

Neue ESC-Richtlinien

Antithrombotische Therapie nach Stenting

Beeindruckende technische Fortschritte im Bereich der Stenttechnologie, insbesondere die neueste Generation der medikamentös beschichteten Stents (DES), haben die Restenoserate nach perkutaner koronarer Intervention (PCI) stark reduziert und damit bei geeigneten Patienten einen Revaskularisationserfolg ähnlich der Bypasschirurgie gebracht (1). Gleichzeitig sind die DES der neuesten Generation sicherer geworden.

Die DES der neusten Generation weisen eine tiefere Stentthromboserate auf als die nicht beschichteten Stents (BMS) (2). Für diese guten Erfolge braucht es aber eine adäquate medikamentöse Nachbehandlung. Neben der cholesterinsenkenden Therapie und der rigorosen Kontrolle der Risikofaktoren ist die antithrombotische Therapie ein unverzichtbarer Grundstein der Sekundärprävention. Aufgrund der neuen Stenttechnologien (siehe vorhergehenden Artikel) und der vielen neuen Erkenntnisse aus randomisierten Studien sind die Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie nach PCI in den neuen ESC-Richtlinien zum einen vereinfacht und zum anderen spezifisch angepasst worden (3). Die Art und die Kombination der antithrombotischen Therapie sowie deren Beginn und Dauer sind dabei abhängig von der klinischen Situation. Es wird unterschieden zwischen der antithrombotischen Therapie zur Nachbehandlung nach elektiver PCI und der antithrombotischen Therapie beim akuten Koronarsyndrom (Nicht-ST-Hebungsinfarkt = NSTEMI, ST-Hebungsinfarkt = STEMI). Eine besondere Gruppe bilden die Patienten, welche gleichzeitig eine orale Antikoagulation benötigen. Bei allen Patienten gilt es, das Optimum zwischen Wirksamkeit (= Verhinderung von ischämischen Ereignissen) und Sicherheit (= Vermeiden von Blutungskomplikationen) zu erreichen. Dazu muss über die Richtlinien hinaus das Risiko für eine Ischämie oder für eine Blutung bei jedem Patienten auch individuell abgeschätzt werden.

Antithrombotische Therapie bei elektiver Stentimplantation

Die antithrombotische Therapie beginnt in der Regel mit dem Entschluss zur PCI. Erhält der Patient nicht bereits vorausgehend Acetylsalicylsäure (Aspirin), so ist eine Ladedosis Aspirin, meist 300 bis 500 mg p.o. oder i.v., angezeigt. Clopidogrel wird mit einer Ladedosis von 600 mg p.o. begonnen. Eine routinemässige Vorbehandlung über mehrere Tage mit einer dualen Plättchenhemmung ist nicht nötig.

Nach Stentimplantation braucht es eine duale Plättchenhemmung für einen Monat nach Einlage nicht beschichteter Stents (siehe Tab. 1). Nach medikamentös beschichteten Stents (DES) braucht es entsprechend den neuen Richtlinien eine duale Plättchenhemmung



Prof. Dr. med. Franz R. Eberli
Zürich

für sechs Monate und nicht wie bis anhin für zwölf Monate. Nach Abschluss der dualen antithrombotischen Therapie soll eine Monotherapie lebenslang weitergeführt werden. Dies geschieht meistens mit Aspirin in einer Dosis von 100 mg. Diese Dosis ist genügend. Bei höherer Dosis ergibt sich kein erhöhter Schutz vor ischämischen Ereignissen, jedoch ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Wichtig ist, dass der Patient dazu angehalten wird, die doppelte Plättchenhemmung nicht frühzeitig zu stoppen. In einer grossen multizentrischen Studie (PARIS-Studie) wurden die Auswirkungen des vorzeitigen Stoppens der dualen Plättchenhemmung untersucht (4). Es zeigte sich, dass ein Absetzen der doppelten Plättchenhemmung innerhalb der 30 Tage mit einer stark erhöhten Stentthromboserate einherging. Nach 30 Tagen war der negative Effekt deutlich geringer und insbesondere unabhängig vom Stenttyp, d.h. die gegenwärtig verwendeten medikamentös beschichteten Stents zeigten nach einem Monat keine höhere Stentthromboserate als nicht beschichtete Stents unter einer Monotherapie. Diese Erkenntnis ist eine wichtige Information, wenn wegen einer medizinischen Indikation nach einem Monat bei einem Patienten mit DES die duale antithrombotische Therapie abgesetzt werden muss. Diese Patienten sind nicht gefährdet für eine ischämische Komplikation.

Antithrombotische Therapie bei akutem Koronarsyndrom, behandelt mit perkutaner koronarer Intervention

Die Fragen beim akuten Koronarsyndrom sind: Wann soll die doppelte Plättchenhemmung begonnen und wie lange soll sie fortgeführt werden? In den alten Richtlinien der ESC wurde das sogenannte Vorladen des Patienten vor einer PCI beim akuten Koronarsyndrom empfohlen. Die neuen Richtlinien sind nun bezüglich des Vorladens mit einem P2Y12-Inhibitor differenzierter. Für das Vorladen beim NSTEMI geben sie keine Empfehlungen ab. Beim STEMI empfehlen die Richtlinien ein Vorladen mit einem P2Y12-Inhibitor beim ersten medizinischen Kontakt. Diese Empfehlung stützt sich auf alte Studien und eine Metaanalyse, welche gezeigt hat, dass ein solches Vorgehen beim STEMI zwar die Sterblichkeit nicht verbessert, aber die ischämischen Ereignisse in der Folge etwas reduziert und nicht

zu vermehrten Blutungen führt (5). Die Richtlinien selber relativieren aber ihre Empfehlung, indem sie die grosse ACCOAST-Studie erwähnen, welche zeigte, dass ein Vorladen mit Prasugrel bei Patienten mit NSTEMI keinen Vorteil bezüglich ischämischen Ereignissen bringt, aber zu deutlich mehr Blutungskomplikationen führt (6). Nach der Publikation der neuen Richtlinien ist zudem eine grosse Studie publiziert worden, welche das Vorladen der Patienten mit STEMI mittels Ticagrelor, eines neuen P2Y12-Inhibitors, infrage

stellt. In der ATLANTIC-Studie wurden Patienten mittels Ticagrelor vorgeladen, und zwar entsprechend den Empfehlungen beim ersten medizinischen Kontakt. Es fand sich kein Vorteil bezüglich schnellerer ST-Resolution oder besseren Flusses im Infarktgefäss und kein Vorteil bezüglich der klinischen Endpunkte (7). Deshalb ist ein generelles Vorladen beim NSTEMI nicht mehr empfohlen, und beim STEMI hat das Vorladen offensichtlich ebenfalls keinen Stellenwert. Dies ist insbesondere der Fall, wenn schnell eine primäre PCI durchgeführt werden kann. Selbstverständlich sollen weiterhin Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom Heparin und Acetylsalicylsäure vor der PCI erhalten.

Zur Nachbetreuung nach akutem Koronarsyndrom hat sich eine doppelte Plättchenhemmung mit Aspirin und einem der neuen P2Y12-Inhibitoren der doppelten Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel überlegen erwiesen. Dementsprechend empfehlen die Richtlinien Prasugrel oder Ticagrelor in Kombination mit Aspirin präferenziell einzusetzen. Clopidogrel soll nur bei Vorliegen von Kontraindikationen oder bei Unverfügbarkeit der anderen Substanzen eingesetzt werden. Prasugrel wird mit einer Ladedosis von 60 mg begonnen und dann in einer Dosis von 10 mg pro Tag verabreicht. Prasugrel soll nicht eingesetzt werden bei Patienten mit vorangegangenen CVI oder TIA, weil die Gefahr für eine zerebrale Hämorrhagie unter Prasugrel erhöht ist. Hingegen kann Prasugrel auch bei älteren Patienten (über 75 Jahre) und bei untergewichtigen Patienten (<60 kg) gegeben werden. Bei diesen Patienten empfiehlt es sich aber, die Dosis auf 5 mg pro Tag zu reduzieren. In einer sehr ausgedehnten pharmakokinetischen Untersuchung in der ACCOAST-Studie konnte gezeigt werden, dass 5 mg Prasugrel bei Patienten über 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg die Plättchen adäquat hemmt (6).

Ticagrelor wird mit einer Ladedosis von 180 mg gestartet und muss nachher in einer Dosis von 2 x 90 mg verabreicht werden. Ticagrelor kann auch bei Patienten nach CVI gegeben werden, und alte und untergewichtige Patienten brauchen keine Dosisanpassung. Allerdings muss bei Ticagrelor auf die häufigsten Nebenwirkungen, nämlich Dyspnoe, ventrikuläre Pausen und Anstieg der Harnsäure, geachtet werden. Beide neuen P2Y12-Inhibitoren sollten nicht bei Patienten nach durchgemachter zerebraler Hämorrhagie oder bei schwerer Leberschädigung eingesetzt werden.

Wenn bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom Clopidogrel eingesetzt werden muss, so ist die Erhaltungsdosis von Clopidogrel in der Regel 75 mg pro Tag. Bei Hochrisikopatienten kann nach der PCI zuerst für eine Woche 150 mg pro Tag verabreicht werden, um dann mit 75 mg pro Tag weiterzufahren.

Die Zeitdauer der doppelten Plättchenhemmung ergibt sich aus mehreren Studien, welche gezeigt haben, dass ein vorteilhafter Effekt über 12 bis 15 Monate erreicht wird. Die Richtlinien empfehlen deshalb, dass die doppelte Plättchenhemmung nach akutem Koronarsyndrom für zwölf Monate gegeben wird.

Antithrombotische Therapie nach PCI bei Patienten, welche eine orale Antikoagulation benötigen

Etwa 6-8% aller Patienten, die elektiv oder während eines ACS eine PCI brauchen, stehen unter oraler Antikoagulation, entweder mittels eines Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulans oder eines neuen oralen Antikoagulans (NOAK). Die Intervention soll unter oraler Antikoagulation erfolgen. Ein sogenanntes „Bridging“ ist

TAB. 1

Empfehlungen für die anti-thrombotische Nachbehandlung*

Nicht beschichtete Stent (BMS)

- 1 Monat Zweiertherapie (Acetylsalicylsäure (=ASA) + Clopidogrel)
- dann Monotherapie fortgesetzt (in der Regel ASA)

Beschichtete und absorbierbare Stents (DES und BVS)

- 6 Monate Zweiertherapie (ASA + Clopidogrel)
- dann Monotherapie fortgesetzt (in der Regel ASA)

*nach elektiver perkutaner Intervention (PCI) (adaptiert nach 3.)

TAB. 2

Empfehlungen für die anti-thrombotische Behandlung*

Vorbehandlung:

- Acetylsalicylsäure (=ASA) mindestens 150 mg p.o. oder iv.
- Keine Vorbehandlung mit einem P2Y12-Inhibitor beim NSTEMI (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) nötig

Nachbehandlung:

- 12 Monate Zweiertherapie (ASA + P2Y12-Inhibitor) unabhängig vom Stenttyp
- Mögliche P2Y12-Inhibitoren:
 - Prasugrel 10 mg/Tag (bevorzugt bei STEMI, kontraindiziert bei St.n. Schlaganfall oder TIA)
 - Ticagrelor 2x90 mg/Tag
 - Clopidogrel 75 mg/Tag (nur wenn Prasugrel oder Ticagrelor nicht möglich oder kontraindiziert)

Langzeitbehandlung:

- Monotherapie fortgesetzt (in der Regel ASA)

*bei akutem Koronarsyndrom (NSTEMI oder STEMI) behandelt mit PCI (adaptiert nach 3.)

TAB. 3

Empfehlungen für die anti-thrombotische Nachbehandlung*

Elektive PCI:

- Neueste Generation medikamentös beschichtete Stents (DES) oder nicht beschichtete Stents (BMS)
 - 1 Monat Dreiertherapie (ASA + Clopidogrel + (N)OAK)
 - dann bis 12 Monate Zweiertherapie (Clopidogrel oder ASA + (N)OAK)

PCI nach akutem Koronarsyndrom (ACS):

- Neueste Generation medikamentös beschichtete Stents (DES) oder nicht beschichtete Stents (BMS)
 - 6 Monate Dreiertherapie (ASA + Clopidogrel + (N)OAK) (bei niedrigem Blutungsrisiko (HASBLED ≤ 3))
 - 1 Monat Dreiertherapie (ASA + Clopidogrel + (N)OAK) (bei hohem Blutungsrisiko (HASBLED ≥ 3))
 - dann bis 12 Monate Zweiertherapie (Clopidogrel oder ASA + (N)OAK)

Langzeitbehandlung:

- Orale (N)OAK alleine

*nach PCI bei Patienten welche eine orale Antikoagulation benötigen (adaptiert nach 3.)

nicht nötig (3). Wenn immer möglich, soll die PCI über den radialen Zugang erfolgen.

Nach PCI muss die orale Antikoagulation weitergeführt werden, wenn sie streng indiziert ist, d.h. wenn sie wegen eines Vorhofflimmerns mit einem mittleren oder hohen CHADS-VASc-Score, wegen einer mechanischen Herzklappe oder wiederholter tiefer Venenthrombose oder Lungenembolien gegeben werden muss. In allen anderen Fällen soll die Indikation nach der PCI sorgfältig neu evaluiert werden. Bei einer klaren Indikation muss also zusätzlich zur oralen Antikoagulation eine doppelte Plättchenhemmung eingesetzt, d.h. eine sogenannte Triple-Therapie oder Dreiertherapie durchgeführt werden. Die Triple-Therapie bezeichnet eine Therapie aus einem Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulans oder einem NOAK plus der doppelten Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel. Die neuen P2Y₁₂-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor sollen nicht in Kombination mit der oralen Antikoagulation verwendet werden, weil sie eine deutlich erhöhte Blutungsgefahr bringen. Alle Patienten unter Dreiertherapie sollten einen Protonenpumpeninhibitor erhalten. Die Dreiertherapie bringt in jedem Fall ein sehr hohes Blutungsrisiko mit sich (8). Wegen der erhöhten Blutungsgefahr empfehlen die neuen Richtlinien eine sehr kurze Zeitdauer der Dreiertherapie. Nach elektiver PCI soll die Dreiertherapie während eines Monats durchgeführt werden, unabhängig davon, ob ein unbeschichteter oder beschichteter Stent der neuesten Generation verwendet wird. In der Schweiz werden nur noch beschichtete Stents der neuesten Generation verwendet. Daher gilt diese Empfehlung für alle Patienten in der Schweiz.

Bei Patienten mit ACS ist die Dauer der Dreiertherapie abhängig vom Blutungsrisiko. Die Richtlinien empfehlen, dass man das Blutungsrisiko mit dem sogenannten HAS-BLED-Score errechnet (Tab. 4). Die Richtlinien empfehlen weiter, dass die PCI entweder mit einem nicht beschichteten Stent oder mit einem beschichteten Stent der neuesten Generation durchgeführt wird. Bei niedrigem Blutungsrisiko (HAS-BLED ≤ 3) soll die Dreiertherapie für sechs Monate durchgeführt werden. Besteht ein hohes Blutungsrisiko (HAS-BLED ≥ 3) soll die Dreiertherapie hingegen nur für einen Monat durchgeführt werden. Nach Abschluss der Dreiertherapie soll bis zu zwölf Monate eine Zweiertherapie mit Clopidogrel oder Aspirin plus einem Vitamin-K-abhängigen Antikoagulans oder einem NOAK geführt werden.

Die ESC basiert diese Empfehlungen auf den Studien, welche gezeigt haben, dass die neueste Generation beschichteter Stents eine gleich tiefe frühe und sehr frühe Thromboserate haben wie die nicht beschichteten Stents und dass es bei Absetzen nach 30 Tagen zu keinen erhöhten ischämischen Ereignissen mit diesen Stents kommt (4). Zusätzlich hat eine grosse Beobachtungsstudie gezeigt, dass auch kein Unterschied besteht beim Stentthromboserisiko zwischen BMS und DES der neuesten Generation bei Patienten, welche eine nichtkardiale Operation über sich ergehen lassen müssen (9). In einer Studie wurde untersucht, ob die Reduktion der Nachbehandlung auf eine Zweiertherapie, und zwar mit Clopidogrel und Vitamin-K-abhängigen Antikoagulanzen, genügt, verglichen mit der Dreiertherapie (10). Die Studie zeigte, dass die Blutungskomplikationen mit der Kombination Clopidogrel und OAK deutlich tiefer waren als bei der Dreier-Kombination. Die ischämischen Ereignisse (Myokardinfarkt, Tod) waren ebenfalls überraschenderweise geringer. Die Studie ist allerdings zu klein, um daraus endgültige Empfehlungen abzuleiten. Bei Patienten mit

TAB. 4 HAS-BLED Blutungsrisiko

Risikofaktor	Score
«H» Hypertonie	1
«A» Abnormale Nieren- oder Leberfunktion	je 1
«S» Schlaganfall	1
«B» Blutung	1
«L» Labiler INR	1
«E» Elderly (>65 Jahre, gebrechlich)	1
«D» Drogen oder Alkohol	je 1
	Maximum 9

sehr hohem Blutungsrisiko kann aber eine Zweiertherapie erwogen werden.

Nach Abschluss der Dreiertherapie soll die Kombination antithrombotische Monotherapie (Aspirin oder Clopidogrel) plus orale Antikoagulation weitergeführt werden bis ein Jahr nach der PCI. Nachher soll die Langzeittherapie nur noch mit der oralen Antikoagulation geführt werden. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erreicht man mit den Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen eine sehr gute Sekundärprävention. Die neuen Richtlinien erlauben nun auch eine Langzeittherapie mit den neuen direkten Antikoagulanzen. Obwohl es zu diesem Thema mit den NOAKs noch keine Studien gibt, argumentieren die Autoren der Richtlinien, dass es auf der anderen Seite keine Hinweise gibt, dass mit den NOAKs nicht ebenfalls eine gute Sekundärprävention gewährleistet ist. Damit sind die neuen Richtlinien bahnbrechend, indem sie auch für die Dreiertherapie oder für die Langzeittherapie die NOAKs als gleichwertig zu den Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen etablieren.

Prof. Dr. med. Franz R. Eberli

Chefarzt Kardiologie
Stadtspital Triemli, 8063 Zürich
franz.eberli@triemli.zuerich.ch

Zweitabdruck aus „herz+gefäss, Ausgabe 5/2014

Take-Home Message

- ◆ Medikamentös beschichtete Stents der neuesten Generation brauchen neu als antithrombotische Nachbehandlung eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung für nur sechs Monate
- ◆ Nach einem akuten Koronarsyndrom soll weiterhin eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung über ein Jahr gegeben werden – unabhängig vom Stent-Typ
- ◆ Eine Dreiertherapie (N)OAK plus doppelte Plättchenhemmung soll mit Aspirin und Clopidogrel durchgeführt werden
- ◆ Die Dauer einer Dreiertherapie soll bei hohem Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score ≥ 3) unabhängig vom Stent-Typ auf einen Monat beschränkt werden

Literatur:

1. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Siletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schauerte P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Jüni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014 Jun 23;348:g3859. doi: 10.1136/bmj.g3859
2. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, Faxon DP, Feit F. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6625
3. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. *Eur Heart J*. 2014 Aug 29. pii: ehu278
4. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shaw F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013 Nov 23;382(9906):1714–22
5. Bellemain-Apapaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthélémy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G; ACTION Group. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 Dec 19;308(23):2507–16
6. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolini P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaute E, Widimsky P; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):999–1010
7. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willens FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaute E, Hamm CW; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1016–27
8. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012 Sep 4;126(10):1185–93
9. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1462–72
10. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1107–15