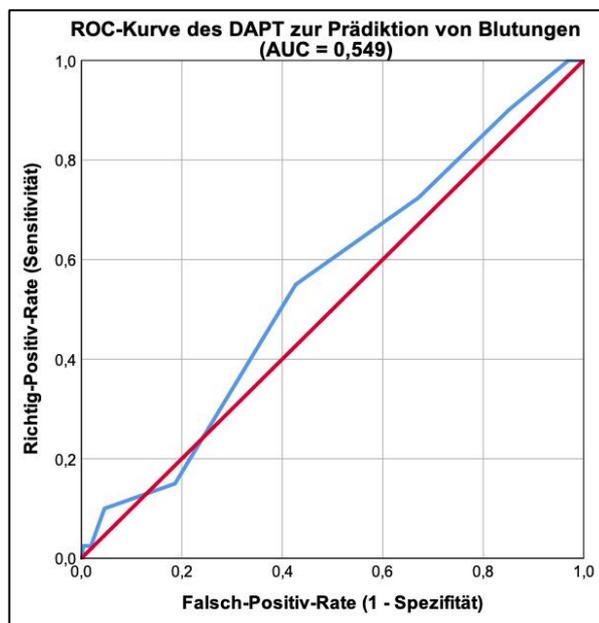
**Diagramm 7: ROC-Kurve des DAPT-Scores zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI (AUC = 0,498). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; MI = Myokardinfarkt.]



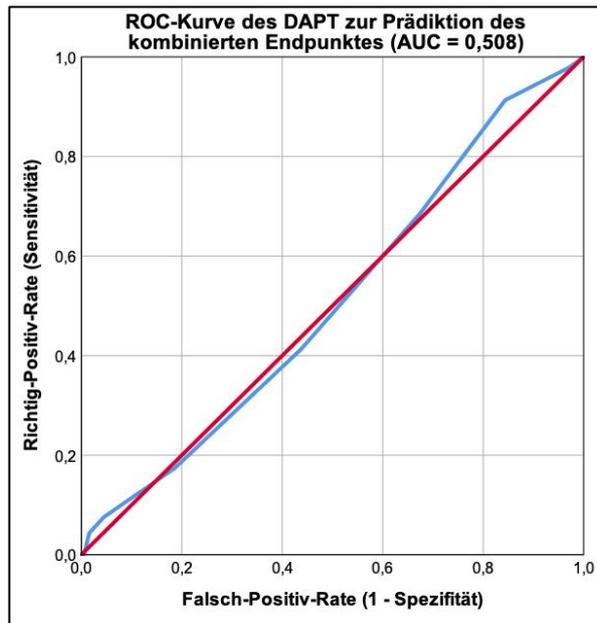
**Diagramm 8: ROC-Kurve des DAPT-Scores zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von IS (AUC = 0,436). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; IS = Ischämischer Schlaganfall.]



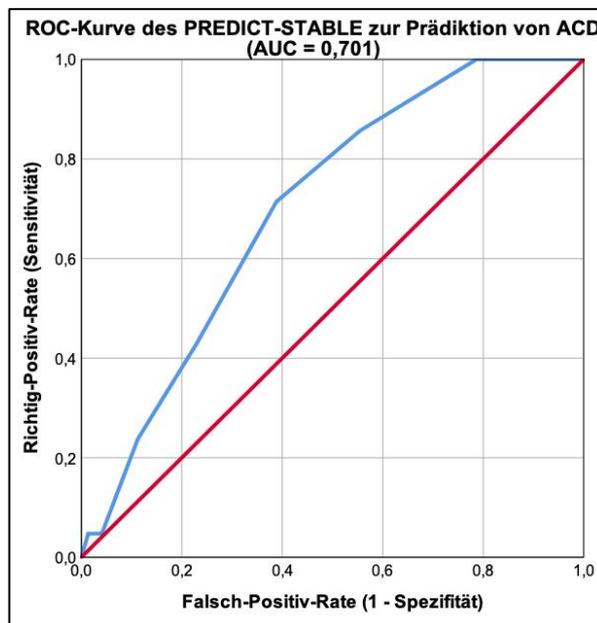
**Diagramm 9: ROC-Kurve des DAPT-Scores zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen (AUC = 0,549). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



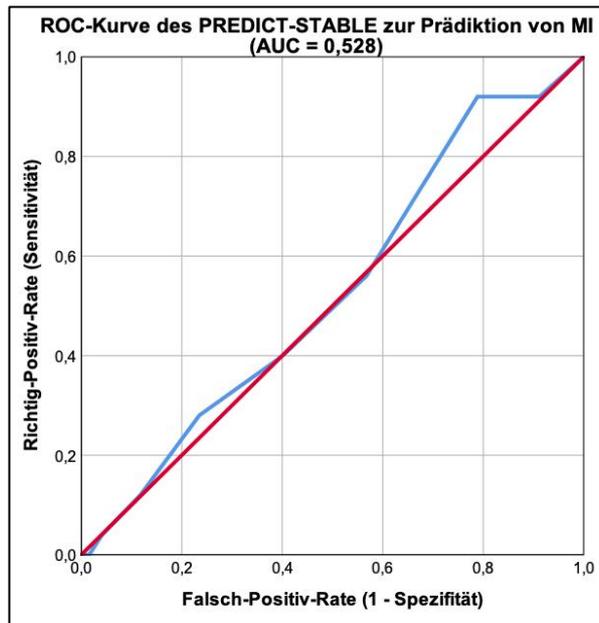
**Diagramm 10: ROC-Kurve des DAPT-Scores zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes (AUC = 0,508). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



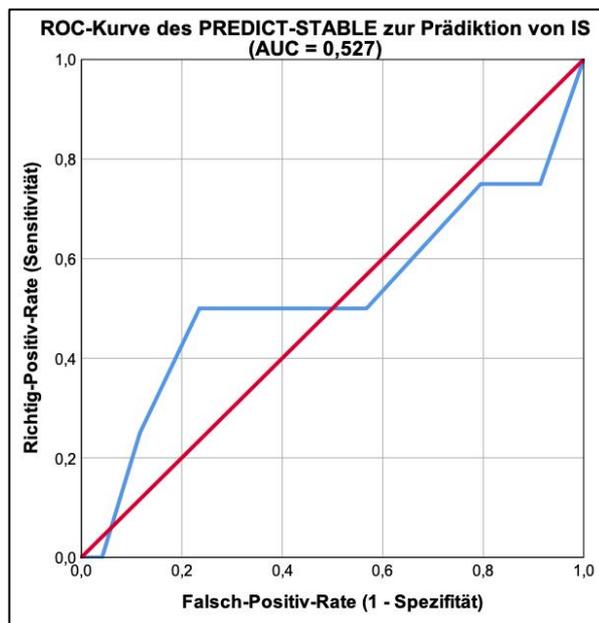
**Diagramm 11: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,701). [(68)] [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



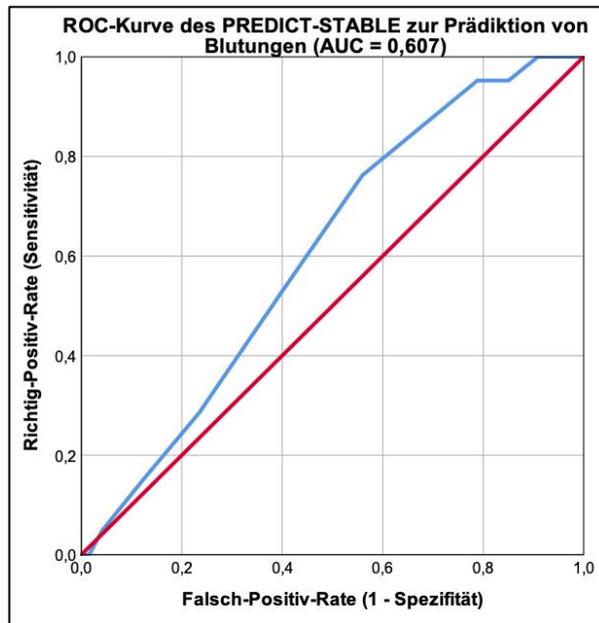
**Diagramm 12: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI (AUC = 0,528). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; MI = Myokardinfarkt.]



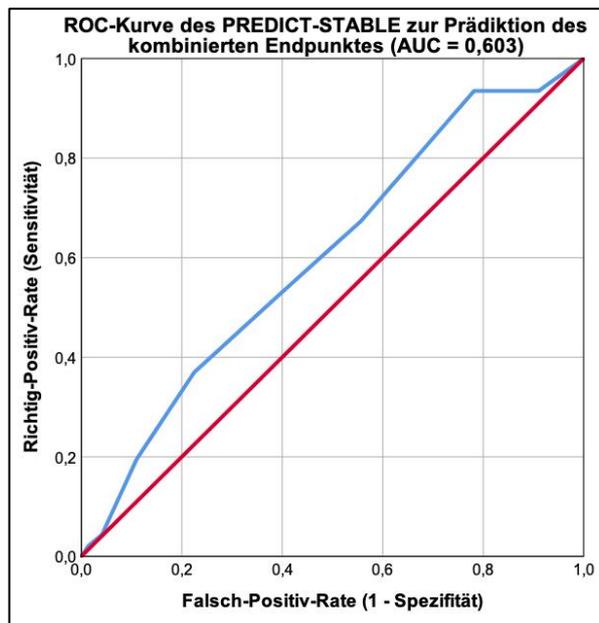
**Diagramm 13: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von IS (AUC = 0,527). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; IS = Ischämischer Schlaganfall.]



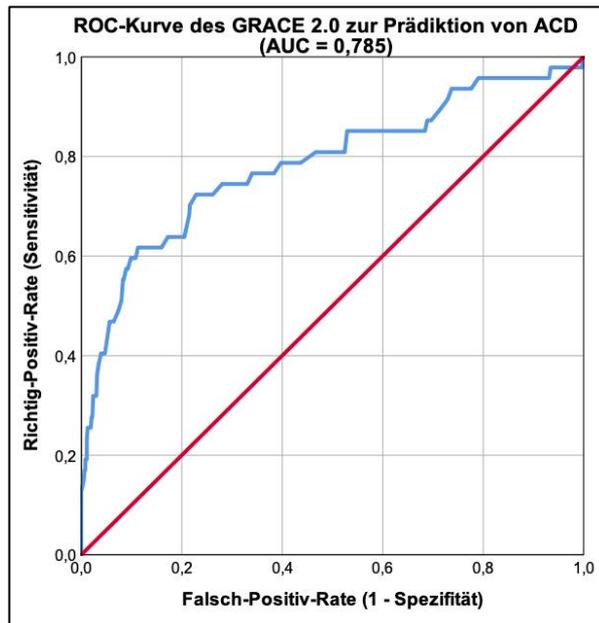
**Diagramm 14: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen (AUC = 0,607). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



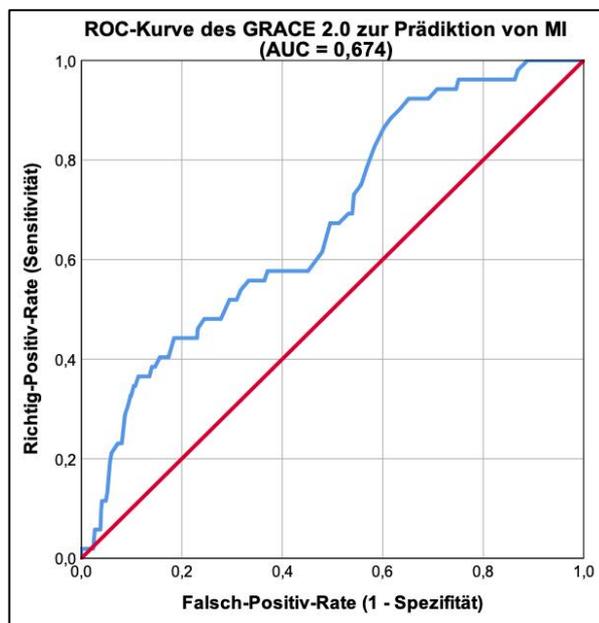
**Diagramm 15: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes (AUC = 0,603). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



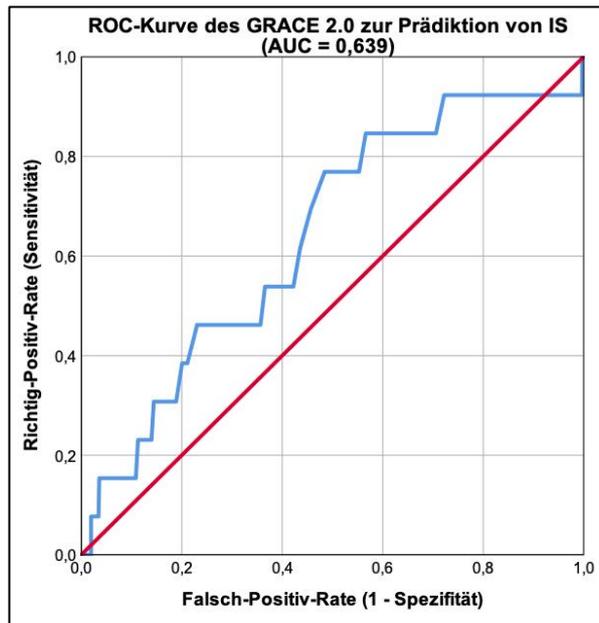
**Diagramm 16: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,785). [(68)] [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



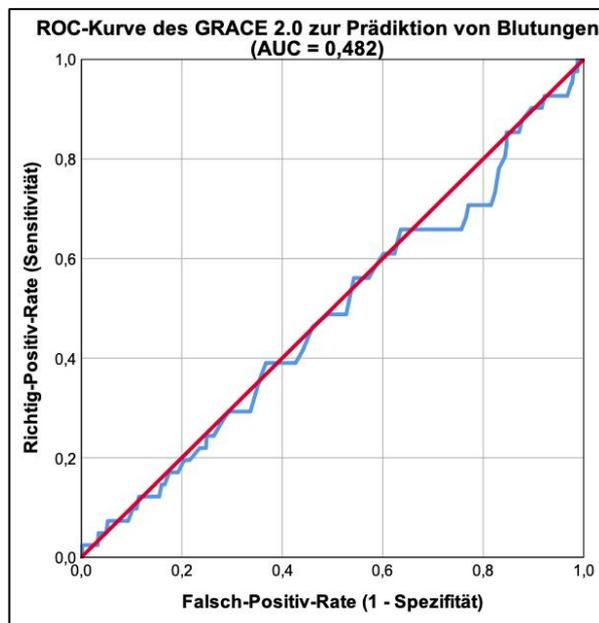
**Diagramm 17: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI (AUC = 0,674). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; MI = Myokardinfarkt.]



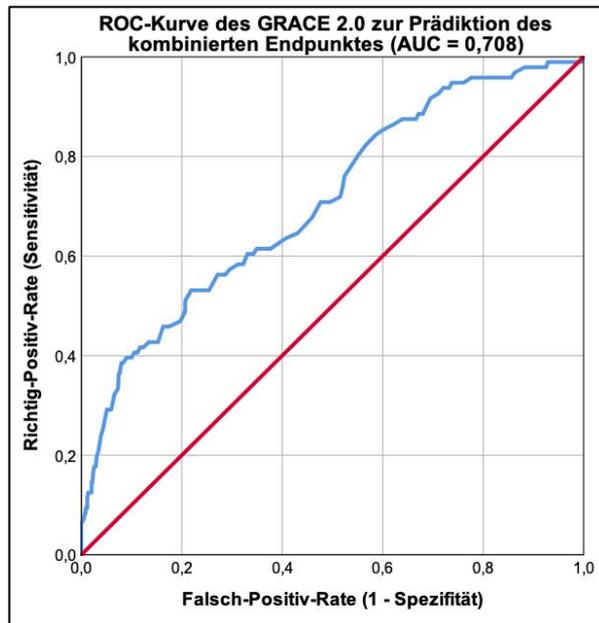
**Diagramm 18: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von IS (AUC = 0,639). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; IS = Ischämischer Schlaganfall.]



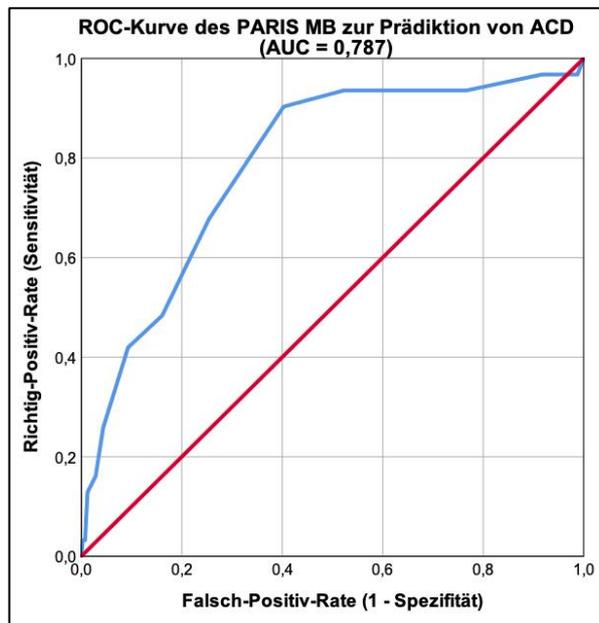
**Diagramm 19: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen (AUC = 0,482). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



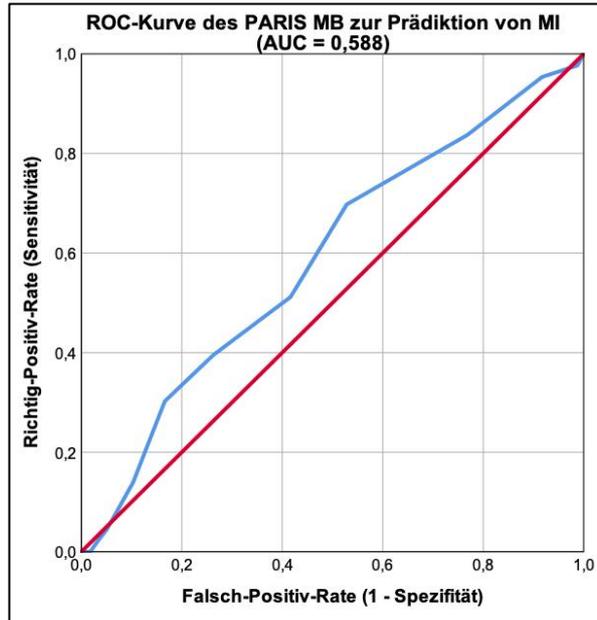
**Diagramm 20: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes (AUC = 0,708). [(68)] [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



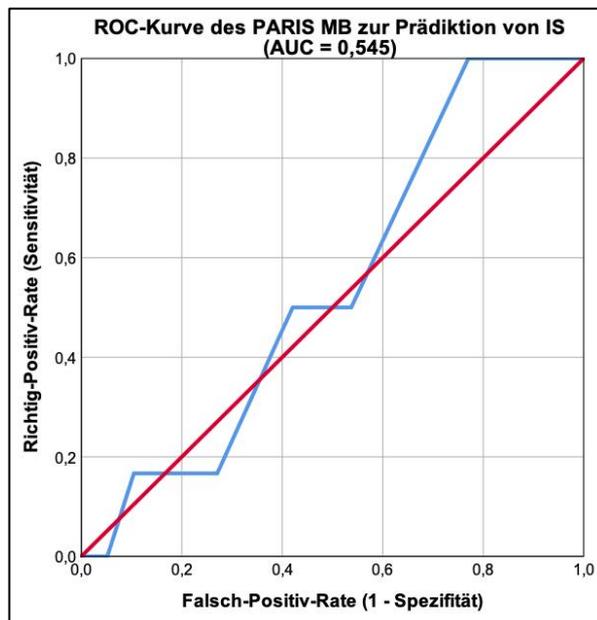
**Diagramm 21: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,787). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



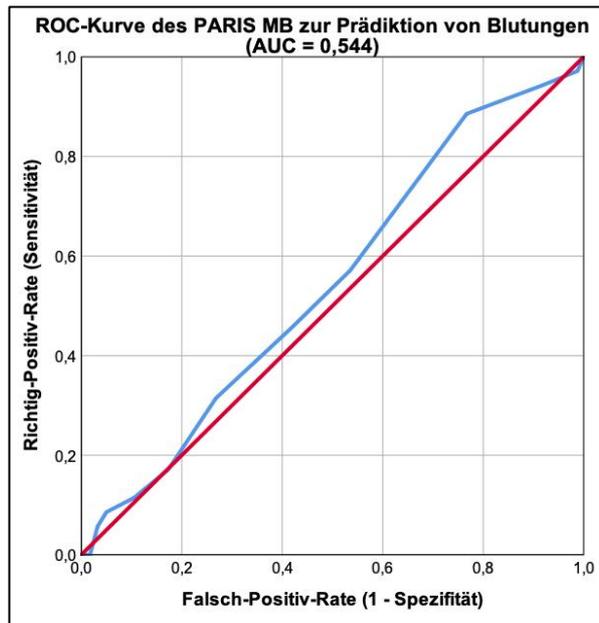
**Diagramm 22: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI (AUC = 0,588).  
[ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; MI = Myokardinfarkt.]



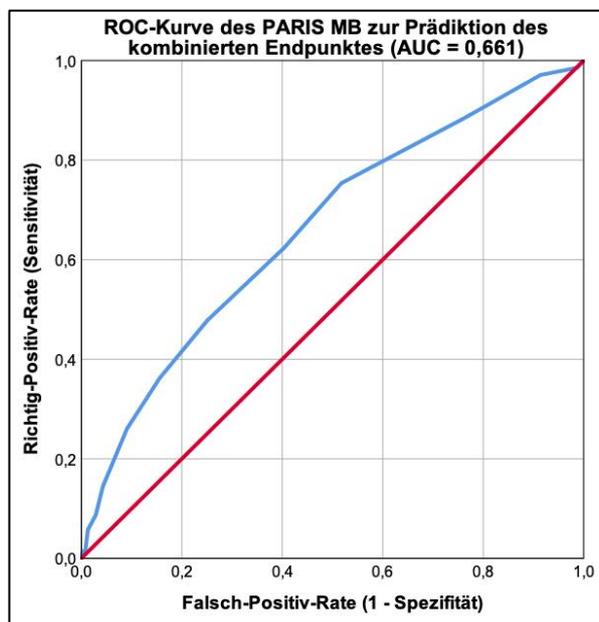
**Diagramm 23: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von IS (AUC = 0,545).  
[ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; IS = Ischämischer Schlaganfall.]



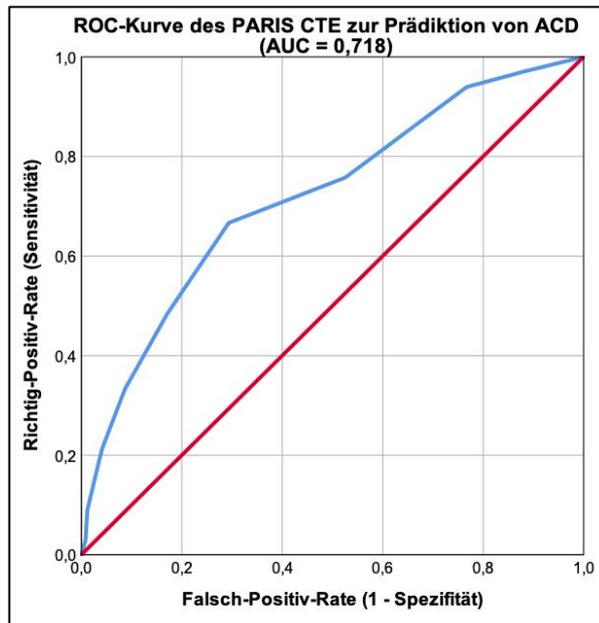
**Diagramm 24: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen (AUC = 0,544). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



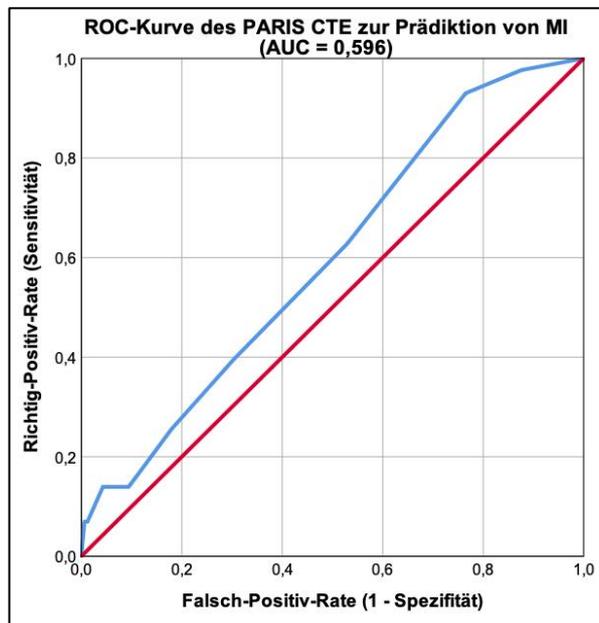
**Diagramm 25: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes (AUC = 0,661). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



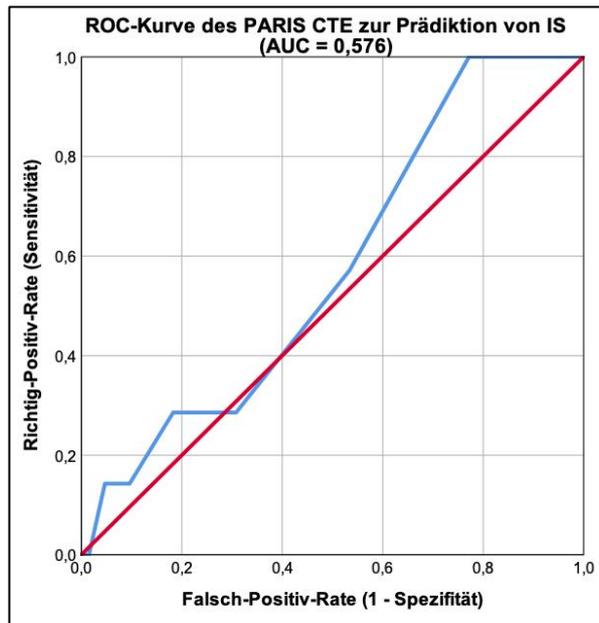
**Diagramm 26: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von Todesfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,718). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



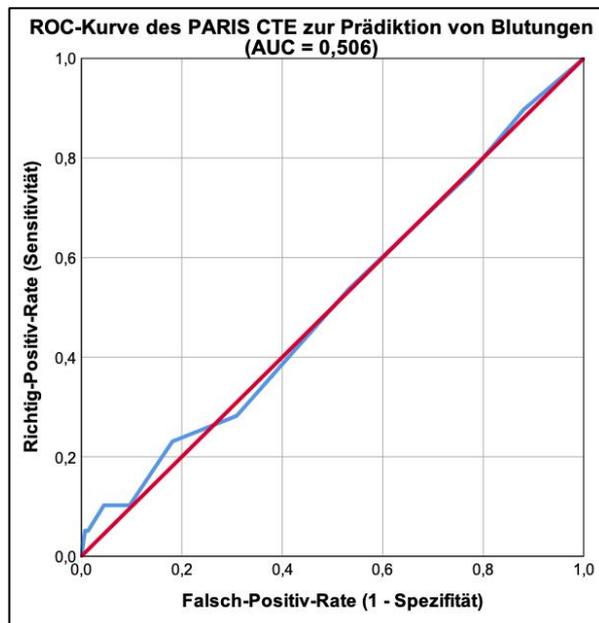
**Diagramm 27: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von Myokardinfarkten (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI (AUC = 0,596). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; MI = Myokardinfarkt.]



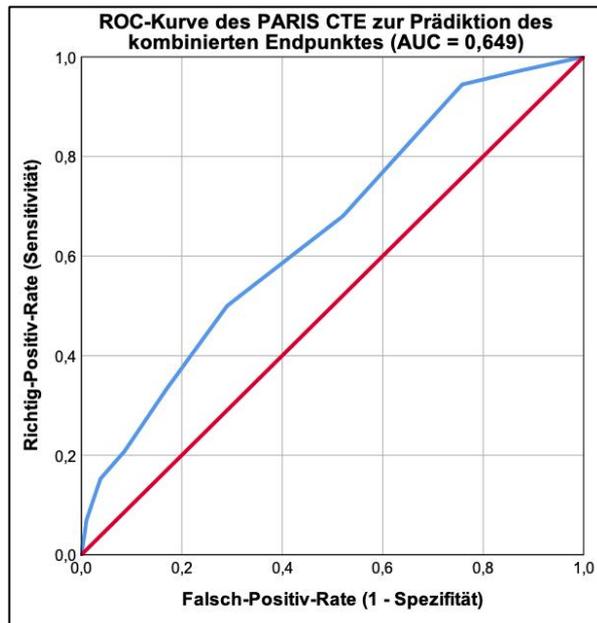
**Diagramm 28: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von IS (AUC = 0,576). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; IS = Ischämischer Schlaganfall.]



**Diagramm 29: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von Blutungen (geschlechtsunabhängige Analyse)**

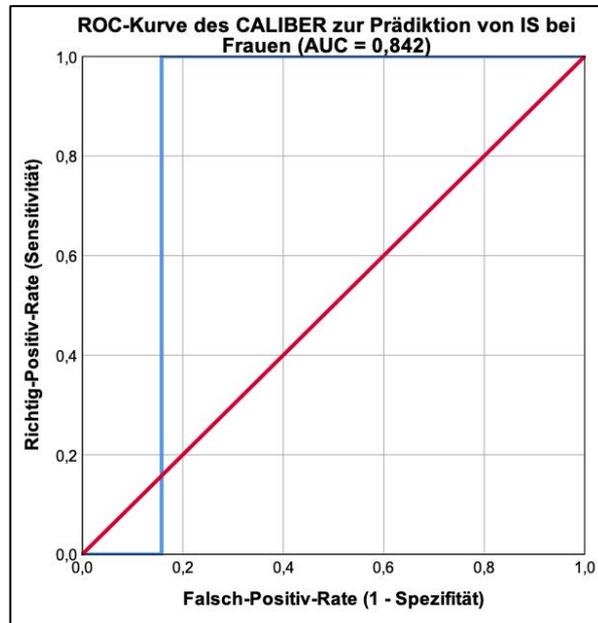
Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage von Blutungen (AUC = 0,506). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



**Diagramm 30: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes (geschlechtsunabhängige Analyse)**

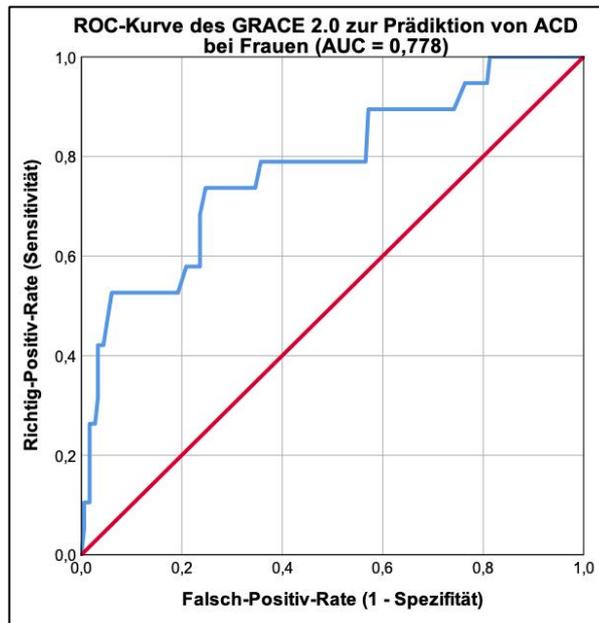
Das Ergebnis zeigt keine relevante prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes (AUC = 0,649). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]

ROC-Kurven für die prädiktiven Leistungen der Risikoscores bei Frauen (relevante Ergebnisse mit  $AUC > 0,7$ ):



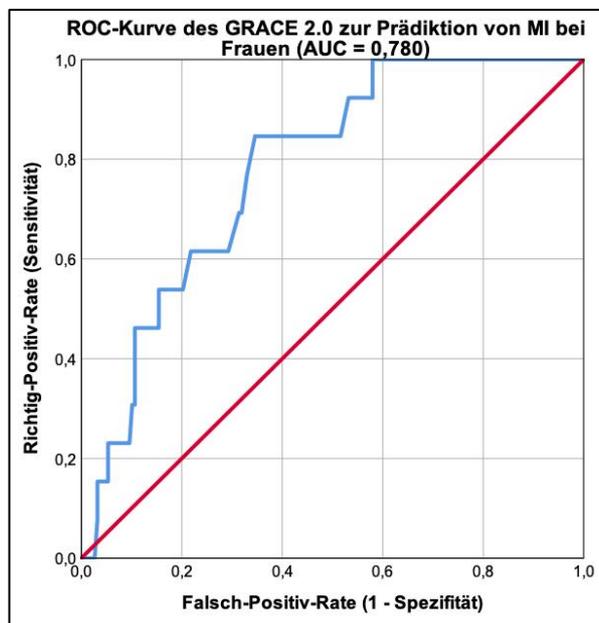
**Diagramm 31: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von ischämischen Schlaganfällen bei Frauen**

Das Ergebnis zeigt eine sehr gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von IS ( $AUC = 0,842$ ). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; IS = Ischämischer Schlaganfall.]



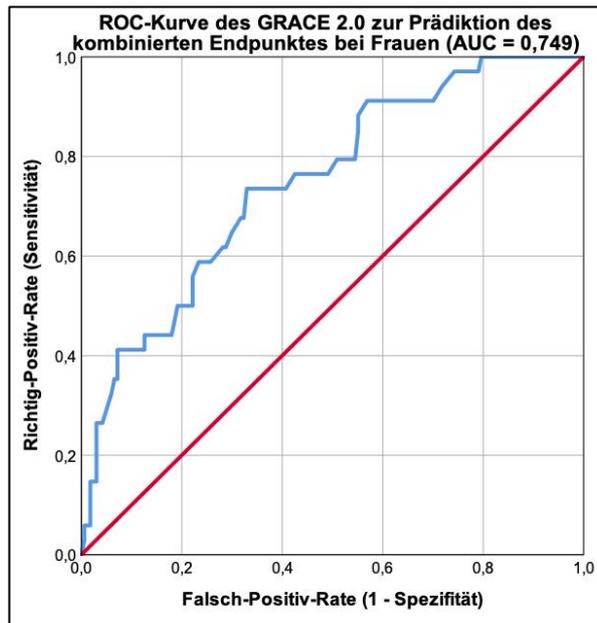
**Diagramm 32: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Todesfällen bei Frauen**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,778). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



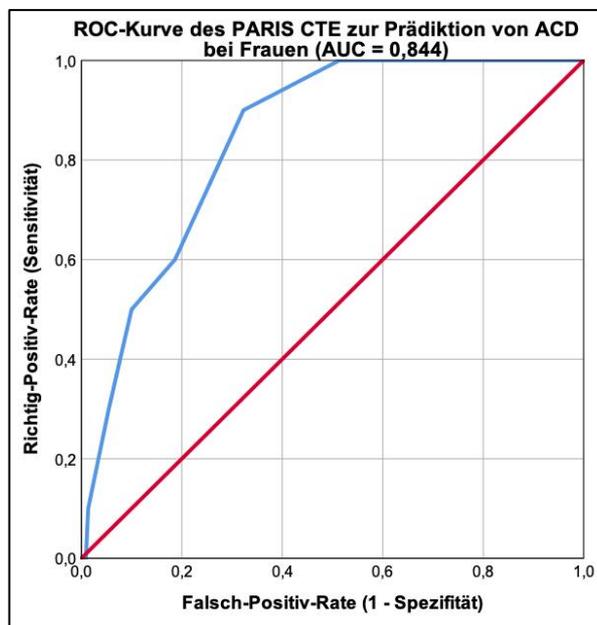
**Diagramm 33: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Myokardinfarkten bei Frauen**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI (AUC = 0,780). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; MI = Myokardinfarkt.]



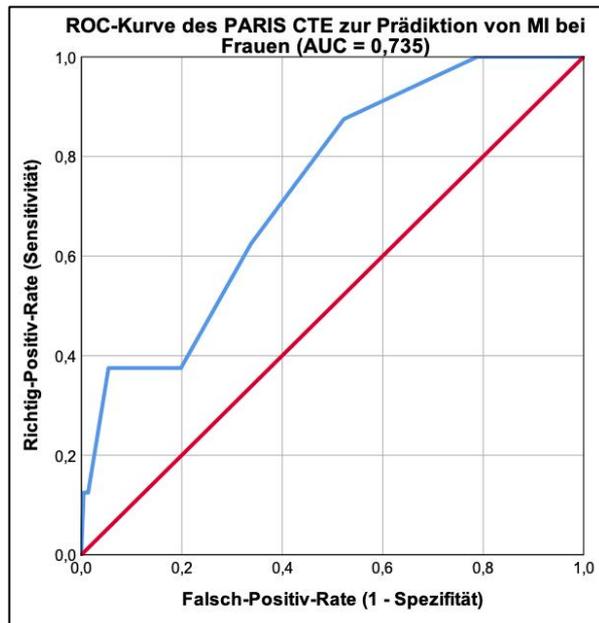
**Diagramm 34: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes bei Frauen**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes (AUC = 0,749). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



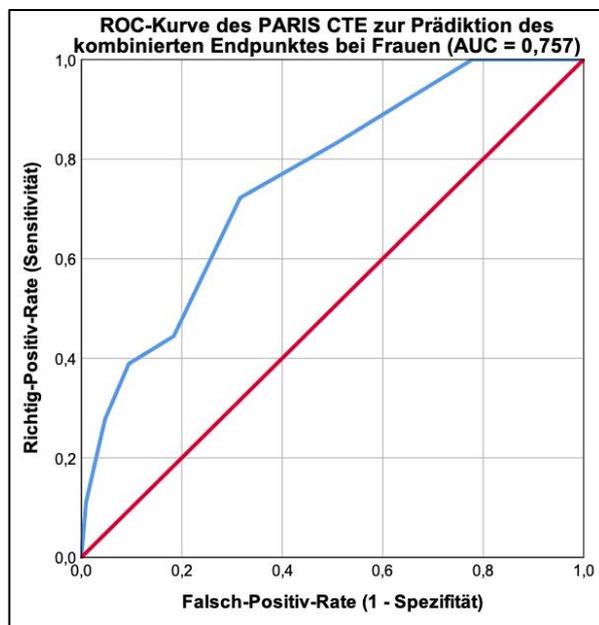
**Diagramm 35: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von Todesfällen bei Frauen**

Das Ergebnis zeigt eine sehr gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,844). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



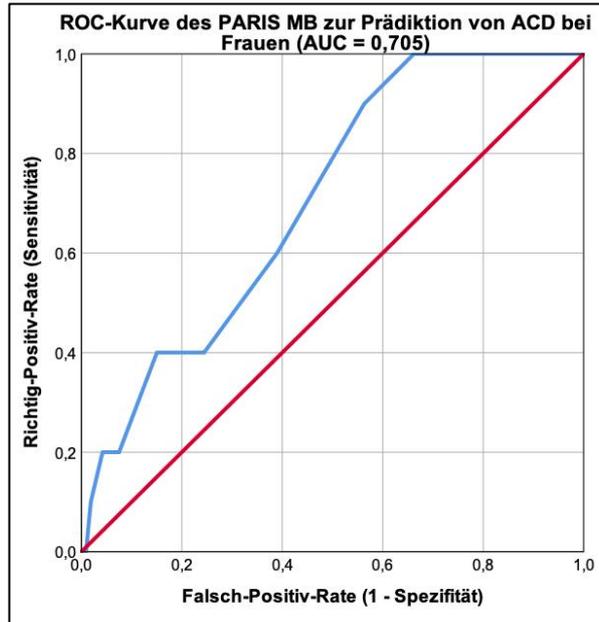
**Diagramm 36: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion von Myokardinfarkten bei Frauen**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI (AUC = 0,735). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; MI = Myokardinfarkt.]



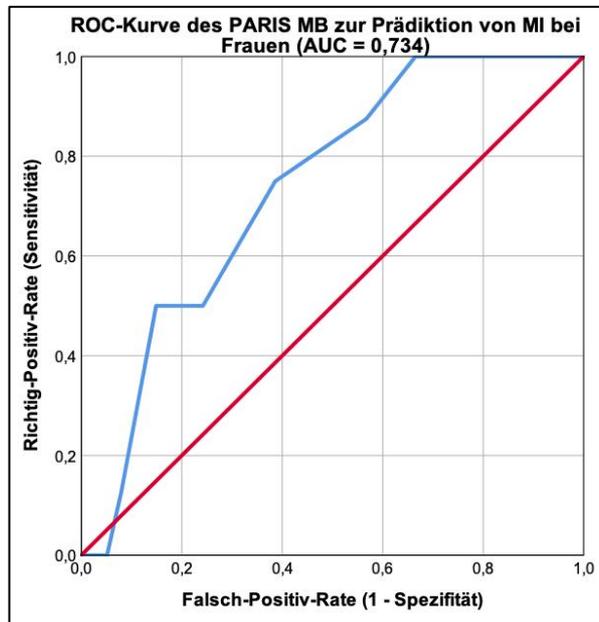
**Diagramm 37: ROC-Kurve des PARIS-Scores CTE zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes bei Frauen**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes (AUC = 0,757). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]



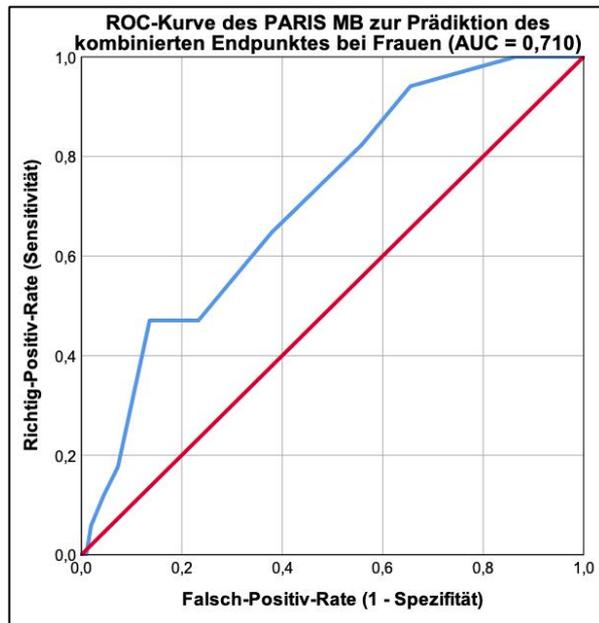
**Diagramm 38: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Todesfällen bei Frauen**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,705). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



**Diagramm 39: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Myokardinfarkten bei Frauen**

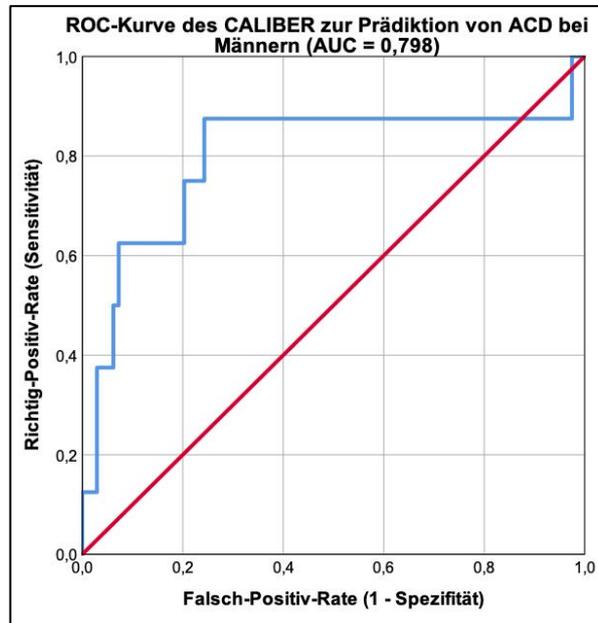
Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von MI (AUC = 0,734). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; MI = Myokardinfarkt.]



**Diagramm 40: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion des primären kombinierten Endpunktes bei Frauen**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage des primären kombinierten Endpunktes (AUC = 0,710). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve.]

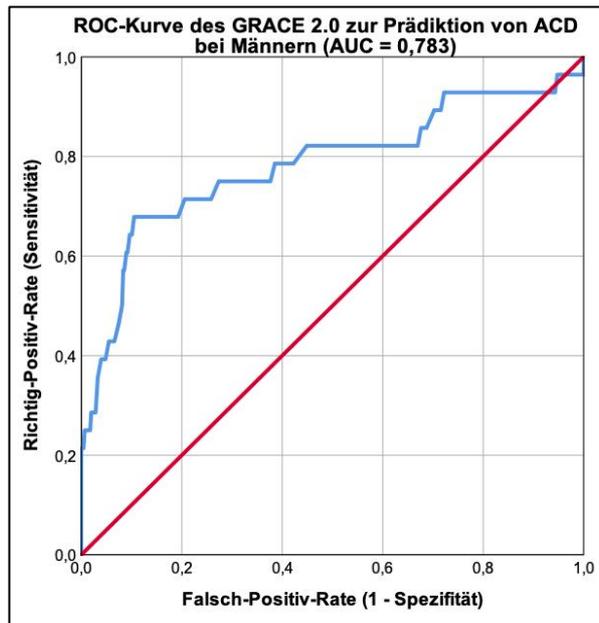
ROC-Kurven für die prädiktiven Leistungen der Risikoscores bei Männern (relevante Ergebnisse mit AUC > 0,7):



**Diagramm 41: ROC-Kurve des CALIBER-Risikorechners zur Prädiktion von Todesfällen bei Männern**

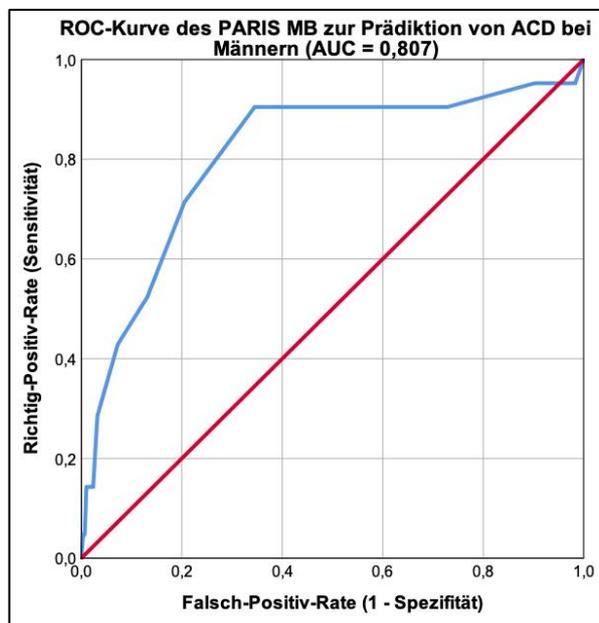
Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,798). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]





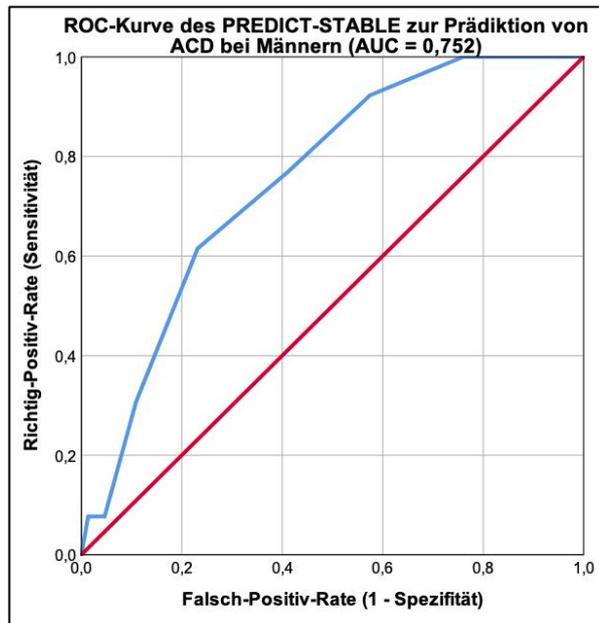
**Diagramm 44: ROC-Kurve des GRACE-Scores 2.0 zur Prädiktion von Todesfällen bei Männern**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,783). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



**Diagramm 45: ROC-Kurve des PARIS-Scores MB zur Prädiktion von Todesfällen bei Männern**

Das Ergebnis zeigt eine sehr gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,807). [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]



**Diagramm 46: ROC-Kurve des PREDICT-STABLE-Scores zur Prädiktion von Todesfällen bei Männern**

Das Ergebnis zeigt eine gute prädiktive Leistung für die Vorhersage von ACD (AUC = 0,752).  
 [ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Fläche unter der Kurve; ACD = Tod unabhängig der Ursache.]