

**Analysen zur intraindividuellen Variabilität der
residuellen Thrombozytenaggregation unter dualer
antithrombozytärer Therapie mit Clopidogrel und
Acetylsalicylsäure und ihrer Einflussfaktoren**

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

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

**vorgelegt von
Single, Thomas Michael Frieder**

2014

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Geisler

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Stehle

*Meinem Vater Hans-Joachim in lieber Erinnerung
und meiner Mutter Waltraud in Dankbarkeit gewidmet.*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Die Koronare Herzkrankheit.....	11
1.1.1	Epidemiologie	11
1.1.2	Klinik.....	12
1.1.3	Pathogenese und Risikofaktoren	12
1.1.3.1	Entstehung der Atherosklerose.....	12
1.1.3.2	Pathogenetische Vorgänge beim akuten Koronarsyndrom	14
1.1.4	Therapie der koronaren Herzerkrankung.....	15
1.1.4.1	Prävention und Therapie der stabilen KHK.....	15
1.1.4.2	Therapie des akuten Koronarsyndroms	17
1.1.4.3	Die Koronarintervention	18
1.1.4.3.1	Entwicklungen in der Koronarintervention.....	18
1.1.4.3.2	Instent-Restenosen.....	20
1.1.4.3.3	Stentthrombosen.....	21
1.2	Thrombozyten	22
1.2.1	Rolle in der Homöostase und in der Artherogenese	22
1.2.2	Morphologie.....	23
1.2.3	Physiologie	24
1.2.4	Membranrezeptoren	27
1.2.4.1	Fibrinogenrezeptor GPIIb/IIIa.....	28
1.2.4.2	GPIb/V/IX-Rezeptor	29
1.2.4.3	ADP-Rezeptoren	30
1.2.4.4	Thrombin-Rezeptor	32
1.3	Antithrombozytäre Substanzen.....	32
1.3.1	Der Cyclooxygenase-Hemmer Acetylsalicylsäure	33
1.3.1.1	Pharmakokinetik von Acetylsalicylsäure	33
1.3.1.2	Indikationsstellung.....	35

1.3.1.3	Dosierung.....	35
1.3.1.4	Nebenwirkungen	36
1.3.1.5	Aspirinresistenz.....	36
1.3.2	GPIIb/IIIa-Antagonisten	37
1.3.3	P2Y ₁₂ -Rezeptorenblocker	37
1.3.3.1	Ticlopidin	38
1.3.3.2	Clopidogrel	38
1.3.3.2.1	Pharmakokinetik	39
1.3.3.2.2	Indikationsstellung	40
1.3.3.2.3	Behandlungsdauer.....	42
1.3.3.2.4	Dosierung	43
1.3.3.3	Prasugrel.....	44
1.3.3.4	Ticagrelor	45
1.3.3.5	Cangrelor	47
1.4	Clopidogrel-Resistenz	48
1.4.1	Darstellung des Problems und Definition.....	48
1.4.2	Messung der Clopidogrel-Wirkung.....	49
1.4.3	Auswirkungen einer Clopidogrel-Resistenz	50
1.4.4	Einflussfaktoren	51
1.4.4.1	Wechselwirkung mit anderen Medikamenten.....	51
1.4.4.2	Klinische Einflussfaktoren	52
1.4.4.3	Genetischer Polymorphismus	53
1.4.4.4	Score-Systeme.....	55
1.4.5	Therapeutische Konsequenzen	56
1.4.5.1	Erhöhung der Clopidogrel-Dosis	56
1.4.5.2	Änderung der Begleitumstände.....	57
1.4.5.3	Umstieg auf andere Medikamente	57
1.5	Zielsetzung.....	59

2	Patienten und Methodik.....	60
2.1	Studienpopulation	60
2.2	Studienprotokoll	60
2.3	Studiendesign	60
2.4	Aggregometrie	61
2.4.1	Prinzip.....	61
2.4.2	Geräte und Verbrauchsmaterialien	62
2.4.3	Reagenzien	62
2.4.4	Gewinnung und Verarbeitung der Proben	63
2.4.5	Kurvenanalyse.....	64
2.5	Statistische Auswertung.....	64
3	Ergebnisse	67
3.1	Der intraindividuelle Verlauf der Aggregationswerte	67
3.1.1	Korrelation zwischen erstem und zweitem Aggregationswert.....	67
3.1.2	Die intraindividuelle zeitliche Tendenz der Aggregationswerte.....	69
3.1.3	Zeitliche Konstanz des Nichtresponderstatus.....	71
3.1.4	Analyse der Einflussfaktoren in der Gesamtpopulation	72
3.1.4.1	Bivariate Analyse der Einflussfaktoren.....	72
3.1.4.2	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren (Maximalwerte).....	74
3.1.4.2.1	Erklärungsgehalt der Regression insgesamt	74
3.1.4.2.2	Relative Einflussstärke der einzelnen Faktoren	74
3.1.4.2.3	Überprüfung der Gültigkeit der Regressionsrechnung	75
3.1.4.3	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren (Spätwerte).....	76
3.1.5	Analyse der Einflussfaktoren in der Subgruppe „ACS“	76
3.1.6	Vergleich der Gruppen mit ansteigendem und fallendem Wert	78
3.2	Die das initiale Aggregationsniveau beeinflussenden Prädiktoren.....	79
3.2.1	Untersuchung der Einflussfaktoren.....	79
3.2.2	Einfluss der Zeitspanne von der Aufsättigung bis zur Messung ...	82
3.2.3	Risikogruppe zur Vorhersage von Non-Respondern	83
4	Diskussion.....	85
4.1	Interpretation der Ergebnisse.....	85

4.1.1	Darstellung der Studienergebnisse.....	85
4.1.2	Identifizierung von Non-Respondern	90
4.1.3	Beeinflussbarkeit der residuellen Aggregation.....	91
4.2	Studienbeschränkung	93
4.2.1	Messmethode	93
4.2.2	Zeitlicher Verlauf des Aggregationsniveaus.....	94
4.2.3	Definition „Clopidogrel-Resistenz“	94
4.2.4	Komplexe Arzneimittelinteraktionen.....	95
4.3	Aussichten	96
5	Zusammenfassung.....	97
6	Abbildungsverzeichnis.....	99
7	Tabellenverzeichnis	100
8	Anhang.....	101
8.1	Leitlinien-Terminologie nach ACC/AHA/ESC	101
8.2	Qualitative Beurteilung der systolischen LV-Pumpfunktion	101
8.3	BMI-Klassifikation.....	101
8.4	NYHA-Klassifikation	102
8.5	Killip-Klassifikation	102
8.6	CSS-Klassifikation.....	102
8.7	Stenosenmorphologie nach AHA/ACC.....	103
9	Literaturverzeichnis	104
10	Erklärung zum Eigenanteil.....	128
11	Danksagung	129
12	Lebenslauf	130

Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
AC	Adenylatcyclase
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angioconverting-Enzym
ACS	Akutes Coronarsyndrom
ADP	Adenosin-Diphosphat
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
ATII	Angiotensin-II
ATP	Adenosin-Triphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare metal stent
cAMP	Cyclisches Adenosin-Monophosphat
COX	Cyclooxygenase
CYP	Cytochromoxydase
DALY	Disability-adjusted life years
DAPT	Duale Anti-Plättchen-Therapie
DEB	Drug eluting balloon
DES	Drug eluting stent
DTS	Dense tubular system
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
GDP	Guanosin-5-Diphosphat
GP	Glykoprotein
GTP	Guanosin-Triphosphat
h	Hour
HG	Chemisches Zeichen für Quecksilber
IAP	Instabile Angina pectoris
ICAM	Interzelluläres Adhäsionsmolekül
IE	Internationale Einheiten

IP	Inositolphosphat
ITAM	Immuno-tyrosine based activation motif
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LDL	Low dense Lipoproteine
LTA	Lichttransmissionsaggregometrie
LV	Linker Ventrikel
MACE	Major adverse cardiac events
max	Maximal
MCP	Monocyte chemotactic protein
mg	Milligramm
min	Minute
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Infarkt
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	Off-pump coronary artery bypass
p	Wahrscheinlichkeit
PAI	Plasminogen activator inhibitor
PAR	Protease-aktivierte Rezeptoren
PCI	Perkutane Koronarintervention
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PK	Proteinkinase
PLC	Phospholipase C
POBA	Pure old balloon angioplasty
PPP	Plättchenarmes Plasma
PRP	Plättchenreiches Plasma

PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RAP-1	Rezeptorassoziertes Protein-1
SAP	Stabile Angina pectoris
SCS	Surface connected system
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Infarkt
TSP-1	Thrombospondin-1
TXA2	Thromboxan A2
U	Units
uPAR	Urokinase-type plasminogen activator receptor
USA	United States of America
VASP	Vasodilator-stimuliertes Phosphoprotein
vWF	Von-Willebrand-Faktor

1 Einleitung

1.1 Die Koronare Herzkrankheit

1.1.1 Epidemiologie

Unter der Koronaren Herzkrankheit (KHK) versteht man die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Die Hauptkomplikation einer KHK stellt der Myokardinfarkt dar. Die KHK ist von großer medizinischer und gesundheitsökonomischer Relevanz. Für betroffene Patienten bedeutet sie eine eingeschränkte Lebensqualität infolge Schmerzen, schlechter körperlicher Belastbarkeit und Angst vor Myokardinfarkt und Herzversagen. Aus den epidemiologischen Daten ergibt sich die gesundheitsökonomische Relevanz. Die KHK steht an erster Stelle der Todesursachenstatistik in Deutschland (1). 2010 standen bei Männern 15,8% und bei Frauen 14,3% aller Todesfälle in Zusammenhang mit einer KHK. Im selben Jahr wurden über 660.000 Patienten wegen einer KHK in Deutschland stationär behandelt. Dabei betrug die mittlere Verweildauer 6,3 Tage. Ungefähr zwei Drittel dieser Patienten waren Männer (2). Die Lebenszeitprävalenz einer diagnostizierten KHK in der Altersgruppe von 40 bis 79 Jahre beträgt bei Männern 12,3%, bei Frauen 6,4%. Sie liegt im Schnitt bei 9,3% (3). Die Mortalitätsrate am Herzinfarkt liegt bei den Frauen bei 32 pro 100.000 Einwohner und Jahr und bei den Männern bei 71 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Vergleicht man die Mortalitätsdaten von 1990 und 2003, so ist in allen Altersabschnitten mit Ausnahme der über 90-jährigen Frauen ein deutlicher Rückgang der Mortalität zu verzeichnen (4). Dies ist vor allem den Fortschritten in der interventionellen Therapie zu verdanken. In Vorhersagemodellen ist die KHK zukünftig eine der führenden Ursachen für den Verlust an behinderungsfreien Lebensjahren („disability-adjusted life years“, DALY) weltweit (5). Entsprechend ist die Forschung in Diagnostik und Therapie der KHK auch zukünftig von besonderer Wichtigkeit.

1.1.2 Klinik

Klinisch wird zwischen der stabilen Angina pectoris und dem akuten Koronarsyndrom unterschieden, das akute Koronarsyndrom wird weiter aufgeteilt in die Troponin-negative instabile Angina pectoris und den Troponin-positiven Myokardinfarkt. Die funktionelle Klassifizierung der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society unterscheidet vier Klassen (Tabelle 16; Anhang) (6). Die häufigsten Symptome des Herzinfarktes sind Brustschmerzen, Atemnot, kalter Schweiß und Todesangst. Der Brustschmerz kann auch fehlen, so dass die Begleitsymptome im Vordergrund stehen. Circa ein Drittel der Patienten mit Myokardinfarkt gibt keine Thoraxschmerzen an. Diese Patientengruppe ist im Vergleich zu den symptomatischen Patienten älter, mit einem höheren Anteil an Frauen und an Patienten mit Diabetes mellitus (7). Das frühe Erkennen der Symptome ist besonders wichtig, da der Erfolg der Therapie des Herzinfarktes maßgeblich davon abhängt, wie schnell sich der Patient in Behandlung begibt.

1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

1.1.3.1 Entstehung der Atherosklerose

Pathogenetische Grundlage der KHK ist die Atherosklerose, die in mehreren Abschnitten abläuft. Am Anfang steht eine Entzündungsreaktion mit Ansammlung von Monozyten und T-Lymphozyten in der Gefäßwand (8). Im Rahmen der Inflammation kommt es zur endothelialen Dysfunktion mit Steigerung der Permeabilität und Bildung vasoaktiver Substanzen. Durch eine erhöhte Durchlässigkeit für Lipoproteine akkumulieren LDL-Partikel im Subendothel. Monozyten differenzieren zu Makrophagen aus, diese nehmen die LDL-Moleküle auf und werden dadurch zu Schaumzellen. Die frühe artherosklerotische Läsion wird auch „fatty streak“ genannt. In einem weiteren Schritt entsteht die intermediäre Läsion mit Bildung von extrazellulärem Lipid. Darauf findet eine Migration und Proliferation glatter Muskelzellen in die Media mit Sekretion extrazellulärer Matrixproteine statt. So kommt es schließlich zur Wandverdickung mit Atherom- und Fibroatherombildung (9). Aktivierte Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle, indem sie die inflammatorischen Prozesse fördern (10). So sezernieren

sie chemotaktisch wirkende Substanzen wie RANTES und PF4 und gehen Interaktionen mit Monozyten ein. Außerdem werden unter Scherstress Mikropartikel von den Thrombozyten abgelöst, die mit Endothelzellen und Monozyten interagieren (11). Details zur Thrombozytenaktivierung werden in Kapitel 1.2.3 erläutert.

Die Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose lassen sich in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Parameter unterteilen. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen der Nikotinkonsum, die arterielle Hypertonie, Adipositas sowie Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen das Geschlecht, das Alter und die genetische Veranlagung. Das Gesamtrisiko für die Entstehung der Atherosklerose steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren. In der INTERHEART-Studie, einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie, konnte gezeigt werden, dass, unabhängig von der geographischen Lage, bei 90% der Herzinfarkte ein Zusammenhang mit mindestens einem der folgenden beeinflussbaren Faktoren zu finden war: Nikotin, erhöhte Fettwerte, Bauchfettsucht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Abstinenz von Obst oder Gemüse, Bewegungsmangel, erhöhter Nikotinkonsum und psychosozialer Stress (12). Das individuelle Risiko für das Erleiden eines Herzinfarktes lässt sich anhand von Punktesystemen abschätzen. Das bekannte Framingham-Risiko-Score-System wurde auf Basis einer seit 1948 laufenden epidemiologischen Langzeitstudie entwickelt. Einbezogen waren hier Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Cholesterinwerte und arterielle Hypertonie. Aus diesem Punktesystem kann die Wahrscheinlichkeit abgeschätzt werden, innerhalb von zehn Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden oder an der koronaren Herzerkrankung zu erkranken (13). Allerdings zeigte sich, dass für die mitteleuropäische Bevölkerung der Score nur nach Neukalibrierung anwendbar ist (14). Die PROCAM-Studie leistete dagegen eine für Deutschland anwendbare kardiovaskuläre Risikoabschätzung. Allerdings wurden hier nur Daten von männlichen Patienten einbezogen, so dass eine Anwendung auf Frauen kritisch zu sehen ist (15). Durch die genannten Risikofaktoren wird die Bildung der Atherosklerose gefördert. Die Entzündungsreaktion kann aber, wie das Beispiel der Transplantatvaskulopathie zeigt, auch ohne weitere Risikofak-

toren die Entstehung einer Atherosklerose einleiten (16). Auch psychosoziale Belastungsfaktoren und Erkrankungen wie die Depression spielen für die Entstehung einer KHK eine Rolle (17). Weitere Ursachen für eine beschleunigte Entstehung der Atherosklerose sind Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses und das Antiphospholipid-Syndrom (18). Eine Reihe der oben genannten Risikofaktoren spielt interessanterweise nicht nur bei der Entstehung der Atherosklerose eine Rolle, sondern auch als Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern, wie in dieser Arbeit noch ausgeführt werden wird.

1.1.3.2 Pathogenetische Vorgänge beim akuten Koronarsyndrom

Die stabile artherosklerotische Läsion stellt sich makroskopisch als Plaque dar. Sie besteht aus glatten Muskelzellen, extrazellulärer Matrix und einem kleinen lipidreichen Kern. Die fibröse Deckplatte ist mit Typ-I-Kollagen angereichert. Dadurch besitzt sie eine stabile Konsistenz, um eine Grenzschicht zum Gefäß aufrechtzuerhalten. Durch Akkumulation von Schaumzellen kommt es zur Vergrößerung des Kerns, wobei eine artheromatöse, vulnerable Plaque entsteht. Beim akuten Koronarsyndrom steht in den allermeisten Fällen eine Ruptur vulnerabler Plaques mit Freilegung subendothelialer Matrix am Anfang (19). Eine weitere mögliche Ursache ist die Plaque-Erosion, bei der es zu einer eher umschriebenen Schädigung des Endothels kommt. Auch aus einer Erosion kann sich durch Adhäsion aktivierter Thrombozyten eine Thrombose des Gefäßes und damit ein Koronarsyndrom entwickeln, in den meisten Fällen bleibt die Erosion jedoch asymptomatisch (20). Eine dritte Möglichkeit der Plaqueruptur besteht in der Ruptur von Mikrogefäßen, die in die Läsion eingewachsen sind, mit nachfolgender Einblutung und Thrombusbildung.

Glatte Muskelzellen tragen durch Bildung von interstitiellem Kollagen zur Stabilität der Plaque bei, Entzündungsreaktionen fördern deren Instabilität. Durch entzündliche Prozesse kommt es zur Expression von Enzymen wie Kollagenasen, welche unter anderem das Kollagen der Deckplatte abbauen. Gleichzeitig hemmen Entzündungsmediatoren wie Interferon-Gamma die Neusynthese (21). Ebenfalls durch Entzündungsprozesse kommt es zur Apoptose von glatten

Gefäßmuskelzellen (22). Monozyten, Makrophagen und T-Zellen sind vermehrt in der rupturierten Läsion zu finden. Die fibrinolytischen Eigenschaften des Endothels treten in den Hintergrund zugunsten der Expression von prothrombotischen Substanzen wie Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (23). Eine wichtige Rolle spielt auch die Freisetzung von Tissue Factor aus Endothelzellen, Monozyten und Muskelzellen im Rahmen der Plaqueruptur, wodurch die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt wird (24). Weiterhin kommt es über die Freisetzung von Sauerstoffradikalen zu Vasospasmen, die den arteriellen Fluss behindern (25). Zu den nicht inflammatorischen Faktoren, die eine Plaqueruptur begünstigen können, zählen hoher Blutdruck, erhöhte Blutviskosität, und ein erhöhter Kortisol- und Adrenalin Spiegel (26). Durch die Plaqueruptur kommt es zur rapiden Aktivierung und Adhäsion von Thrombozyten, die auch bei thromboischämischen Komplikationen nach Stentimplantation eine Hauptrolle spielen, weshalb die Thrombozytenaggregation der wichtigste Angriffspunkt in der medikamentösen Therapie und Prophylaxe des akuten Koronarsyndroms darstellt. Seltene, nicht auf einer Atherosklerose beruhende Formen des akuten Koronarsyndroms sind die spontane Dissektion einer Herzkranzarterie und der embolische Gefäßverschluss. Spontandissektionen treten überwiegend bei weiblichen Patientinnen auf (27).

1.1.4 Therapie der koronaren Herzerkrankung

Bei der Therapie der koronaren Herzerkrankung muss unterschieden werden zwischen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention, Therapie der stabilen KHK und der Therapie des akuten Koronarsyndroms.

1.1.4.1 Prävention und Therapie der stabilen KHK

Der Begriff der Primärprophylaxe bezieht sich auf die Entstehung einer Atherosklerose, während der Begriff der Sekundärprävention auf die Vermeidung eines Infarktes bei bereits bekannter KHK angewendet wird. Die Tertiärprophylaxe bezieht sich auf das Vorgehen nach durchgemachtem Infarkt.

Therapieziele der Behandlung der stabilen KHK sind die Beseitigung der Symptomatik, die Erhaltung der Belastungsfähigkeit, Behandlung der mit der

KHK assoziierten psychischen Erkrankungen, die Hemmung der Progression und die Vermeidung von Komplikationen wie dem Auftreten eines Herzinfarktes oder der Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie die Reduktion der Sterblichkeit.

Therapiemöglichkeiten zur Hemmung des Fortschreitens der Atherosklerose bestehen in Nikotinkarenz, Cholesterinsenkung, Behandlung einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes mellitus, körperlicher Aktivität und Gewichtskontrolle. Die Ernährung sollte fettarm und ballaststoffreich sein. Die sogenannte Mittelmeerdiät hat sich in der LYON-DIET-HEART-Studie und weiteren Studien als günstig erwiesen (28,29). Behandlungsziel bei der Cholesterinsenkung ist ein LDL-Wert unter 70 mg/dl oder mindestens eine Senkung um 50% dieses Wertes (30). Statine sollten bei der koronaren Herzerkrankung als LDL-Cholesterinsenker der ersten Wahl eingesetzt werden. Das Behandlungsziel bei der Therapie der arteriellen Hypertonie ist, einen Blutdruck unter 140/90 mm HG zu erreichen. Antihypertonika erster Wahl sind Diuretika, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, langwirksame Kalziumantagonisten und AT₁-Blocker.

Weiterhin wird als prognoseverbessernde Maßnahme zur Verhinderung einer Progression die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) empfohlen, bei Unverträglichkeit von ASS sollte Clopidogrel eingesetzt werden. Bei notwendiger Antikoagulation wird allerdings keine zusätzliche Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer empfohlen (31). Bereits 1992 erkannte man eine signifikante Risikoreduktion in der Therapie der stabilen KHK durch ASS ohne Zunahme des Blutungsrisikos (32). Die Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern in der Therapie der stabilen KHK kann bei Hochrisikopatienten zu einer Mortalitätsreduktion führen (33).

Eine Reihe von Medikamenten wird eingesetzt, um die Symptome zu vermindern und Angina-pectoris-Anfälle zu reduzieren. Zur Verfügung stehen Nitrate und Nitratanaloga, Betablocker, Kalziumantagonisten, der I_f-Ionenkanalblocker Ivabradin und das Piperazinderivat Ranolazin.

Bei der stabilen Angina pectoris ist die Stentimplantation zwar prognostisch einem konservativen Procedere nicht überlegen, häufig aber die wirksamste

symptomatische Therapie. In der COURAGE-Studie profitierten Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht von einer Intervention im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie. Dies zeigte sich sowohl am kombinierten kardiovaskulären Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall als auch in der Notwendigkeit zur stationären Behandlung wegen eines akuten Koronarsyndroms. Allerdings wurde ein bedeutender Anteil der Patienten von der Randomisierung ausgeschlossen (34). Eine Metaanalyse mit über 7500 Patienten in 117 Studien ergab eine nicht signifikante Reduktion der Gesamtmortalität, des kardialen Tods und des Myokardinfarktes in der Gruppe der intervenierten Patienten im Vergleich zu den konservativ behandelten Patienten (35). Dies wurde in einer weiteren, ähnlich umfangreichen Metaanalyse 2012 bestätigt (36). Insgesamt gilt die Perkutane Koronarintervention (PCI) bei der medikamentös gut eingestellten und dennoch symptomatischen KHK als gerechtfertigt (37).

Neben der PCI stellt auch die Bypass-Operation eine Alternative zur medikamentösen Therapie dar, die vor allem bei 3-Gefäß-KHK und Hauptstamm-Steinose eingesetzt wird. Bei Patienten mit einem solchen Koronarbefund zeigte sich in der SYNTAX-Studie ein besseres 12-Monats-Ergebnis in der Bypass-Gruppe als in der PCI-Gruppe. Die Gesamtmortalitätsraten waren allerdings nicht signifikant verschieden (38). Die Fünf-Jahres-Analyse zeigte ein ähnliches Bild (39). Das Ergebnis war von der Komplexität des Koronarbefundes abhängig, die mit dem SYNTAX-Score quantifiziert wurde. Wie auf dem Feld der Katheterintervention konnten auch im Bereich der chirurgischen Therapie rasante Entwicklungen wie die OPCAP-Methode („off pump coronary artery bypass“) und die MIDCAB-Technik („minimal invasive direct coronary artery bypass“) erzielt werden, weshalb immer neue Studien erforderlich werden, um eine vergleichende Beurteilung der Therapiealternativen objektiv durchführen zu können.

1.1.4.2 Therapie des akuten Koronarsyndroms

Ziel jeder Akutbehandlung des Herzinfarktes ist die rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes. Dies kann medikamentös oder interventionell erfolgen. Die medikamentöse Thrombolyse wurde seit 1985 durchgeführt mit

einer maximalen Häufigkeit in den neunziger Jahren. Darauf wurde mehr und mehr die Akut-PTCA eingesetzt. Bei der interventionellen Methode erfolgt meist zunächst die Reperfusion mittels Aufdehnung durch einen Ballon, bevor in einem zweiten Schritt Stents eingesetzt werden. Gegebenenfalls können vorher Thromben mit entsprechenden Aspirationskathetern abgesaugt werden.

Der Vorteil einer Akut-PTCA wurde in mehreren Studien nachgewiesen. In STOP-AMI I konnte durch das Regime der Stentimplantation zusammen mit Abciximab bei akutem ST-Hebungs-Infarkt die Myokardschädigung deutlich reduziert werden im Vergleich zu einer Thrombolyse mit Alteplase (40). In STOP-AMI II wurde als Vergleichsregime zur PCI eine Thrombolyse in Kombination mit Gabe eines GPIIb/IIIa-Antagonisten etabliert. Auch hier war die Myokardschädigung in der Stentgruppe signifikant niedriger, wenngleich in der Mortalitätsrate kein Unterschied bestand (41). In einer Metaanalyse, die 23 Studien mit über 7000 Patienten untersuchte, zeigte sich bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod, erneutem Myokardinfarkt und Schlaganfall durch eine Intervention im Vergleich zur Thrombolyse (42). In der STREAM-Studie mit über 1800 Patienten erwies sich zwar, dass eine rasche Thrombolyse einer PTCA bezüglich des Ausgangs in den ersten drei Monaten gleichwertig sein kann, wenn die PTCA nicht innerhalb einer Stunde erfolgen kann (43). Die kürzlich veröffentlichten Ein-Jahres-Ergebnisse brachten jedoch keine relevanten Vorteile einer vorausgehenden Thrombolyse bei erhöhtem Blutungsrisiko. Die Koronarintervention wird also beim akuten Koronarsyndrom auch zukünftig die Therapie der ersten Wahl bleiben.

1.1.4.3 Die Koronarintervention

1.1.4.3.1 Entwicklungen in der Koronarintervention

Die erste Ballondilatation wurde 1977 von Grünzig durchgeführt (44). Zehn Jahre später wurde die erste Stentimplantation erfolgreich vollzogen. Bei langen Stenosen führte in der ADVANCE-Studie eine konsequente Stentimplantation zu häufiger besseren Ergebnissen und zu einer geringeren Restenoserate als bei einem Procedere, bei dem nur bei Bedarf Stents eingesetzt wurden (45).

Dagegen zeigte die ISAR-SMART-Studie bei kleinen Gefäßen keinen Vorteil in der Stentimplantation im Vergleich zur reinen Dilatation (46). In Anbetracht der nur geringen Vorteile eines Bare-Metal-Stents im Vergleich zur reinen PTCA kam es zu einer raschen Weiterentwicklung der Stenttechnik mit Entwicklung der medikamentenbeschichteten Stents.

Seit 2002 sind medikamentenbeschichtete Stents (DES) im Einsatz. Ziel der Medikamentenbeschichtung ist, durch deren Hemmung der Intima-Proliferation die Restenoserate zu senken (Kapitel 1.1.4.3.2). Es stehen mittlerweile Stentbeschichtungen der ersten Generation, wie Paclitaxel und Sirolimus, sowie Resolute-Zotarolimus und Everolimus als Wirkstoffe der zweiten Generation zur Verfügung. Aufgrund der antiproliferativen Wirkung kommt es zu einer verlängerten Phase der Einheilung mit Gefahr einer Stentthrombose (Kapitel 1.1.4.3.3). Deshalb sollte nach DES-Implantation die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung über mindestens 6 Monate, in Abhängigkeit von Stentthrombose- und Blutungsrisiko gar noch länger fortgesetzt werden.

In Studien zum Vergleich von medikamentenbeschichteten Stents mit Bare-Metal-Stents konnte eine Reduktion der Revaskularisationsraten gesehen werden. Lediglich bei großen Gefäßen mit kurzen Stenosen besteht kein relevanter Vorteil eines medikamentenbeschichteten Stents (47). Im deutschen DES-Register offenbarte sich beim Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents eine Reduktion der Häufigkeiten von Myokardinfarkten und Re-Interventionen (48). In einer Metaanalyse von 2007 zeigte sich neben der Senkung der Revaskularisationsrate auch eine Abnahme der Infarkthäufigkeit bei Patienten mit Sirolimus- und Paclitaxel-beschichtetem Stent, allerdings wurde dieser Vorteil mit einer erhöhten Stentthromboserate nach einem Jahr erkauft (49). In einer aktuellen Metaanalyse bewirkten Sirolimus-, Paclitaxel- und Everolimus-beschichtete Stents bei Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt eine signifikante Reduktion der Häufigkeit einer Zielgefäß-Revaskularisation. Bei diesen Patienten trat kein erhöhtes Risiko einer Stentthrombose der Drug-eluting-Stents im Vergleich zu Bare-Metal-Stents auf. Everolimus-beschichtete Stents hatten sogar eine signifikante Verringerung der Stentthromboserate gegenüber BMS (50). Möglicherweise spielt für diesen Sachverhalt die Anwendung der neuen Throm-

bozytenaggregationshemmer eine Rolle. In einer anderen Metaanalyse zeigten Kobalt-Chrom-Everolimus-beschichtete Stents geringere Stentthromboseraten als alle anderen Stentarten (51).

In der dritten und vierten Stentgeneration werden bioabsorbierbare beziehungsweise degradierbare Stents eingesetzt. Diesbezüglich fehlen noch Langzeitergebnisse.

1.1.4.3.2 Instent-Restenosen

Instent-Restenosen (ISR) sind ein klinisch relevantes Problem, führen sie doch nicht nur zu erneuten Angina-pectoris-Beschwerden, sondern in einem nicht geringen Anteil auch zu Infarkten (52,53). Die Restenoserate ist erhöht bei kleinem Gefäßdurchmesser, einer langen Stenose, bei einem chronisch verschlossenen Gefäß und bei ostialen Stenosen. Die 1988 publizierte und 1990 durch Ellis et al modifizierte Klassifikation der Stenosenmorphologie korreliert mit der Inzidenz angiographischer Restenosen (Tabelle 17; Anhang) (54,55,56). Klinische Prädiktoren sind Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie. Die Rate lag ursprünglich bei bis zu 50% und konnte durch den Einsatz von Drug-eluting-Stents auf bis zu 10% je nach Morphologie und begleitenden Risikofaktoren gesenkt werden. In Untersuchungen mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) konnte gezeigt werden, dass nach reiner Ballon-Dilatation das negative Remodeling, also die Verengung durch Verformung nach innen, zu einem Großteil für die Restenose verantwortlich ist (57). Für die Instent-Restenose ist dagegen vor allem die Neointima-Bildung maßgeblich, deren Pathomechanismus auf die von Ross formulierte „Response-to-injury“-Hypothese zurückgeht (58). Instent-Restenosen bei Bare-Metal-Stents werden meist mit einer DES-Implantation behandelt. Bei einer Instent-Restenose nach DES-Implantation kommen zunehmend medikamentenbeschichtete Ballons zum Einsatz. Patienten mit einer Instent-Restenose wurden in einer Studie aus dem Jahr 2009 randomisiert zu einer Therapie mit einer Stent-in-Stentimplantation und einer Therapie mit medikamentenfreisetzung Ballons („drug eluting balloon“, DEB). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von schweren kardiovaskulären Ereignissen innerhalb der ersten 12 Mo-

nate. Die In-stent-Restenose-Rate nach 6 Monaten war in der DEB-Gruppe sogar geringer (59). In der ISAR-DESIRE-3-Studie waren DES-Implantation und DEB-Anwendung unter Verwendung des Wirkstoffes Paclitaxel gleichwertig und einer reinen Ballondilatation überlegen (60).

1.1.4.3.3 Stentthrombosen

Stents führen zur Thrombozytenaktivierung durch endotheliale Denudierung, mediale Dissektion und Exposition von subintimalen Gefäßwandkomponenten, außerdem hat der Stent selbst eine thrombogene Oberfläche.

Die Diagnose einer Stentthrombose ist gesichert, wenn angiographisch oder pathologisch ein Thrombus in der Peri-Stent-Region nachgewiesen werden kann und zusätzlich die Stentthrombose mit entsprechender Symptomatik, EKG-Veränderungen oder einem Anstieg kardialer Biomarker einhergeht (61). In Abbildung 1 ist eine Stentthrombose des proximalen Ramus circumflexus dargestellt. In einer zeitlichen Klassifikation wird die frühe Stentthrombose (bis zum 30. Tag nach der Stentimplantation) unterschieden von der späten Stentthrombose (bis 12 Monate nach Stentimplantation) und der sehr späten Stentthrombose (über 12 Monate). Die frühe Stentthrombose wird nochmals unterteilt in eine akute (innerhalb von 24 Stunden) und eine subakute Form.



Abbildung 1: Koronarangiographisches Bild einer Stentthrombose

Zu sehen ist der Ramus interventricularis anterior (RIVA) und der verschlossene Ramus circumflexus (RCX), in dessen proximalen Stent sich eine akute Thrombose entwickelt hat. Aufnahme in RAO/kaudal („Spider“-Aufnahme).

Der größte Anteil unter den Stentthrombosen stellen die frühen Stentthrombosen dar. Die Häufigkeit einer Stentthrombose liegt für akute und subakute Stentthrombosen unter 1,5%, unabhängig von der Art des Stents. Für die späte

und sehr späte Stentthrombose konnte bei Drug-eluting-Stents eine geringfügig höhere Rate als bei Bare-metal-Stents nachgewiesen werden (62). Insgesamt liegt die Inzidenz zwischen 2,0% und 2,9% (63). Eine Stentthrombose ist assoziiert mit einer hohen Rate an Reinfarkten und einer hohen Sterblichkeit. In einer Metaanalyse von 2001 war eine Stentthrombose mit einer Mortalitätsrate von 64% verknüpft (64).

Zu den wichtigsten Prädiktoren der späten Stentthrombose zählen das geringe Gefäßkaliber, eine hohe Anzahl an Stenosen, lange Stents, überlappende Stents, ostiale Stenosen, Bifurkationsstenosen, vorherige Brachytherapie, geringe Ejektionsfraktion, Alter, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und akutes Koronarsyndrom (65). In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 3021 Patienten untersucht, die erfolgreich mit DES behandelt wurden. Als stärkster Prädiktor für eine Stentthrombose innerhalb der ersten 6 Monate – und nur in dieser Zeit – zeigte sich in einer multivariaten Analyse das Aussetzen der Thienopyridin-Therapie (66). Ein vorzeitiges Beenden der Therapie führt, wie die PARIS-Studie bestätigt, signifikant gehäuft zu unerwünschten kardialen Ereignissen (67). Drug-eluting-Stents bergen ein höheres Stentthromboserisiko als Bare-Metal-Stents, wenn die Dauer der dualen Plättchenhemmung nicht entsprechend der verzögerten Einheilung angepasst wird. Deshalb sollte besonders bei eingeschränkter Compliance, erhöhtem Blutungsrisiko (zum Beispiel wegen einer zusätzlich notwendigen Antikoagulation) und bei Clopidogrel-Resistenz von der Implantation eines DES abgesehen werden. Zusammengefasst stellt die Stentthrombose trotz mittlerweile sehr niedriger Prävalenz aufgrund der herausragenden Stellung der PCI in der Akuttherapie ein wichtiges Thema dar, das unmittelbar in Zusammenhang mit der residuellen Thrombozytenaggregation steht, die Gegenstand dieser Studie ist.

1.2 Thrombozyten

1.2.1 Rolle in der Homöostase und in der Artherogenese

Unter Homöostase versteht man die Bildung eines Gefäßwandthrombus, der zur Blutstillung führt und somit einem Gefäßwanddefekt entgegenwirkt.

Die Homöostase ist ein Zusammenspiel plasmatischer und zellulärer Anteile des Organismus. Durch antikoagulatorische und fibrinolytische Substanzen wird ein Überschießen dieses Prozesses verhindert. Der Thrombozyt ist das zentrale Bindeglied in der Homöostase. Wie oben beschrieben spielt der Thrombozyt auch in der Artherogenese eine Rolle, indem er an der initialen Bildung und dem Wachstum artherosklerotischer Läsionen beteiligt ist. Zusätzlich spielt der Thrombozyt eine Rolle bei der Entzündung und Abwehr von Infektionen sowie bei der Angiogenese und beim Tumorwachstum.

1.2.2 Morphologie

Thrombozyten sind anukleäre Blutbestandteile und zugleich die kleinsten Zellen des Blutes, die im nicht aktivierten Zustand eine diskoide Form einnehmen, einen Durchmesser von 2-4 μm sowie eine Dicke von ca. 0,75 μm haben. Die wichtigsten Zellbestandteile sind Membransysteme, Zytoplasma und Zellorganellen, im Einzelnen Mitochondrien, Golgi-Apparat, Ribosomen und Granula. Bezüglich der Membransysteme unterscheidet man die Zellmembran, hier befinden sich Mucopolysaccharide und Glykoproteine als Rezeptorbestandteile, von den intrazellulären Membransystemen.

Hier wiederum kann das „surface connected system“ (SCS) vom „dense tubular system“ (DTS) unterschieden werden. Das DTS ist der Speicherort für Kalzium, das eine wichtige Rolle im Stoffwechsel spielt. Im aktivierten Zustand können Teile des intrazellulären Membransystems mit der Zellmembran verschmelzen, so dass Glykoproteine an die Zelloberfläche gelangen. Im Zytoplasma befindet sich das Zytoskelett, das aus verschiedenen Filamenten und Mikrotubuli besteht. Es spielt eine Rolle in der Formänderung und Pseudopodienausbildung des Thrombozyten. Innerhalb der Granula lassen sich α -Granula von lysosomalen Granula und elektronendichten Granula unterscheiden. α -Granula enthalten thrombozytenspezifische Proteine wie Adhäsionsmoleküle, Membranproteine und Entzündungsmodulatoren. Lysosomale Granula enthalten Proteasen und die Membranproteine LAMP-1, LAMP-2, LAMP-3 und die elektronendichte Granula unter anderem ADP, ATP, Histamin und Serotonin.

1.2.3 Physiologie

Thrombozyten werden im Knochenmark gebildet und entstehen aus der Abschnürung von Megakaryozyten. Die physiologische Blutkonzentration beträgt 150.000 bis 300.000 pro μl . Die Lebensdauer beträgt maximal 9 bis 10 Tage. Innerhalb dieser Zeit werden sie im Reticuloendothelialen System von Milz und Leber abgebaut.

Bei Verletzung der Gefäßinnenwand kommt es zur Freisetzung von prothrombotischem Gewebe und Plättchenagonisten aus dem Subendothel, wodurch eine Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten stattfindet. Eine zentrale Rolle bei der Adhäsion spielt die Bindung von Thrombozytenrezeptoren an den subendothelialen Matrixproteinen von-Willebrand-Faktor (vWF), Thrombospondin 1 (TSP-1) und Kollagen. Dabei bindet der vWF an den Glykoprotein-Ib-V-IX-Komplex und Kollagen an Glykoprotein VI (68,69). Durch die Bindung kommt es zum Abbremsen der im Fluss befindlichen Thrombozyten („tethering“) (70). Bei der Aktivierung von GP-VI werden aufgrund der repetitiven Bindungsstelle für GP-VI gleich ganze Rezeptor-Cluster aktiviert. Durch Aktivierung einer Signalkaskade, die von außen nach innen über ITAM-Sequenzen („immuntirosine based activation motif“) vermittelt wird, kommt es unter anderem über die Neuorganisation des Zytoskeletts zur Formänderung des Thrombozyten („shape-change“) mit Ausbildung von Pseudopodien. Des Weiteren wird die Bildung und Sekretion von Aktivatoren wie Thromboxan A₂ und ADP angeregt. Von innen nach außen erfolgt die Aktivierung über das rezeptorassoziierte Protein 1 (RAP-1) mit Anlagerung von Talin und Kindlin 3 an zytoplasmatische Domänen der Rezeptoren. Hierdurch kommt es zu einer Konformationsänderung der Rezeptoren GPIIb/IIIa und GPIa/IIa, die die Bindung von Fibrinogen beziehungsweise Kollagen ermöglicht (71).

Thrombozytenaktivatoren wie ADP und Thromboxan A₂ setzen an G-Proteingekoppelte Rezeptoren an. Die wichtigsten sind in Tabelle 1 aufgelistet. G-Proteine bestehen aus den Untereinheiten α , β und γ . Das an die alpha-Einheit gebundene GDP wird bei der Aktivierung zu GTP, wodurch die alpha-Untereinheit ihre Konformation ändert und sich vom beta-gamma-Komplex löst. Beide

Teile können darauf Effektormoleküle regulieren. Die Spaltung der Einheiten ist reversibel, indem durch die GTP-ase der alpha-Untereinheit GTP wieder zu GDP hydrolysiert wird, die Untereinheiten sich wieder anlagern und dadurch das G-Protein in den inaktiven Grundzustand zurückkommt (72).

Tabelle 1: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und ihre Agonisten

Rezeptor	Agonist	G-Protein	Effektoren
P2Y1	ADP	G α _q	Phospholipase C
P2Y12	ADP	G α _i G $\beta\gamma$	Adenylatcyclase Phosphatidyl- inositol-3-Kinase
PAR-4	Thrombin	G α _q , G α _{12/13}	Phospholipase C
TP α	Thromboxan A2	G α _q , G α _{12/13}	Phospholipase C
α 2A	Adrenalin	G α _i	Adenylatcyclase
5-HT2A	Serotonin	G α _q	Phospholipase C

Die Thrombozytenaktivierung wird insbesondere durch ADP als Hauptplättchenaktivator, der aus aktivierten Thrombozyten, Endothelzellen und Erythrozyten freigesetzt werden kann, ausgelöst. Durch Bindung von ADP an freien Rezeptoren kommt es zum einen zu einem intrazellulären Kalzium-Einstrom, des Weiteren zur Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors und zur Sekretion von α -Granula. Ein wichtiger Plättchenaktivator ist auch Thromboxan A2, das neben einer Thrombozytenaktivierung eine Vasokonstriktion verursacht. Weitere Aktivatoren, die über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren wirken, sind Thrombin, Adrenalin und Serotonin. Die Folgen der Aktivierung sind eine Formänderung der Thrombozyten mit Ausbildung von Pseudopodien, eine Degranulierung von Plättchenaktivatoren und die Aggregation. Eine schematische Übersicht der Aktivierungsvorgänge ist in Abbildung 2 dargestellt. Die genaue Erläuterung zu den einzelnen Membranrezeptoren und den Aktivierungswegen erfolgt in Kapitel 1.2.4.

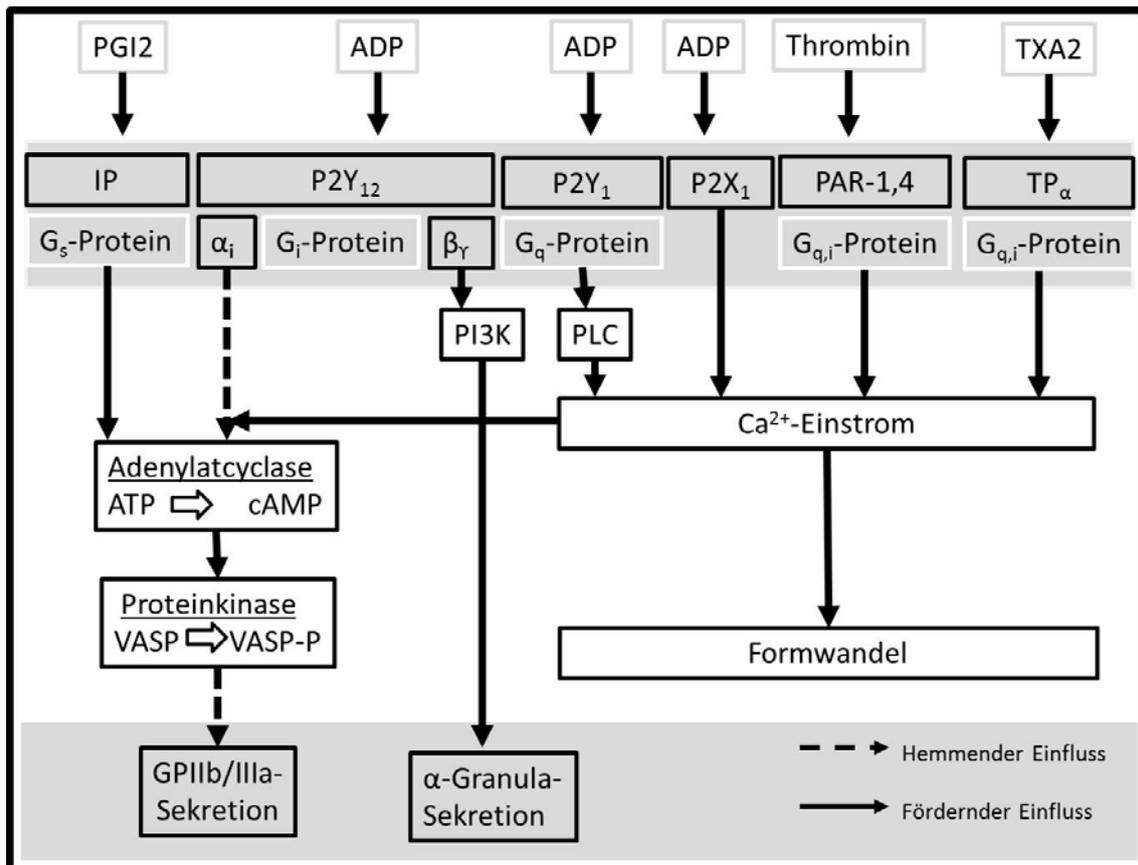


Abbildung 2: Mechanismen der Plättchenaktivierung

Adenosindiphosphat (ADP), Thrombin und Thromboxan A₂ (TXA₂) führen zu einer Plättchenaktivierung über die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Prostaglandin I₂ (PGI₂) stimuliert die Adenylatcyclase über die Inositolphosphat-Rezeptoren (IP) mit der Folge der cAMP-Bildung aus Adenosintriphosphat (ATP) und hemmt dadurch die Plättchenaktivierung. cAMP fördert die VASP-Phosphorylierung über die Proteinkinase, wodurch die GPIIb/IIIa-Sekretion und -Aktivierung gehemmt wird. Die Aktivierung des P2Y₁₂-Rezeptors führt zu einer Hemmung der Adenylatcyclase und zu einer Stimulation von Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K), welche die Sekretion der α-Granula stimulieren. Die Aktivierung des P2Y₁-Rezeptors führt zur Stimulation der Phosphoinositid-Phospholipase C (PLC) mit Auswirkung auf den Kalzium-Einstrom und dadurch auf den Formwandel und andere Aktivierungsvorgänge des Thrombozyten.

Die Ausschüttung von Granulainhaltsstoffen wird über G_q-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermittelt. Dabei kommt es zur Aktivierung der Phospholipase C_β, welche die Hydrolyse von PIP₂ (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat) zu IP₃ (Inositoltriphosphat) vermittelt. IP₃ induziert die Kalziumionen-Freisetzung aus dem dichten tubulären System. Die Erhöhung der Kalziumionen-Konzentration führt zu einer calmodulinabhängigen Aktivierung der Myosin-leichte-Ketten-Kinase, die die Myosin-leichte-Kette phosphoryliert und damit die Bewegung des Myosins entlang der Aktinfilamente ermöglicht. Dieser Vorgang ist für die

aktive Granulabewegung von Bedeutung. Durch die Hydrolyse von PIP_2 kommt es auch zur Bildung von Diacylglyceriden, welche die Proteinkinase aktiviert. Dies fördert ebenso wie die Erhöhung der Kalzium-Konzentration die Granula-Exozytose (73). Zu den Granulainhaltsstoffen gehören P-Selectin, CD 40 Ligand, ADP und Serotonin. Durch diese Substanzen wird unter anderem im Endothel und in den glatten Muskelzellen unter Beteiligung des Transkriptionsfaktors Nuklear-Faktor- κB die Sekretion entzündungsfördernder Substanzen induziert. Zu diesen Substanzen zählen MCP-1, das chemotaktische Eigenschaften für Monozyten und Leukozyten aufweist, ICAM-1, das als Adhäsionsmolekül die Anlagerung der Monozyten an die Endothelzellen begünstigt, und uPAR, das eine Rolle in der Fibrinolyse spielt. Durch die Sekretion von Aktivatoren wie ADP wird die Kaskade der Thrombozytenaktivierung multipliziert.

Bei der primären Aggregation werden die Thrombozyten über Fibrinogenbrücken verbunden. Voraus geht eine Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors mit Konformationsänderung, so dass Fibrinogen binden kann. Die sekundäre Aggregation ist irreversibel: Dabei wird Fibrinogen zu Fibrin gespalten und damit die Bindung verfestigt. Notwendig hierzu ist die Aktivierung der Gerinnungskaskade mit Bildung von Fibrinfibrillen, die sich zusammen mit Erythrozyten an den weißen Thrombus anlagern und so einen roten Thrombus bilden.

1.2.4 Membranrezeptoren

Zur Interaktion mit allen Bestandteilen des Gerinnungssystems besitzen Thrombozyten zahlreiche Oberflächenrezeptoren. Nach der Molekülstruktur unterscheidet man Integrine (z.B. den Fibrinogenrezeptor GPIIb/IIIa), leuzinreiche Rezeptoren wie den vWF-Rezeptor GPIb-V-IX, Rezeptoren vom Immunglobulintyp und Selektine. Des Weiteren gibt es G-Protein-gekoppelte transmembrane Rezeptoren wie die ADP-Rezeptoren (74). Die häufigsten Rezeptoren auf der Membranoberfläche von Thrombozyten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Die häufigsten Rezeptoren auf der Membranoberfläche

GP: Glykoprotein, ICAM: intercellular cell adhesion molecule, PECAM: platelet-endothelial cell adhesion molecule

Bezeichnung	Klasse	CD-Nomenklatur	Zahl/Thrombozyt
GPIIb/IIIa	Integrine	CD41-CD61	Bis zu 100.000
GPIb-V-IX	Leuzinreiche GP	CD42-a-b-c	Bis zu 25.000
GPIV	Leuzinreiche GP	CD36	Bis zu 25.000
P-Selectin	Selektine	CD62P	Bis zu 12.000
ICAM-2	Immunglobulintyp	CD102	Bis zu 5.000
PECAM-1	Immunglobulintyp	CD31	Bis zu 3.000

1.2.4.1 Fibrinogenrezeptor GPIIb/IIIa

Der Fibrinogenrezeptor GPIIb/IIIa ist mit bis zu 100.000 pro Thrombozyt das häufigste Membranprotein. Das Glykoprotein IIb/IIIa ist ein Heterodimer, das aus einer α - und β -Einheit besteht. Abbildung 3 zeigt den schematischen Aufbau des Rezeptors. Die alpha-Kette (Glykoprotein IIb) wird nach der Translation protolytisch in eine leichte und schwere Kette gespalten, die durch Disulfidbrücken zusammengehalten werden. Das Glykoprotein IIIa ist ein β -3-Integrin und besitzt eine einzelne transmembranöse Domäne (75). 70% der Rezeptoren sind im Ruhezustand auf der Plättchenoberfläche exprimiert. Die restlichen 30% befinden sich im „surface connecting system“ und in den alpha-Granula. Sie gelangen bei Aktivierung des Thrombozyten an die Oberfläche (76).

Fibrinogen besteht aus zwei miteinander zusammenhängenden identischen Homodimeren, die jeweils aus einer α -, β - und γ -Kette bestehen. Die Aminosäuresequenzen RGD, KGD und KQAGDV der γ - und α -Kette sind für die Bindung am GPIIb/IIIa-Rezeptor relevant (77). Aktiviertes Glykoprotein IIb/IIIa ist konformationsgeändert, erst dadurch werden die Fibrinogen-Signalsequenzen RGD, KGD und KQADGV erkannt. Durch die Anlagerung von Fibrinogen kommt es zu einer zweiten Konformationsänderung, die wichtig für die irreversible Fibrinogenbindung ist. Außer Fibrinogen werden auch noch andere Liganden, wie der von-Willebrand-Faktor oder Fibronectin erkannt (78).

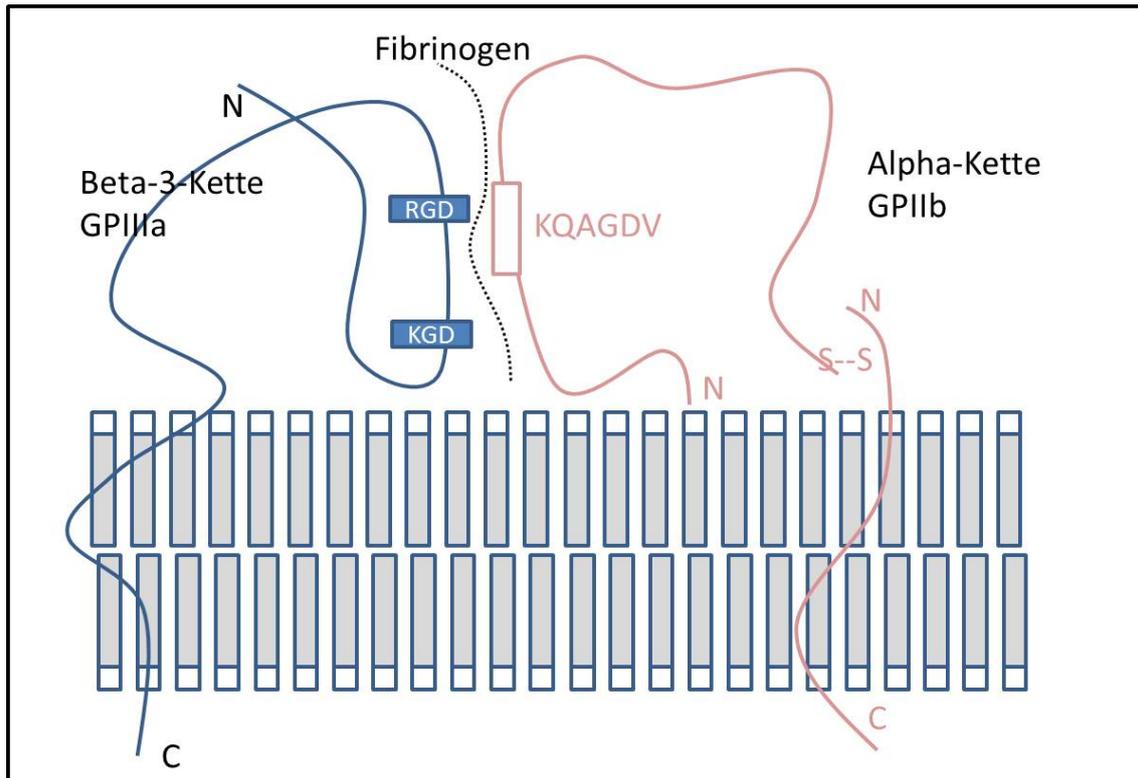


Abbildung 3: Der Fibrinogenrezeptor GPIIb/IIIa

Der Fibrinogenrezeptor besteht aus einer α -Kette (GPIIb) und einer β -3-Kette (GPIIIa). Die α -Kette liegt in zwei durch Disulfidbrücken verbundenen Teilen vor. Wichtige Aminosäure-Signalsequenzen für die Fibrinogenbindung sind RGD, KGD und KQAGDV.

1.2.4.2 GPIb/V/IX-Rezeptor

Der GPIb/V/IX-Rezeptor ist einer der wichtigsten Vertreter der leuzinreichen Rezeptoren. Er besteht aus vier Glykoproteinen, nämlich GPIb $_{\alpha}$, GPIb $_{\beta}$, GPV und GPIX. GPIb $_{\alpha}$ und GPIb $_{\beta}$ bilden über eine Disulfidbrücke ein Heterodimer. Weitere kovalente Bindungen bestehen zwischen GPIX und GPV. Ein schematischer Aufbau ist in Abbildung 4 dargestellt. Dieser Rezeptor spielt eine wichtige Rolle bei der Adhäsion der Thrombozyten. Durch Bindung des von-Willebrand-Faktors (vWF) kommt es unter anderem zu einer ADP-Ausschüttung und Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors, zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration und zu einer Änderung des Zytoskeletts (79). Beim Bernard-Soulier-Syndrom liegt ein Defekt des GP/IIb/V/IX-Rezeptors vor, was mit einer deutlich erhöhten Blutungsneigung einhergeht.

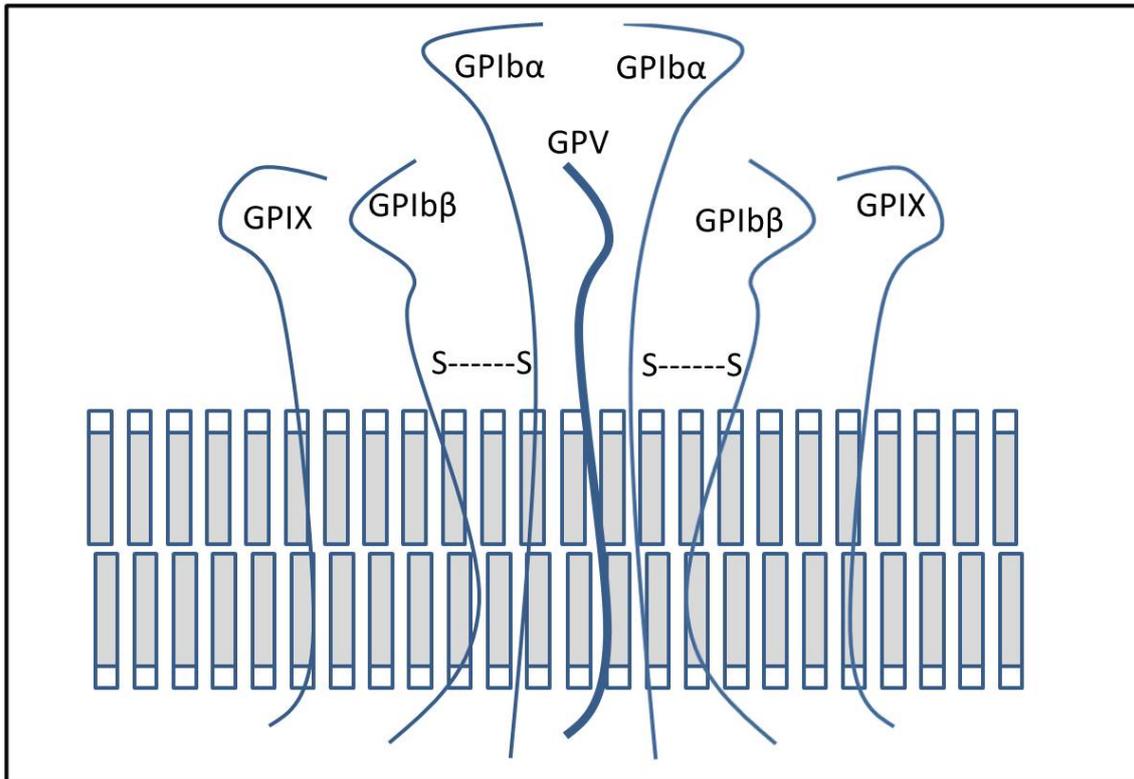


Abbildung 4: Der Rezeptor GPIIb/IIIa

Der Rezeptor GPIIb/IIIa besteht aus den Glykoproteinen GPIIb α , GPIIb β und GPIIX, die jeweils paarig angelegt sind, sowie GPV als zentralem Bestandteil. GPIIb α - und GPIIb β -Ketten sind durch Sulfidbrücken miteinander verbunden, ebenso wie die GPIIX-Ketten mit der GPV-Kette (hier nicht dargestellt).

1.2.4.3 ADP-Rezeptoren

ADP wird im Rahmen von Gerinnungsvorgängen sowohl vom Endothel, von Erythrozyten als auch von aktivierten Thrombozyten freigesetzt und ist somit ein wichtiges Agens in der Aggregation. Von den ADP-Rezeptoren der Thrombozyten sind P2X₁ und P2Y am besten untersucht. Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren arbeiten über Second-Messenger-Systeme und ihre Signalkaskaden beeinflussen sich auch gegenseitig (80).

Der ADP-Rezeptor P2X₁ wurde erstmals 1994 beschrieben (81). Das Genom ist auf Chromosom 17 lokalisiert (82). Durch Bindung von ATP und ATP-Derivaten, weniger auch durch ADP, werden ein Kationenkanal für Kalzium geöffnet und der Einstrom von Kalzium in die Zelle sowie der Formwandel der Zelle ermög-

licht. Der Rezeptor ist nicht zwingend für die Aggregation erforderlich, kann diese jedoch beeinflussen. Er wird durch Thienopyridine nicht blockiert (83).

Der ADP-Rezeptor P2Y besteht aus den beiden Anteilen P2Y₁ und P2Y₁₂. Der schematische Aufbau ist in Abbildung 5 dargestellt. Das Genom beider Anteile ist auf Chromosom 3 lokalisiert. Durch ADP kommt es zur Koaktivierung der Klassen P2Y₁, welche 7 transmembranöse Domänen besitzt, und P2Y₁₂, an die jeweils ein G-Protein (G_q beziehungsweise G_i) und daran jeweils ein GDP gebunden sind.

Bei der Aktivierung des G_i-gekoppelten P2Y₁₂-Rezeptors wird GDP zu GTP phosphoryliert, dadurch kommt es zu einer Konformationsänderung des G-Proteins mit Abspaltung der Untereinheiten α_{G_i} und β_γ. Die α_{G_i}-Untereinheit inhibiert die Adenylatcyclase (AC). Dadurch wird die Konzentration des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) vermindert. Infolgedessen kommt es auch zu einer Hemmung der Aktivität der Proteinkinasen, die das Vasodilatator-stimulierte Phosphoprotein (VASP) phosphorylieren. Die fehlende Phosphorylierung bewirkt eine Sekretion, Konformationsänderung und Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors (84). Über die β_γ-Untereinheit wird die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) aktiviert. Dadurch kommt es zur Granulafreisetzung.

Durch Aktivierung des Rezeptor P2Y₁ wird über Phospholipase C (PLC) Inositolphosphat 3 (IP3) als Second Messenger freigesetzt, dies führt zur Mobilisation von Kalzium aus dem intrazellulären Speicher. Dadurch wird eine vorübergehende Aktivierung des Thrombozyten eingeleitet (85).

Thienopyridine blockieren die ADP-Wirkung am P2Y₁₂-Rezeptor, indem sie Cystein-haltige Aminosäureketten auf dem extrazellulären Teil des Rezeptors verändern.

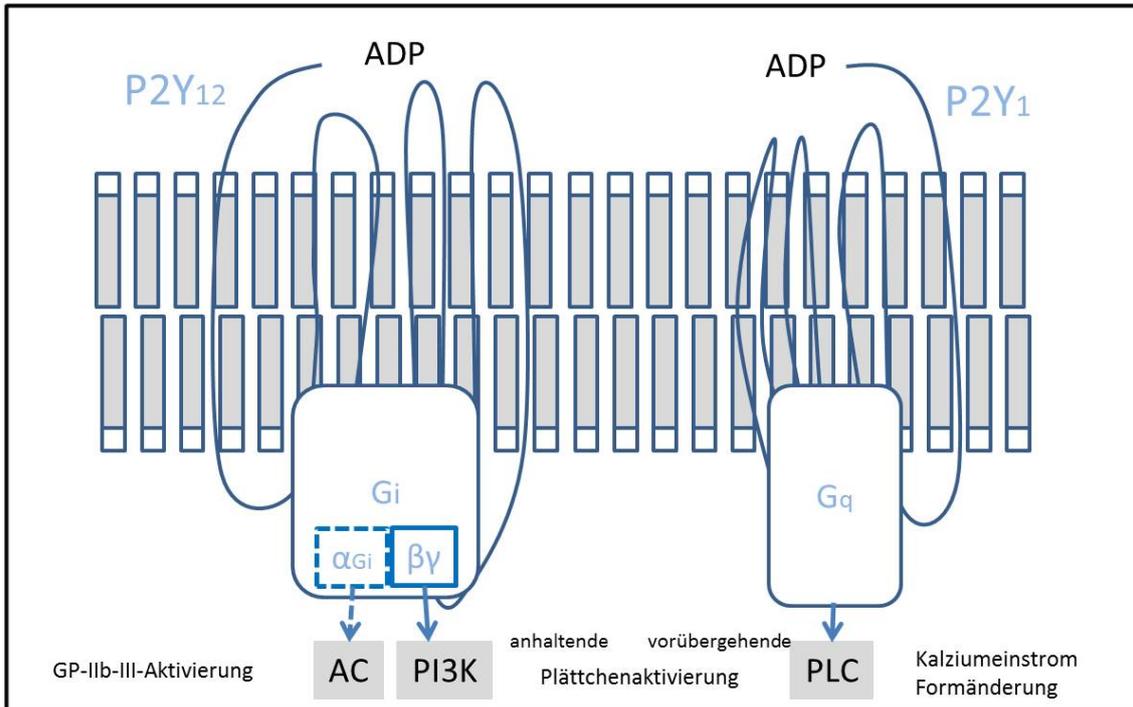


Abbildung 5: Der P2Y-Rezeptor mit seinen Anteilen P2Y₁₂ und P2Y₁

Der P2Y-Rezeptor besteht aus den beiden Anteilen P2Y₁₂ und P2Y₁, die durch ADP aktiviert werden. G_i-Protein-vermittelt kommt es zur Hemmung der Adenylatcyclase (AC) über die α-Untereinheit des G_i-Proteins und zur Aktivierung von Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) über die βγ-Untereinheit des P2Y₁₂-Rezeptors. G_q-Protein-vermittelt kommt es über den P2Y₁-Rezeptor zur Aktivierung der Phosphoinositid-Phospholipase C (PLC).

1.2.4.4 Thrombin-Rezeptor

Der Thrombin-Rezeptor gehört zur Gruppe der Protease-aktivierten Rezeptoren (PAR). Unterschieden werden die Subtypen PAR-1 bis PAR-4. Thrombin aktiviert die Subtypen PAR-1, PAR-3 und PAR-4. Humane Thrombozyten exprimieren PAR-1 und PAR-4. Diese Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Reparatur von Gefäßschäden (86).

1.3 Antithrombozytäre Substanzen

Als Konsequenz aus der Schlüsselfunktion der Thrombozyten in der Genese des akuten Koronarsyndroms und der Artherosklerose wurden schon frühzeitig antithrombozytäre Substanzen eingesetzt.

1.3.1 Der Cyclooxygenase-Hemmer Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) wurde lange Zeit als einziger Plättchenhemmer vor allem in der Sekundärprophylaxe verwendet. In der ISIS-2-Studie offenbarte sich eine Reduktion der Mortalität, wenn ASS nach überstandener Myokardinfarkt täglich eingesetzt wurde (87). Seitdem gilt sie als Goldstandard der Antiplättchensubstanzen und bei der dualen Thrombozytenaggregationshemmung.

1.3.1.1 Pharmakokinetik von Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure wird nach oraler Gabe im oberen Dünndarm resorbiert. Dort beginnt durch Esterasen die Aufspaltung zu Salicylsäure unter Übertragung des Acetyl-Restes auf Proteine wie die Cyclooxygenase-1 der Thrombozyten, die dadurch irreversibel blockiert werden (Abbildung 6). Durch die mit der Hydrolyse stattfindende Acetyl-Rest-Übertragung auf Cyclooxygenase-1 wird die Prostaglandin-H₂-Synthese und im Weiteren die Bildung von Thromboxan A₂ gehemmt (Abbildung 7). Die Thrombozytenaktivierung durch Thromboxan A₂ (Kapitel 1.2.3) wird dadurch eingeschränkt.

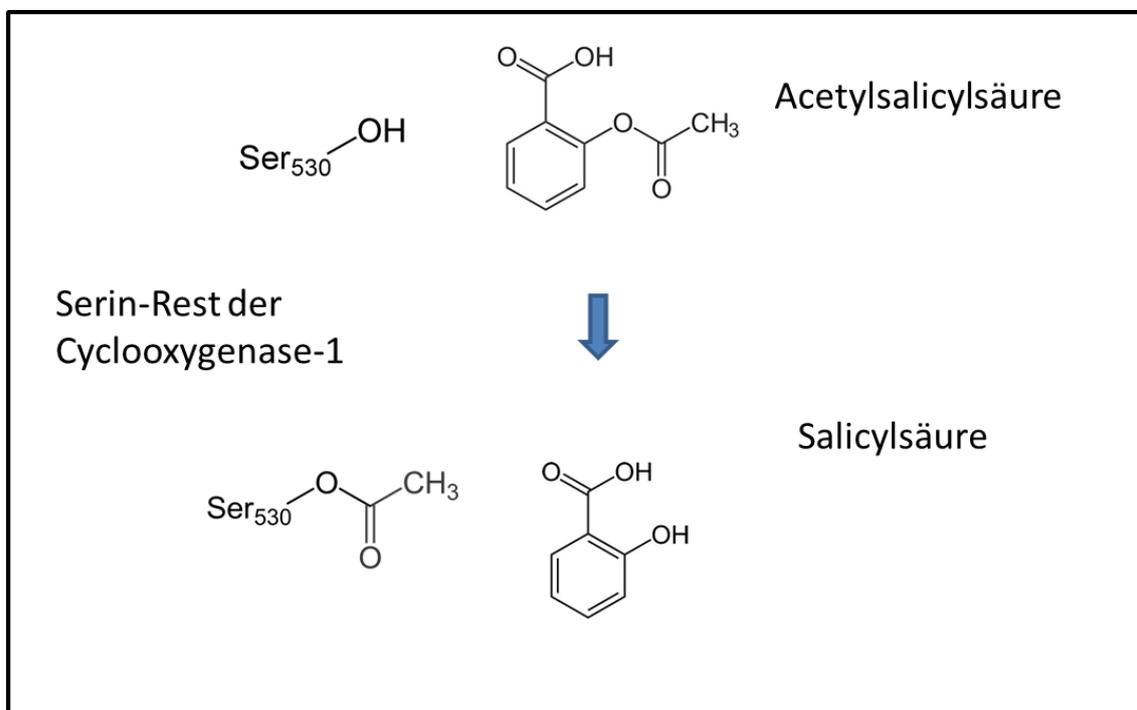


Abbildung 6: Wirkprinzip der Acetylsalicylsäure

Durch Esterasen wird Acetylsalicylsäure zu Salicylsäure gespalten. Der Acetyl-Rest wird dabei auf Proteine wie die Cyclooxygenase-1 der Thrombozyten übertragen.

Diese Hydrolyse zu Salicylsäure findet rasch und unabhängig von der Cyclooxygenase-1 statt. Das Endprodukt Salicylsäure hat keinen Einfluss auf die Cyclooxygenase-1. Dies erklärt die kurze Halbwertszeit von Acetylsalicylsäure, die 20 bis 30 Minuten beträgt, und die Tatsache, dass ein gleichzeitig verabreichter reversibler Cyclooxygenase-1-Hemmer die Wirkung von Acetylsalicylsäure abschwächt. Deshalb sollte nach den ESC-Leitlinien Acetylsalicylsäure nicht mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) kombiniert werden (88).

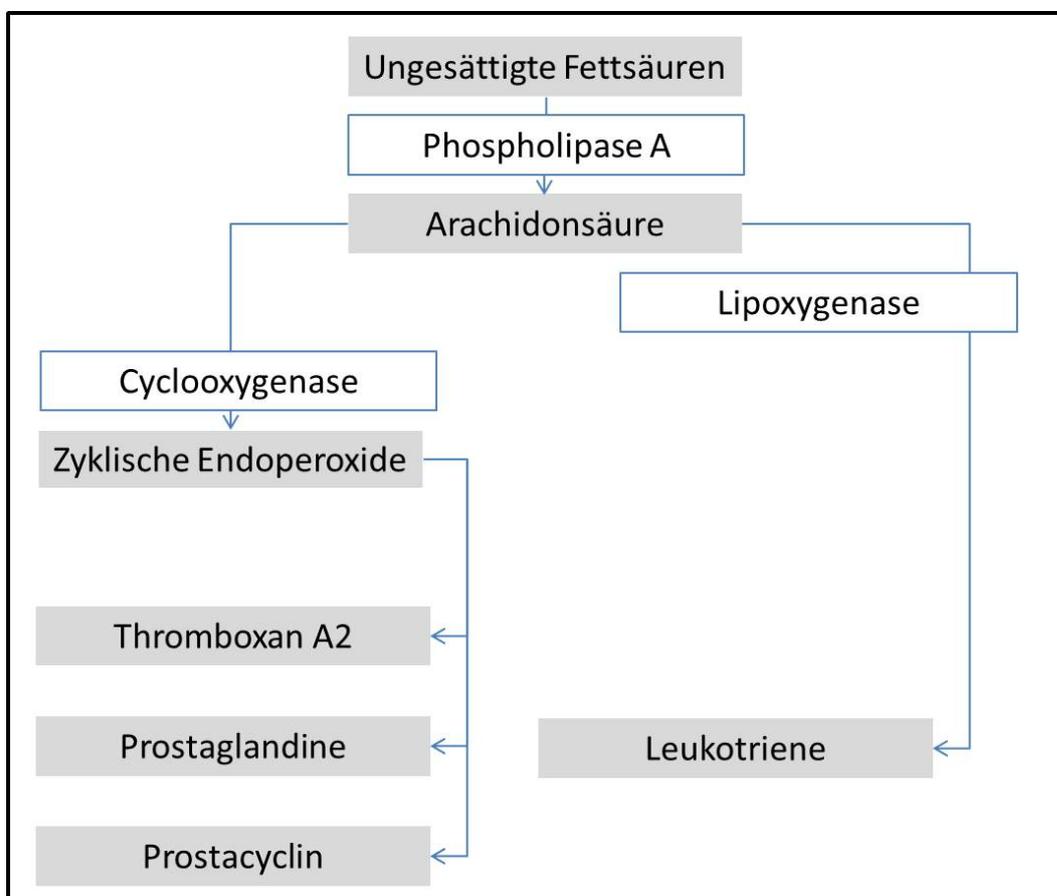


Abbildung 7: Die Cyclooxygenase im Arachidonsäure-Stoffwechsel

Durch die schematische Abbildung des Metabolismus der Arachidonsäure lassen sich die Auswirkungen einer Blockierung der Cyclooxygenase nachvollziehen: Arachidonsäure kann nicht zu den zyklischen Endoperoxiden wie Prostaglandin-H₂ verarbeitet werden. Die Bildung von Thromboxan A₂ und Prostacyclin wird gehemmt. Stattdessen wird durch Anhäufung von Arachidonsäure der Lipoxygenaseweg mit der Bildung von Leukotrienen gefördert.

10-15% der blockierten Thrombozyten werden täglich durch Neubildung aus dem Knochenmark im Sinne einer funktionellen Wirkungsabschwächung ersetzt

(98). Nach Absetzen der Acetylsalicylsäure kommt es nach 10 Tagen zu einer Normalisierung des Thromboxan-A₂-Spiegels. Erstaunlicherweise erholt sich die Thrombozytenaggregation bereits nach 5 Tagen vollständig (89).

1.3.1.2 Indikationsstellung

Der Nutzen von ASS in der Primärprophylaxe bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren oder manifeste KHK ist nicht gesichert (90). Bei Vorliegen von einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren sollte eine Abwägung in Abhängigkeit von kardiovaskulärem Risiko und Blutungsrisiko bezüglich des Einbeziehens von ASS in die Primärprophylaxe erfolgen. Bei manifester KHK, vor und nach geplanter PCI und bei einem akuten Koronarsyndrom ist der Nutzen hingegen unumstritten. ASS reduziert die Ereignisrate bezüglich Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall bei Patienten mit stabiler KHK. In einer Metaanalyse von 287 randomisierten Studien mit 130.000 Patienten mit hohem Risiko für vaskuläre Ereignisse zeigten sich durch medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung eine Reduktion des Risikos von schweren vaskulären Ereignissen um ein Viertel und eine Verringerung der vaskulären Mortalität um ein Sechstel (33). Acetylsalicylsäure vor elektiver PCI vermindert den kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt oder symptomatischer Re-Stenose (91).

1.3.1.3 Dosierung

ASS wird in einer Dosis von 75-100 mg eingenommen. In hoher Dosierung könnte es zu einer Abschwächung der ASS-Wirkung, möglicherweise durch Hemmung der Cyclooxygenase-2 und damit der im Gefäßendothel stattfindenden Synthese von antithrombozytär wirkendem Prostacyclin (Prostaglandin I₂, PGI₂) kommen (92). In einer Metaanalyse zeigte ASS die beste Wirkung in einer Dosis zwischen 75 mg und 150 mg. Dosen darunter waren nicht sicher wirksam (93). In höherer Dosis steigt das Blutungsrisiko ohne Erhöhung des kardiovaskulären Nutzens. In der CURRENT-OASIS-7-Studie mit über 25.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und früher Intervention zeigte sich kein Vorteil durch eine Steigerung der ASS-Dosis von 75/100 mg auf 300/325 mg, jedoch eine Zunahme an Major-Blutungen (94).

Vor elektiver PCI ist eine Aufsättigung sinnvoll, die in einer Dosis von 150-325 mg oral erfolgen kann, sofern die Aufsättigung mindestens 3 Stunden vor der PCI stattfindet (37). Intravenös wird die Aufdosierung mit 250-500 mg ASS vorgenommen (95).

1.3.1.4 Nebenwirkungen

Durch ASS wird die Umsetzung von Arachidonsäure zu Leukotrienen über den Lipoxygenaseweg gefördert. Außerdem kommt es zur verminderten Bildung schleimhautprotektiver Prostaglandine. Darunter fallen die gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Ulcera an. Eine Kombinationstherapie mit Esomeprazol ist in diesen Fällen einem Umstieg auf Clopidogrel hinsichtlich des gastrointestinalen Blutungsrisikos überlegen (96). Bei Allergie oder Unverträglichkeit von ASS ist Clopidogrel dagegen eine anerkannte Alternative (30).

1.3.1.5 Aspirinresistenz

Eine Aspirinresistenz liegt bei 5-50% der Patienten vor, abhängig von der Methodik und Definition. Das Vorhandensein einer Aspirinresistenz beeinflusst die Komplikationsrate für Herzinfarkt, Apoplex oder Tod (97). Die Resistenz beruht nur zu einem kleinen Anteil auf einer pharmakologischen Unwirksamkeit, in den meisten Fällen jedoch auf Begebenheiten, die nicht direkt mit dem Wirkstoff zusammenhängen. Dazu zählen zum Beispiel Scherstress durch Stenosen, Interaktionen mit reversiblen COX-Hemmern oder entzündliche Veränderungen, so dass Thromboxan über Cyclooxygenase-2 gebildet wird (98).

Mit Ausnahme der wenigen Indikationen, in denen Clopidogrel alleine eingesetzt wird, ist ASS ein ständiger Begleiter der Clopidogrel-Therapie. Auch das Patientenkollektiv in dieser Studie stand unter ASS- und Clopidogrel-Einfluss. Deshalb sind Auswirkungen eines verminderten Ansprechens auf Clopidogrel immer auch mit einem Blick auf die Wirkung von ASS, dem plättchenhemmenden Partner von Clopidogrel, zu betrachten.

1.3.2 GPIIb/IIIa-Antagonisten

GPIIb/IIIa-Antagonisten blockieren die Thrombozyten-Fibrinogen-Vernetzung durch irreversible Blockade des Fibrinogenrezeptors. Es kommt durch die Bindung zu einer Konformationsänderung des Zielrezeptors. Im Gegensatz zu ASS und ADP-Rezeptorantagonisten wird nicht die Plättchenaktivierung gehemmt, sondern nur die Bindung von Fibrinogen und Prothrombin am aktivierten Rezeptor. Man unterscheidet monoklonale Antikörper wie Abciximab von niedermolekularen Peptiden wie Eptifibatid und Peptidomimetika wie Tirofiban. Monoklonale Antikörper besitzen eine hohe Affinität zu den GPIIb/IIIa-Rezeptoren, die beiden anderen Substanzklassen haben dagegen eine hohe Spezifität.

In den ESC-Leitlinien werden GPIIb/IIIa-Antagonisten bei elektiver Intervention oder bei konservativer Therapiestrategie nicht empfohlen (88). In der ISAR-REACT-Studie erbrachte die Gabe von Abciximab bei geplanter PCI keinen Vorteil, wenn eine Clopidogrel-Aufsättigung regelrecht erfolgt ist (99). In der ISAR-SWEET-Studie offenbarte sich ein ähnliches Ergebnis bei Diabetikern (100).

GPIIb/IIIa-Antagonisten werden heute in der Therapie des ACS bei Hochrisikopatienten eingesetzt, wenn keine Vorbehandlung mit P2Y₁₂-Inhibitoren erfolgt ist, also zum Beispiel bei intubierten Patienten oder wenn eine Bypass-OP wahrscheinlich ist. In den ESC-Leitlinien stellen Eptifibatid und Tirofiban hierfür eine Klasse-IIa-C-Indikation dar. Darüber hinaus besteht eine Klasse-I-B-Indikation für alle GPIIb/IIIa-Antagonisten bei angiographisch nachgewiesener hoher Thrombuslast. Tirofiban ist assoziiert mit Vorteilen bei einer frühinvasiven Strategie (101). In den meisten Studien zeigte sich kein Vorteil einer „Upstream-Therapie“, also einer prähospitalen Gabe eines GPIIb/IIIa-Inhibitors (ON-TIME-1, PRAGUE-7) (102,103). In den ESC-Leitlinien wird sie deshalb nicht empfohlen.

1.3.3 P2Y₁₂-Rezeptorenblocker

Zu den P2Y₁₂-Rezeptorenblockern gehören Thienopyridine, zu denen Ticlopidin, Clopidogrel und Prasugrel gezählt werden, und die direkten, reversiblen Blocker mit ihrem bekanntesten Vertreter Ticagrelor.

Thienopyridine verhindern selektiv und irreversibel die Bindung von ADP an den P2Y₁₂-Rezeptoren durch kovalente Bindung über eine Disulfidbrücke am Rezeptor (104).

1.3.3.1 Ticlopidin

In der STARS-Studie erzielte Ticlopidin zusammen mit ASS bessere Ergebnisse nach Stentimplantation als ASS alleine oder die Kombination von ASS und Warfarin (105). Damit wurde die duale Plättchenhemmung nach Stentimplantation eingeleitet. Ticlopidin ist der erste P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist, der klinische Anwendung fand. Die Strukturformel ist in Abbildung 8 dargestellt. Ticlopidin wird in einer Dosis von 2 x 250 mg/d dosiert. Es wird im Dünndarm resorbiert und in der Leber zum aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Die volle Wirkung wird nach drei bis fünf Tagen erreicht.

Ticlopidin wurde insbesondere aufgrund seiner geringeren Verträglichkeit durch Clopidogrel abgelöst. Als Nebenwirkungen sind vor allem thrombozytopenische Purpura, gastrointestinale Beschwerden und schwere Neutropenien zu nennen, weshalb eine regelmäßige Blutbildkontrolle erfolgen muss. Ein weiterer Nachteil ist die Notwendigkeit zur täglich zweimaligen Einnahme.

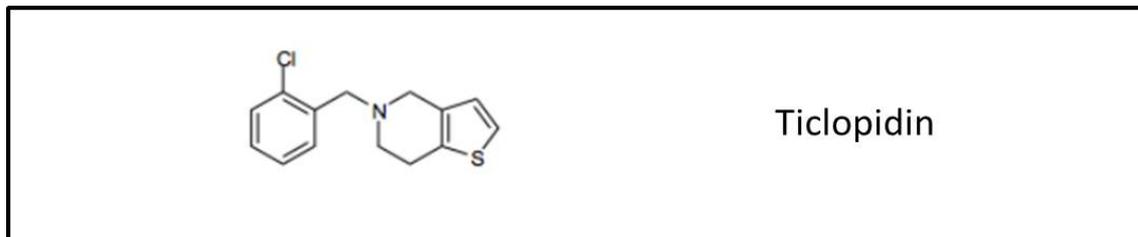


Abbildung 8: Strukturformel von Ticlopidin

1.3.3.2 Clopidogrel

Clopidogrel wurde 1997 zugelassen und löste infolge der CLASSICS-Studie aufgrund seiner geringeren Nebenwirkungen bei ähnlicher Wirkungsstärke Ticlopidin ab (106). Es war über lange Zeit das wichtigste Thienopyridin, das in Kombination oder als Alternative zu Acetylsalicylsäure sowie mit weiteren Medikamenten im Rahmen des akuten Koronarsyndroms verwendet wird. Damit ergibt sich eine lange Erfahrung im Umgang mit diesem Medikament. Es ist bis

heute neben ASS das Referenzpräparat der Thrombozytenaggregationshemmer.

1.3.3.2.1 Pharmakokinetik

Bereits in den frühen neunziger Jahren wurde erkannt, dass Clopidogrel über das Cytochrom-P-450-System in der Leber zur aktiven Form metabolisiert werden muss (107). Der aktive Metabolit entsteht aus Clopidogrel über zwei sequentielle Stoffwechselschritte. Die Schritte der Bioaktivierung sind in Abbildung 9 dargestellt.

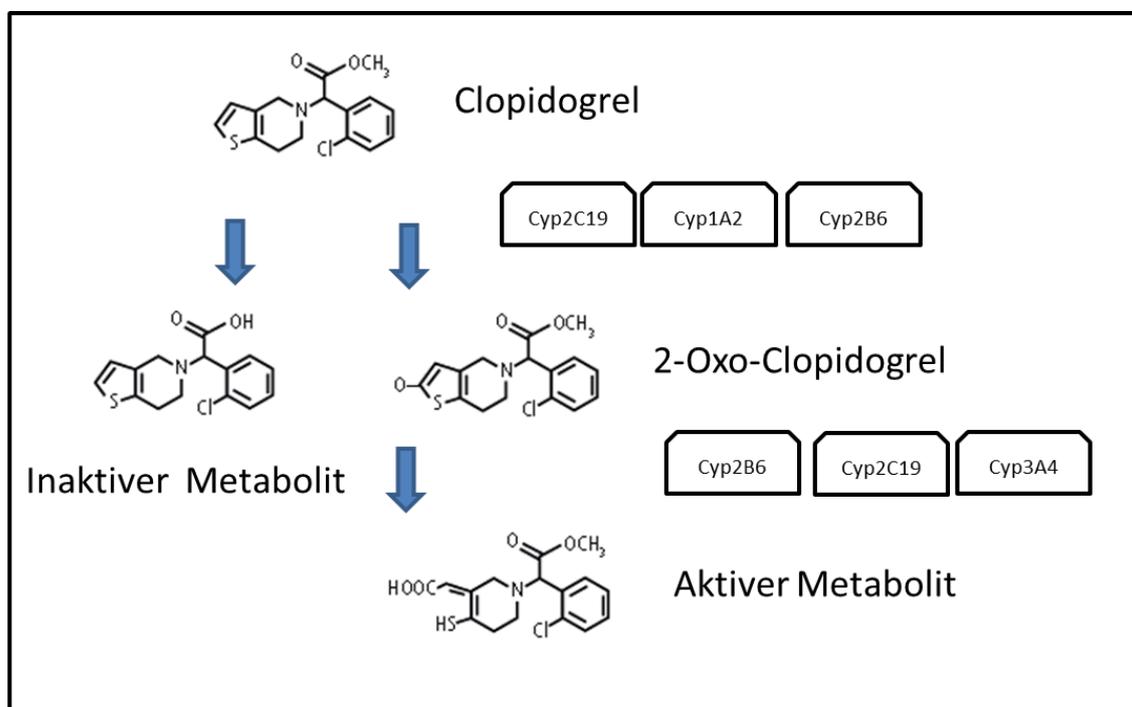


Abbildung 9: Bioaktivierung Clopidogrel

An der Bildung des aktiven Metaboliten sind mit CYP2B6 und CYP2C19 Cytochromoxydasen der Unterfamilie CYP2 und mit CYP3A4 eine Cytochromoxydase der Unterfamilie CYP3 beteiligt. Nur etwa 5% der Ausgangssubstanz wird in den aktiven Metaboliten überführt, der überwiegende Teil wird zu einer nicht aktiven Carboxylsäure umgesetzt. Die Varianten des CYP2C19-Gens, das Allel CYP2C19*2 und das Allel CYP2C10*3, sind sogenannte Gering-Metabolisierer-Allele, die mit einer verminderten pharmakodynamischen Wirkung einhergehen.

Die Halbwertszeit beträgt 7 bis 8 Stunden. Nach den ESC-Leitlinien sollte Clopidogrel mindestens 5 Tage vor einer geplanten Operation abgesetzt werden, um das Blutungsrisiko nicht zu erhöhen (Empfehlungsgrad IIa-C). Nach einer aktuellen Studie wird die ursprüngliche Plättchenreaktivität nach Absetzen von Clopidogrel nach 5 Tagen erreicht, und damit rascher als bei Prasugrel (108).

1.3.3.2 Indikationsstellung

Als größte kardiologische Indikationsfelder für Clopidogrel gelten das akute Koronarsyndrom sowie die Stentthrombose-Prophylaxe nach Koronarintervention. In der CAPRIE-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit manifester artherosklerotischer Erkrankung Clopidogrel zu einer Ereignisreduktion im Vergleich zu ASS führte. Die Blutungsgefahr war ähnlich, gastrointestinale Blutungen waren unter ASS häufiger (109). Infolge dieser und weiterer Studien wurde Clopidogrel immer stärker bei der KHK-Behandlung eingesetzt.

Die Bedeutung der dualen Plättchenhemmung nach Stentimplantation zur Vermeidung einer Stentthrombose ist unbestritten. Wegen der Vielzahl der möglichen Aktivierungswege des Thrombozyten kann durch einzelne antithrombozytäre Substanzen lediglich ein Teil der Plättchenfunktion beeinflusst werden. Durch Kombination wird eine additive und synergistische Thrombozytenhemmung bewirkt. In der CREDO-Studie wurden 2116 Patienten, die einer elektiven Koronarintervention unterzogen wurden, randomisiert in eine Clopidogrel- und eine Placebo-Gruppe. Die Clopidogrel-Gruppe erhielt zusätzlich zu ASS 3 bis 24 Stunden vor der Intervention 300 mg Clopidogrel als Aufsättigungsdosis und von Tag 29 an über 12 Monate 75 mg Clopidogrel. Die Kontrollgruppe bekam lediglich an Tag 1 bis 28 75 mg Clopidogrel. Nach einem Jahr zeigte sich eine fast 27%ige Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Es kam in der Clopidogrel-Gruppe zu keiner signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes nach 28 Tagen, wohl aber in der Subgruppe der Patienten, die die Aufsättigung mindestens 6 Stunden vor der Intervention erhalten hatten. Das Risiko für Major-Blutungen nach einem Jahr war nicht signifikant erhöht (110). In Anbetracht der

eindeutigen Studienergebnisse ist die duale Thrombozytenaggregationshemmung mittlerweile fester Bestandteil der periinterventionellen Therapie.

In der multizentrischen CURE-Studie wurde nachgewiesen, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom von einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel profitieren. Clopidogrel führte hier zu einer signifikanten Risikoreduktion ischämischer Ereignisse. Der Nutzen konnte bereits nach 24 Stunden erkannt werden. Indes nahm das Risiko für schwere Blutungen unter doppelter Plättchenhemmung zu (111). In der PCI-CURE-Studie wurden 2658 Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-Infarkt, die vor einer Intervention standen, einbezogen. Die Patienten erhielten eine Vorbehandlung mit Clopidogrel oder Placebo. Beide Gruppen bekamen Aspirin. Nach der Intervention erhielten alle Patienten über 4 Wochen Clopidogrel. Darauf wurde in der Clopidogrel-Gruppe über im Durchschnitt 8 Monate Clopidogrel verabreicht. In der Clopidogrel-Gruppe hatten signifikant weniger Patienten den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Zielgefäß-Revaskularisation innerhalb von 30 Tagen erreicht. Auch längerfristig schnitt die Clopidogrel-Gruppe in Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte besser ab. Auf der anderen Seite bestand kein erhöhtes Blutungsrisiko (112). Auch bei ST-Hebungs-Infarkten und nach Thrombolysetherapie konnte durch zusätzliche Behandlung mit Clopidogrel die kardiovaskuläre Ereignisrate verringert werden. Dies ergaben die Ergebnisse der PCI-CLARITY-Studie 2005 (113). Ein ähnliches Ergebnis zeigte die CLARITY-TIMI-28-Studie, die ebenfalls 2005 veröffentlicht wurde. In dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, die primär eine Thrombolysetherapie und innerhalb von 48 bis 192 Stunden eine Katheterintervention erhielten. Auch hier konnten durch eine duale Thrombozytenhemmung mit ASS und Clopidogrel im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie der primäre und sekundäre Endpunkt reduziert werden (114). Clopidogrel wurde mittlerweile beim akuten Koronarsyndrom von Prasugrel und Ticagrelor abgelöst und ist nach den aktuellen Leitlinien nur noch in Sonderfällen erste Wahl für die duale Thrombozytenaggregationshemmung, insbesondere dann, wenn eine Kontraindikation gegen Prasugrel oder Ticagrelor vorliegt, oder wenn eine zusätzliche Antikoagulation durchgeführt werden muss.

Eine Therapie der stabilen KHK durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel konnte in der CHARISMA-Studie keine Reduktion des Endpunktes im Vergleich zur ASS-Monotherapie bewirken. Eine Ausnahme stellte die Subgruppe der Patienten nach stattgehabter klinischer Manifestation dar, in der eine Reduktion des Endpunktes erreicht wurde (115). In der MATCH-Studie wurde gezeigt, dass bei Patienten nach durchgemachtem Schlaganfall eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel keine Vorteile in der Tertiärprävention im Vergleich zu einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure erbringt (116).

1.3.3.2.3 Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung mit einer dualen Thrombozytenhemmung richtet sich nach der Art der Intervention. Bei reiner Ballondilatation („pure old balloon angioplasty“, POBA) ist eine doppelte Plättchenhemmung über 2 bis 4 Wochen, nach einer Behandlung mit einem medikamentenbeschichtetem Ballon (DEB) über 4 bis 12 Wochen ausreichend (117). Bei der Implantation von nichtbeschichteten Stents ist nach AHA/ACC-Leitlinien eine 4-wöchige duale Thrombozytenhemmung notwendig (118). Die Dauer der dualen Thrombozytenhemmung nach DES-Implantation wurde in der PRODIGY-Studie untersucht. Dabei zeigte sich, dass eine 24-monatige Therapie keine Vorteile bezüglich des primären Endpunktes im Vergleich zur 6-monatigen Therapie hatte. Das Blutungsrisiko war dagegen erhöht (119). Eine 6-monatige Therapie mit dualer Plättchenhemmung nach Einsetzen eines Zotarolimus-beschichteten Stents scheint nach der vorliegenden Studienlage auszureichen. In aktuellen Studien konnte weder das 12-Monate-Regime noch das 24-Monate-Regime den Nachweis einer Reduktion an Mortalität, Myokardinfarkten oder Stentthrombosen erbringen (120,121). Nach Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents wird in den ESC-Leitlinien eine Therapiedauer von 6 bis 12 Monaten empfohlen (122). Nach den amerikanischen Leitlinien wird zusätzlich eine Therapiemindestdauer angegeben, für den Fall, dass eine 12-monatige Therapie problematisch ist. Dabei wird für Sirolimus-beschichtete Stents eine 3-monatige und bei Paclitaxel eine 6-monatige duale Thrombozytenhemmung empfohlen (123). Die Therapiedauer beträgt bei Clopidogrel wie bei den

anderen Substanzen nach einem akuten Koronarsyndrom bei vertretbarem Blutungsrisiko sowohl nach den ESC- als auch nach den AHA/ACC-Leitlinien mindestens 12 Monate, unabhängig von der initialen Behandlungsstrategie.

1.3.3.2.4 Dosierung

Bei einer Clopidogrel-Dosis von 75 mg pro Tag wird nach vier bis sieben Tagen die notwendige Konzentration erreicht. Durch eine zusätzliche Initialdosis wird bei nicht vorbehandelten Patienten eine relevante Wirkung innerhalb von 24 Stunden erzielt, abhängig davon, welche Initialdosis gewählt wird. Nach 600 mg Aufsättigungsdosis wird die maximale Wirkung bereits nach 2 bis 4 Stunden erreicht (124). In der ARMYDA-2-Studie wurde die Clopidogrel-Startdosis vor Intervention untersucht. Dabei zeigte sich eine Reduktion der Ereignisrate mit 600 mg Clopidogrel im Vergleich zu 300 mg. Erstaunlicherweise profitierten Patienten unter einer Statin-Therapie besonders von der Dosiserhöhung (125). Die ISAR-CHOICE-Studie zeigte, dass eine Aufdosierung über 600 mg keinen weiteren Effekt erbringt (126). Beim akuten Koronarsyndrom mit dringlicher Indikation zur Koronarintervention kann die Clopidogrel-Aufsättigung nicht geplant werden. Entsprechend muss über die Erhöhung der Dosis die Wirkung beschleunigt werden. In der ALBION-Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-Infarkt eine Erhöhung der Aufsättigungsdosis von 300 mg auf 600 mg zu einer schnelleren und stärkeren Plättchenhemmung führt (127). In der CURRENT-OASIS-7-Studie wurde die Erhöhung der Aufsättigungsdosis in Kombination mit der Erhöhung der Erhaltungsdosis untersucht. Die Hochdosisgruppe erhielt sowohl eine erhöhte Aufsättigungs- wie auch Erhaltungsdosis Clopidogrel. Gleichzeitig wurde auch in eine Hochdosis- und eine Normaldosis-Acetylsalicylsäure randomisiert. In der Hochdosis-Clopidogrel-Gruppe wurde eine Reduktion des primären kardiovaskulären Ereignisses und insbesondere der Stentthrombosen mit einem Anstieg der Major-Blutungen erkaufte. Die Auswirkungen der ASS-Dosiserhöhung waren wesentlich geringer (94). Nach den ESC-Leitlinien sollte der Patient 300 mg Clopidogrel vor Intervention erhalten. Wenn die Gabe in kürzerem Abstand als 6 Stunden vor Intervention erfolgen muss, sollte der Patient

600 mg bekommen. Die Erhaltungsdosis beträgt 75 mg/Tag. Die Therapie der dualen Plättchenhemmung muss zuverlässig erfolgen. Es wurde nachgewiesen, dass es bei einer verzögerten Umsetzung nach Entlassung zu einem signifikant häufigeren Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses kommt (128).

1.3.3.3 Prasugrel

Prasugrel gehört wie Clopidogrel zu den Thienopyridinen. Es ist ein inaktives Prodrug, das zum aktiven Metaboliten metabolisiert werden muss. Die initiale Esterspaltung führt im Gegensatz zu Clopidogrel nicht zu einem Abfallprodukt, sondern zur Vorstufe des aktiven Metaboliten, der über nur einen Cytochromoxidaschritt entsteht (Abbildung 10). Es besteht daher eine deutlich verminderte interindividuelle Variabilität.

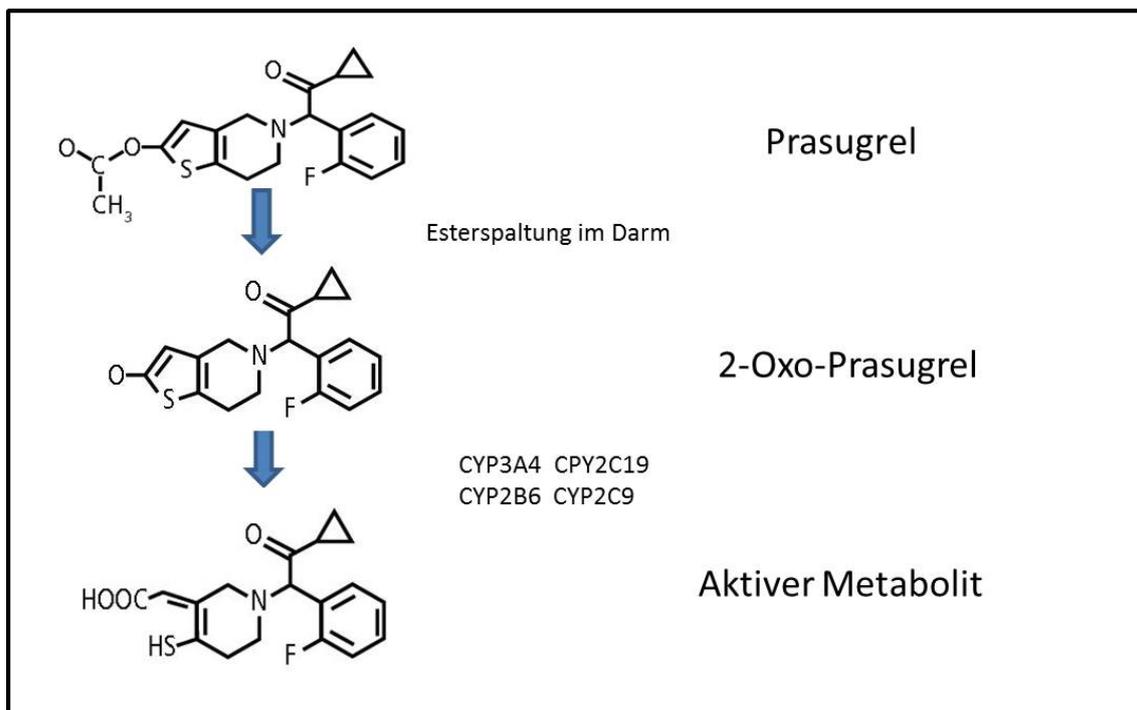


Abbildung 10: Bioaktivierung von Prasugrel

Prasugrel wirkt wie Clopidogrel irreversibel über die P2Y₁₂-Untereinheit des ADP-Rezeptors auf Thrombozyten. Durch die Bindung kommt es zu einer orthosterischen Veränderung des Rezeptors und damit zu einer Bindungsblockade von ADP.

Bereits 2005 wurde die rasch einsetzende und lang anhaltende Wirkung von Prasugrel beschrieben (129). Prasugrel wirkt nach der oralen Startdosis von 60 mg nach 30 Minuten und hat ein Wirkungsmaximum nach circa 2 Stunden. In der aktuellen ACCOAST-Studie zeigte sich, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom und anstehender PCI nicht von einer Prasugrel-Gabe vor der Herzkatheteruntersuchung profitieren (130). Die Erhaltungsdosis beträgt 10 mg pro Tag.

In der TRITON-TIMI-38-Studie mit über 13.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter Intervention wurde nachgewiesen, dass Prasugrel zu einer Reduktion des primären Endpunktes führt. Gleichzeitig erhöht es das Major-Blutungsrisiko (131). In der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich eine besonders günstige Nutzen-Risiko-Konstellation im Vergleich zu Clopidogrel (132). Eindeutig nachzuweisen war auch, dass Prasugrel eine höhere maximale Plättchenhemmung und einen schnelleren Wirkungseintritt als Clopidogrel aufweist. Bei Patienten mit ST-Hebungs-Infarkten zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel (133). Der positive Effekt war innerhalb der ersten 3 Tage und im Zeitraum nach 3 Tagen vorhanden, das Blutungsrisiko war erst ab dem dritten Tag relevant (134). Es ist allerdings zu beanstanden, dass die Dosierungsanforderungen für Clopidogrel nicht mehr dem heutigen Standard entsprachen. So reichte eine Aufdosierung von 300 mg aus, die dazu noch bis eine Stunde nach Abschluss der Herzkatheteruntersuchung verabreicht werden konnte. Kein Vorteil zeigte Prasugrel bei über 75-jährigen und unter 60 kg schweren Patienten, da bei diesen Subgruppen ein erhöhtes Blutungsrisiko zum Tragen kam. Bei überwiegend konservativem Procedere stellte sich nach der TRILOGY-ACS-Studie keine Verbesserung des kombinierten Endpunktes ein (135).

1.3.3.4 Ticagrelor

Ticagrelor gehört in die Gruppe der Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine (CPTP) und hat eine direkte, reversible Wirkung am P2Y₁₂-Rezeptor. Abbildung 11 zeigt die Strukturformel von Ticagrelor. Im Gegensatz zu Clopidogrel bedarf es keiner

Metabolisierung, da es schon im aktiven Zustand aufgenommen wird. Dennoch wird ein zusätzlicher aktiver, äquipotenter Metabolit gebildet (AR-C124910XX), der circa ein Drittel der Konzentration von Ticagrelor ausmacht.

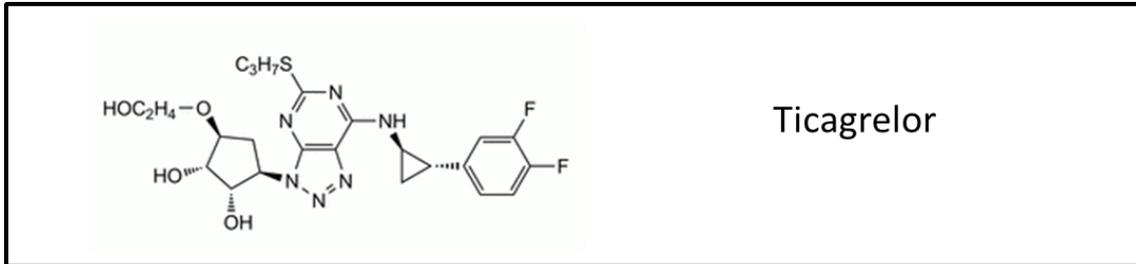


Abbildung 11: Strukturformel von Ticagrelor

Die Resorption nach oraler Gabe der Sättigungsdosis von 180 mg erfolgt rasch, maximale Plasmaspiegel sind bereits nach 2 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit von Ticagrelor beträgt 36 Stunden. Die Wirkung nach Absetzen lässt sich schneller nach als bei Clopidogrel (136). Ticagrelor und sein aktiver Metabolit haben eine hohe Proteinbindung. Das damit verbundene hohe Verteilungsvolumen bedeutet eine Wirkung, die über die intravasalen Blutplättchen hinausgeht. Möglicherweise sind dadurch auch die Off-Target-Effekte zu erklären. Die Bindung von Ticagrelor am P2Y₁₂-Rezeptor erfolgt nicht kompetitiv zu ADP, so dass möglicherweise eine spezielle CPTP-Bindungsstelle vorliegt (137).

Bei der multizentrischen PLATO-Studie wurden über 18.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom randomisiert zu einer Therapie mit Ticagrelor oder Clopidogrel. Es zeigte sich ein reduzierter primärer Endpunkt nach 12 Monaten. In den ersten 30 Tagen gibt es allerdings noch keinen Vorteil (138). Außerdem wurde die Mortalität reduziert. Der Grund für die Verringerung der Mortalität ist indes unklar. Die Mortalitätsreduktion geht auf besonders positive Effekte in den Subgruppen der konservativ behandelten Patienten und der zur Bypass-OP anstehenden Patienten zurück. Die Häufigkeit von Stentthrombosen wurde reduziert, allerdings nur bei Bare-Metal-Stents. Bei Patienten, die in den Vereinigten Staaten eingeschlossen wurden, zeigten sich die positiven Effekte nicht. Grund ist möglicherweise die hohe ASS-Dosierung in den USA, die dazu führen könnte, dass die Prostacyclin-Bildung gehemmt und damit die Thrombozytenaggregationshemmung vermindert wird (139). Das Risiko für schwere oder

tödliche Blutungen war in der Gruppe der Nicht-Bypass-Patienten erhöht, in der Gesamtgruppe aber nicht. In einer Substudie der PLATO-Studie zeigte sich auch, dass unter Ticagrelor sowohl in den ersten Stunden als auch unter dem Einfluss der Erhaltungstherapie eine stärkere Plättchensuppression erreicht wird und eine hohe residuelle Plättchenaktivität seltener ist. Die interindividuelle Variabilität ist geringer. Außerdem war eine Kombination mit Protonenpumpenhemmern im Gegensatz zu Clopidogrel nicht mit einer erhöhten Plättchenaggregation assoziiert (140).

Ticagrelor wird nach den ESC-Leitlinien für alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom und erhöhtem Risiko empfohlen, auch für konservativ therapierte Patienten und solche, die zuvor Clopidogrel einnahmen. Die Startdosis beträgt 180 mg, die Erhaltungsdosis 2 x 90 mg. Nachteile sind die Notwendigkeit einer zweimaligen Gabe, das erhöhte Blutungsrisiko und das Auftreten von Dyspnoe und bradykarden Rhythmusstörungen. Ticagrelor ist ein Inhibitor des Effluxtransporters P-Glykoprotein. Die Konzentration von Substraten dieses Proteins wie Digoxin kann deshalb unter Ticagrelor erhöht sein. Ticagrelor steigert auch die Plasmakonzentration von Simvastatin. Starke CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol erhöhen die Ticagrelor-Konzentration und reduzieren die Konzentration des aktiven Metaboliten.

1.3.3.5 Cangrelor

Cangrelor ist eine neue Substanz aus der Gruppe der intravenös zu verabreichenden schnell wirkenden und reversiblen P2Y₁₂-ADP-Rezeptor-Antagonisten. In der Strukturformel zeigt sich die Ähnlichkeit zu ATP (Abbildung 12).

In einer aktuellen Studie stellte sich im Vergleich zu Clopidogrel eine Reduktion des primären Endpunkts bei nur geringer Zunahme leichter Blutungen heraus (141).

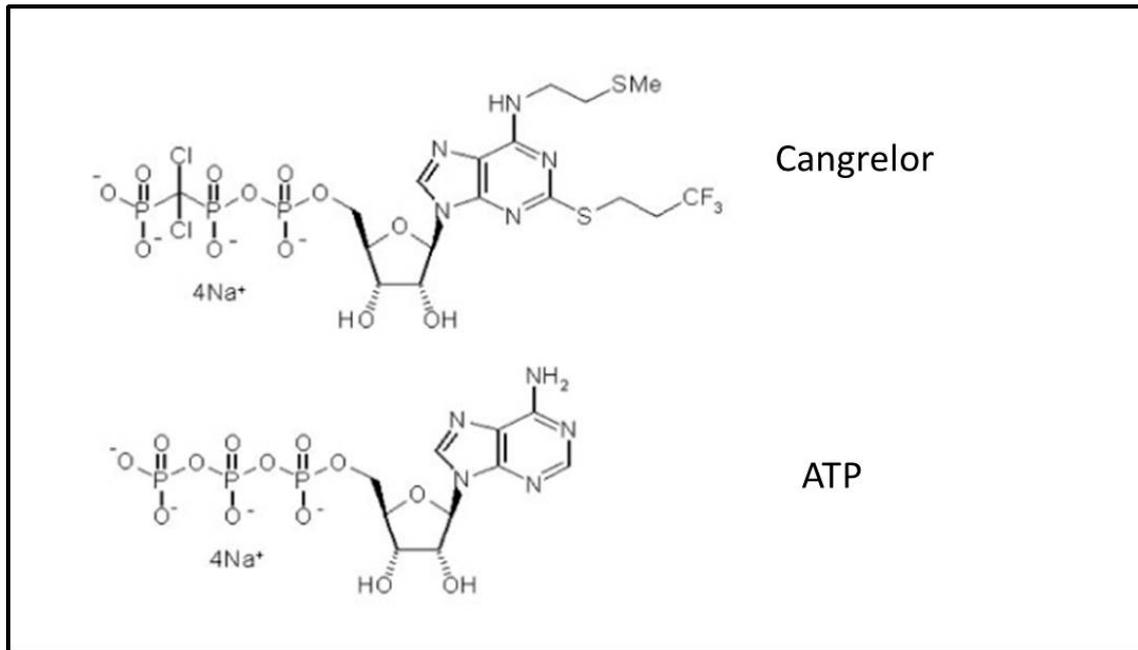


Abbildung 12: Strukturformel von Cangrelor und zum Vergleich ATP

1.4 Clopidogrel-Resistenz

1.4.1 Darstellung des Problems und Definition

Es gibt eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität in der Clopidogrel-Wirkung. Dies zeigt zum Beispiel eine Studie von Gurbel aus dem Jahr 2003 (142). Es konnte auch dargestellt werden, dass die Verteilung der Aggregationsniveaus unter Clopidogrel einer Normalverteilung folgt (143). Dies bedeutet, dass ein gewisser Anteil an Patienten nicht adäquat auf die Therapie mit Clopidogrel anspricht.

Es gibt keine einheitliche Definition der Clopidogrel-Resistenz. In einer Arbeit wurden als Nicht-Ansprecher auf Clopidogrel Patienten definiert, bei denen die Thrombozytenaggregation um weniger als 10% gehemmt wurde. Als Teil-Ansprecher wurden Patienten bezeichnet, bei denen die Thrombozytenaggregation um weniger als 30% gehemmt wurde. Die Messung erfolgte durch Lichttransmissionsaggregometrie, wobei bereits zwischen dem 5-mol/l-ADP-Wert und dem 20-mol/l-ADP-Wert ein beträchtlicher Unterschied auftrat. Der erste Wert ergab eine Nicht-Ansprecher-Rate von 5%, der zweite Wert eine Quote von 11% (144). In einem Konsensus-Papier wurden 2011 folgende Werte in Be-

tracht gezogen: Für die LTA über 46% maximale Aggregation bei einem 5 $\mu\text{mol/l}$ -ADP-Agens, für die VASP-P-Analyse $\text{PRI} > 50\%$ und für das Multiplate-System über 468 Units/min (145).

Die Angaben über die Häufigkeiten von Clopidogrel-Resistenz, ASS-Resistenz und Resistenz gegenüber einer dualen Thrombozytenhemmung sind uneinheitlich und schwanken zwischen 16 und 50% (225). Mögliche Ursachen für diese Schwankungsbreite der Resistenzangaben sind vor allem in den verschiedenen Messmethoden und den uneinheitlichen Definitionen des Begriffes Clopidogrel-Resistenz zu suchen.

1.4.2 Messung der Clopidogrel-Wirkung

Es gibt mittlerweile eine Reihe von Techniken zur Messung der Clopidogrel-Wirkung. Dabei unterscheidet man laborbasierte Methoden und Point-of-Care-Techniken. Zu den laborbasierten Methoden zählen die Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) und die VASP-Analyse.

Die LTA gilt als Goldstandard der Messung der Plättchenaggregation und ist die am häufigsten verwendete Methode (146). Nach Zuführung eines Agens, das die Plättchenaggregation stimuliert, kommt es zur Thrombozytenaggregation und damit zur Sedimentierung. Dadurch nimmt die Lichtdurchlässigkeit zu, die auf die Lichttransmission durch plättchenarmes Plasma (PPP) gemessen wird. Gemessen werden die maximale Geschwindigkeit der Signaländerung und die Aggregation 5 Minuten nach Zugabe des Agens. Nachteilig ist die sehr zeitaufwendige Aufbereitung von plättchenreichem Plasma. Außerdem sind die Messungen nicht standardisiert. In dieser Studie wurde diese Methode verwendet, sie wird deshalb in Kapitel 2.4 näher erläutert.

Beim VASP-Test wird durch Durchflusszytometrie das Vasodilator-stimulierte Phosphoprotein (VASP) im phosphorylierten Zustand (VASP-P) gemessen. Durch ADP-Bindung am P2Y_{12} -Rezeptor wird die Phosphorylierung dieses Proteins gehemmt, die Konzentration des VASP-P nimmt ab. Der Reaktivitätsindex PRI beschreibt die Relation der VASP-P-Konzentrationen vor und nach ADP-Zugabe. Er ist umso kleiner, je kleiner das Ausmaß der ADP-Induzierten Thrombozytenaggregation ist, also je besser die Thienopyridinwirkung ist. Der

VASP-Test hat eine gute Korrelation zur Plättchenhemmung durch Thienopyridine, da er nur die ADP-vermittelte Plättchenhemmung misst (147).

Bei der Impedanzaggregometrie werden Widerstandsänderungen, die durch die Thrombozytenaggregation entstehen, gemessen. Hiervon abgeleitet sind der VerifyNow-Test, das Multiplate-Testverfahren und der Plateletworks-Test.

In der POPular-Studie zeigte sich, dass die Ergebnisse der Messverfahren eine unterschiedliche Vorhersagekraft für das Risiko des Patienten besitzen. So waren die Resultate der Lichttransmissionsaggregometrie und der Messverfahren „VerifyNow“, „Plateletworks“ und von „Innovance PFA 2Y“ assoziiert mit dem kardiovaskulären Ergebnis, während das „IMPACT-R“ und „Siemens PFA Collagen / ADP“ keine signifikanten Assoziationen lieferten. Alle erwähnten Messverfahren ergaben keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Blutungsrisikos (148). In einer weiteren Studie zeigte sich, dass sich durch die VASP-Analyse eine hohe Genauigkeit für die Vorhersage negativer Ereignisse ergibt, wenn ein Grenzwert von 50% angesetzt wird (149).

1.4.3 Auswirkungen einer Clopidogrel-Resistenz

Die Clopidogrel-Resistenz hat eine beträchtliche klinische Relevanz für den Erfolg einer Koronarintervention und die Vermeidung von Stentthrombosen (150).

Ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel ist bei Patienten mit symptomatischer KHK, die interventionell behandelt werden, ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (151). In der PRECLOP-Studie zeigte sich ein analoges Ergebnis bei Patienten nach Intervention der unteren Extremitätengefäße (152). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist ein geringes Ansprechen auf Clopidogrel ein unabhängiger Prädiktor für ein kardiovaskuläres Ereignis nach elektiver PCI (153). In der EXCELSIOR-Studie wurde gezeigt, dass eine residuelle Thrombozytenaggregation in dem höchsten Quartil mit einem erhöhten Risiko für ein MACE-Ereignis einhergeht (154). Auch in Metaanalysen stellte sich heraus, dass eine erhöhte residuelle Plättchenaktivität mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko korreliert (155,156). Für das Kollektiv der GRAVITAS-Studie konnte ein solcher Effekt ebenfalls nachgewiesen werden. Hier war eine erhöhte residuelle Thrombozytenaktivität unter

Clopidogrel-Behandlung assoziiert mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko nach zwei und sechs Monaten (157). Mittlerweile wurde dieser Zusammenhang auch unter Anwendung von Point-of-Care-Methoden nachgewiesen (158,159). Schließlich wurde in Fall-Kontroll-Studien wie der CREST-Studie nachgewiesen, dass Patienten mit Stentthrombose häufiger eine kombinierte Resistenz auf Acetylsalicylsäure und Clopidogrel haben als die Kontrollgruppe (160,161).

In anderen Studien wurde kein eindeutiger Effekt einer verminderten Clopidogrel-Wirkung auf die Ereignisrate nachwiesen: In einer Arbeit war der mit der flusszytometrischen Messung der VASP-Phosphorylierung ermittelte Low-Responder-Status nur in der Niereninsuffizienz-Gruppe mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden (162). In der ADEPT-DES-Studie wurde dargestellt, dass eine verminderte Clopidogrel-Wirkung ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, andererseits ein erniedrigtes Blutungsrisiko mit sich bringt. Die Mortalität war nicht signifikant verändert (163).

1.4.4 Einflussfaktoren

Bei der Variabilität in der Clopidogrel-Antwort handelt sich um ein multifaktorielles Phänomen, wobei neben der Therapietreue des Patienten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, klinische Faktoren und konstitutionelle Faktoren wie ein genetischer Polymorphismus eine Rolle spielen können.

1.4.4.1 Wechselwirkung mit anderen Medikamenten

Protonenpumpenhemmer sind wie Clopidogrel Substrate vom Leberenzym CYP2C19 und konkurrieren mit Clopidogrel um die Bindung an diesem Enzym. In der OCLA-Studie wurde 2008 gezeigt, dass Omeprazol die Aggregationshemmung unter Clopidogrel vermindert (164). In einer weiteren Studie offenbarte sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die zusätzlich zur Clopidogrel-Therapie einen Protonenpumpenhemmer in der Medikation hatten (165). Omeprazol und Esomeprazol haben einen größeren Effekt als Pantoprazol auf die Clopidogrel-Wirkung (166). Eine aktuelle Untersuchung der Studienpopulation der CAPRIE-Studie zeigte, dass in der Subgruppe der Patienten, die mit Protonenpumpenhemmern behandelt

wurden, das kardiovaskuläre Risiko erhöht war. Bei der Untersuchung der Studienpopulation der CREDO-Studie ergab sich dagegen kein Zusammenhang zwischen der Clopidogrel-Wirkung und einer Einnahme von Protonenpumpenhemmern (167). Auch in anderen Studien konnte kein signifikanter Einfluss der Protonenpumpenhemmer-Therapie auf Clopidogrel-Wirkung und Clopidogrel-Resistenz nachgewiesen werden (168,169).

Auch für Statine konnte kein eindeutiger Effekt auf die Clopidogrel-Wirkung herausgefunden werden. Die residuelle Thrombozytenaggregation ist unter Statinen nicht erhöht und die Anwendung von Statinen führt nicht zu einer erhöhten Ereignisrate bei Patienten mit Clopidogrel-Therapie (170,171). Atorvastatin wird (im Gegensatz zu Pravastatin) wie Clopidogrel durch Cytochrom P450 metabolisiert. Dennoch reduziert es die primären Endpunkte im Zwei-Jahres-Follow-up mehr als Pravastatin, unabhängig von einer Clopidogrel-Komedikation (172).

Kalziumkanalblocker hemmen CYP3A4. Dennoch zeigt die Mehrzahl der Studien keinen signifikanten Effekt auf die Clopidogrel-Wirkung (173,174).

1.4.4.2 Klinische Einflussfaktoren

Der Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Clopidogrel-Wirkung wurde in verschiedenen Studien untersucht.

Bei der Auswertung der CREDO-Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz die Clopidogrel-Wirkung hinsichtlich klinischer Endpunkte im Vergleich zum Placebo weniger deutlich ist als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (175). In einer anderen Studie zeigte sich vor allem bei hochgradiger Niereninsuffizienz (Stadium V) ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel (176).

Auch Diabetes mellitus geht mit einem erhöhten Risiko für ein schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel und mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher (177,178). Diskutiert wird eine erhöhte Esterasenaktivität. Diese könnte Einfluss auf die Bildung der inaktiven Carboxylsäure haben und somit gleichzeitig die Bildung des aktiven Metaboliten reduzieren (179).

In einer prospektiven Studie von 2004 zeigte sich, dass Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt, die einer Intervention unterzogen wurden, in 25% eine Clopidogrel-Resistenz aufwiesen (180). Geisler et al. haben 2008 eine signifikant erhöhte residuelle Plättchenaktivität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu Patienten mit stabiler KHK nachgewiesen (181). Bei Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt und hämodynamischer Instabilität konnte ein verminderter Clopidogrel-Effekt mittels der Messung des VASP-Index belegt werden. Möglicherweise spielen hier die verminderte gastroduodenale Motilität, die zu einer Resorptionsstörung von Clopidogrel führt, und die verminderte Leberperfusion, die Auswirkungen auf den Metabolismus hat, eine Rolle (182).

Auch das Alter ist für das Ansprechen auf Clopidogrel bedeutsam. Patienten über 75 Jahre zeigten unter Clopidogrel eine höhere Plättchenaktivität als die Gruppe der jüngeren Patienten, obwohl das gemessene pharmakologische Ansprechen nicht unterschiedlich war (183). In einer weiteren Studie wurde belegt, dass sowohl das Alter als auch der BMI mit dem Ansprechen auf Clopidogrel assoziiert sind (184).

Bei der Untersuchung des Patientenkollektivs der CLARITY-TIMI-28-Studie zeigte sich bei STEMI-Patienten ein besserer Clopidogrel-Effekt unter Viel-Rauchern als unter Wenig-Rauchern oder Nichtrauchern, der sich positiv auf den primären Endpunkt auswirkte (185). In einer aktuellen Metastudie konnte ein positiver Effekt des Nikotinkonsums auf die Clopidogrel-Wirkung bestätigt werden (186). Die PARADOX-Studie zeigte, dass Raucher stärker von Clopidogrel profitieren als Nichtraucher, während die Prasugrel-Wirkung unabhängig vom Raucherstatus ist (187).

1.4.4.3 Genetischer Polymorphismus

Eine Reihe von Studien zum Cytochrom-P450-Polymorphismus wurde bereits durchgeführt. Besonders die Enzyme CYP3A4 und CYP2C19 sind wichtig für die hepatische Bildung des aktiven Metaboliten von Clopidogrel. Beide Enzyme können durch andere Medikamente beeinflusst werden (166). Das CYP2C19-Gen scheint eine Schlüsselrolle im Metabolismus einzunehmen. Bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern ist die Inhibition der Plättchenaggregation um ein

Fünftel gehemmt (188). In einer Metastudie wurde gezeigt, dass bereits das Tragen eines Allels der reduzierten Funktion im CYP2C19-Gen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder eine Stentthrombose nach PCI einhergeht (189). In weiteren Studien konnte belegt werden, dass Patienten mit einem CYP2C19*2-Allel ein erhöhtes Aggregationsniveau unter Clopidogrel-Therapie haben (190,191). Dies trifft besonders für homozygote Träger des CYP2C19*2-Allels zu (192). Homozygote Träger haben einen völligen Funktionsverlust des Enzyms. Die Prävalenz ist in der asiatischen Bevölkerung höher als in Europa (193). Bei Prasugrel wirkt sich ein solcher genetischer Polymorphismus nicht aus. Außerdem gibt es klinische Situationen wie das akute Koronarsyndrom, unter dessen Einfluss kein Zusammenhang zwischen genetischer Determinierung und kardiovaskulärem Endpunkt hergestellt werden konnte (194).

Es sind mittlerweile Schnelltests zur CYP2C19-Genotypisierung verfügbar. Die Frage, in welchem Umfang solche Testverfahren angewendet werden können, ist ebenso wenig geklärt wie die Frage, wie eine individualisierte Therapie aussehen könnte. In einer der ersten prospektiven Studien mit dieser Fragestellung zeigte die RAPID-GENE-Studie, dass bei einer CYP2C19*2-Allel-Testung mit einem Point-of-Care-Verfahren und Umstellung auf Prasugrel bei positivem Test eine verminderte P2Y₁₂-Rezeptor-Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden kann (195). Es laufen derzeit Studien, bei denen die Auswirkung eines solchen Vorgehens auf klinische Endpunkte untersucht wird.

Während die Bedeutung des CYP2C19*2-Allels gut erforscht ist, ist die Bedeutung des CYP2C19*17-Allels unklar. Studien berichten von einer gesteigerten Plättchenhemmung bei Trägern dieses Allels (196).

Weitere wichtige Enzyme sind CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, hier sind die Auswirkungen einer Interaktion nicht ausreichend erforscht (188). Auch der ABCB1-C3435T-Polymorphismus konnte nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unter Clopidogrel-Therapie assoziiert werden (197). Ein vielversprechender Ansatz ist die Erforschung des PON1-QQ19. Paraoxonase-1 ist ein wichtiges Enzym für die Bioaktivierung von Clopidogrel. Auch hier gibt es geneti-

schen Polymorphismus. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Stentthrombose unter homozygoter PON1-QQ192-Allel-Ausprägung (198).

Der Anteil des genetischen Polymorphismus an der Clopidogrel-Resistenz ist bedeutend – und dennoch begrenzt. Der CYP2C19-Polymorphismus macht zum jetzigen Kenntnisstand nur 12% der Variabilität des Clopidogrel-Ansprechens aus (199).

1.4.4.4 Score-Systeme

Bei der Entwicklung des PREDICT-Scores wurden primär elf klinische Faktoren verwendet, von denen nach multivariater Analyse fünf Faktoren in den Score aufgenommen wurden: Alter über 65 Jahre, Vorliegen eines Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert über 1,5 mg/dl, Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms und einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 55%). Die aufgeführten Kriterien werden mit Wichtungsfaktoren für die LV-Funktion (Faktor 3) sowie für Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus (jeweils Faktor 2) gewichtet. Mit dem PREDICT-Score-System kann die residuelle Plättchenaktivität unter Clopidogrel abgeschätzt werden. Es zeigte sich, dass bei einer Punktzahl über 3 eine hohe residuelle Thrombozytenaggregation vorliegt und ein schlechterer klinischer Ausgang zu erwarten ist. Im oberen Score-Niveau über 7 Punkten liegt eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Ansprechen vor (200). Vorteil eines Score-Systems ist seine einfache Handhabung und Verfügbarkeit. Nachteilig ist, dass längst nicht alle Einflussfaktoren in dem Score berücksichtigt werden können. So ist der Body-Mass-Index nicht vertreten. Des Weiteren ist derzeit unklar, ob der Score für alle Messsysteme repräsentativ ist.

Weitere klinische Scores zur Abschätzung des Vorliegens eines hohen residuellen Plättchenaktivität sind der POPular-Risiko-Score und der DRAC-Score. Im DRAC-Score wurden in Anlehnung an die ADRIE-Studie folgende Prädiktoren verarbeitet: Diabetes mellitus, hohes Körpergewicht, niedrige Aspirin-Dosierung und hohes C-reaktives Protein (201). Er hat damit zwei gemeinsame Faktoren mit dem PREDICT-Score-System. Beim POPular-Risiko-Score hingegen, der anhand des Patientenkollektivs der POPular-Studie entwickelt wurde, gehen

nicht nur klinische Faktoren, sondern auch Genotypisierung und ein Thrombozytenfunktionstest mittels VerifyNow in die Risikoanalyse ein (202). Nachteilig erscheint hier die Anwendbarkeit im klinischen Alltag, zumindest lassen sich ausschließlich elektiv zu intervenierende Patienten nach diesem Score rechtzeitig beurteilen.

1.4.5 Therapeutische Konsequenzen

Es wird kontrovers diskutiert, ob eine Änderung der Therapiestrategie bei nachgewiesenem schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel zu einer Verbesserung des klinischen Ergebnisses führen kann. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, die Clopidogrel-Dosis zu erhöhen, die Begleitumstände zu verändern, die zu dem verminderten Ansprechen geführt haben, oder auf ein anderes Präparat umzusteigen.

1.4.5.1 Erhöhung der Clopidogrel-Dosis

Die Verdopplung der Erhaltungsdosis Clopidogrel von 75 auf 150 mg wirkt sich bei Patienten mit Clopidogrel-Resistenz in einer deutlichen Senkung des Plättchen-Reaktivitäts-Index aus, wenn auch keine Absenkung auf die Ebene der Patienten, die auf Clopidogrel ansprechen, erreicht wird (203). In der OPTIMUS-Studie wurde die Erhaltungsdosis bei Patienten mit Diabetes mellitus, die unter normaler Dosierung nur unzureichend ansprachen, verdoppelt. Dabei konnte eine Verbesserung der Plättchenhemmung erzielt werden (204). In einer weiteren Studie konnte mit Lichtaggregometrie und dem VerifyNow-P2Y₁₂-Testsystem gezeigt werden, dass die Steigerung der Erhaltungsdosis eine effektivere Plättchenhemmung über die Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors erbringt (205). In der ALBION-Studie erwies sich, dass bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-Infarkt durch Erhöhung der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis von 300 mg auf 600 mg oder auf 900 mg die Plättchenhemmung schneller eintritt, effektiver ist und länger anhält (127). In der PREPAIR-Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine zweimalige Clopidogrel-Aufsättigung mit jeweils 600 mg zu einer stärkeren Plättchenhemmung vor elektiver PCI führt als eine einmalige Gabe mit 600 mg oder 300 mg, während zwischen den beiden anderen Dosierungen kein signifikanter Unterschied in der Plättchenhemmung bestand (206). In der

ARMYDA-2-Studie zeigte sich bereits eine Reduktion der Ereignisrate bei einer Aufdosierung mit 600 mg Clopidogrel im Vergleich zu 300 mg Clopidogrel bei nicht unterschiedlichem Blutungsrisiko (125). In einer aktuellen Studie konnte durch Dosisanpassung mittels des VASP-Index eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses erreicht werden (207).

Andererseits wurde nachgewiesen, dass bei Low-Respondern mit CYP2C19-Polymorphismus trotz Verdopplung der Clopidogrel-Erhaltungsdosis keine Absenkung des Aggregationsniveaus auf eine Stufe erreicht wird, die bei unauffälligem Genotyp erzielt wird (203). In der GRAVITAS-Studie haben Patienten mit hoher residueller Thrombozytenaktivität nach Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents nicht von einer Clopidogrel-Dosiserhöhung profitiert. Weder konnte die Mortalität gesenkt noch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse inklusive der Stentthrombose reduziert werden (208). Auch in der ARCTIC-Studie konnte kein Vorteil einer Therapieanpassung bei Low-Respondern gefunden werden (209).

Nach den ESC-Leitlinien wird ein Thrombozytenfunktionstest zur Anpassung der Clopidogrel-Dosis nur in Ausnahmefällen empfohlen (Klasse IIb-B) (30).

1.4.5.2 Änderung der Begleitumstände

Da mittlerweile eine Reihe von Einflussfaktoren auf das Aggregationsniveau ermittelt wurde, ist zu folgern, dass die Änderung von modifizierbaren Einflussfaktoren zur Verbesserung der Wirkung beitragen könnte. An erster Linie ist hier an eine Optimierung der Medikation zu denken. Aber auch eine optimale Einstellung des Diabetes mellitus oder eine Gewichtsabnahme könnte eine Verbesserung der Clopidogrel-Wirkung erbringen.

1.4.5.3 Umstieg auf andere Medikamente

Beim akuten Koronarsyndrom wurde ein Umstieg auf potentere Medikamente bereits vollzogen, allerdings wird hier die bessere Plättchenhemmung mit einem erhöhten Blutungsrisiko erkaufte. Die Bedeutung einer Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel bei hoher residueller Aggregation unter DAPT nach elektiver DES-Implantation ist noch nicht hinreichend erforscht.

Anhand verschiedener Studien (unter anderem der CLASSICS-Studie) wurde gezeigt, dass Clopidogrel im Vergleich zu Ticlopidin weniger Nebenwirkungen hat und eine antithrombotische Wirkung schneller entfaltet. Eine neue Studie belegte jedoch eine erhöhte Rate an Stentthrombosen unter Clopidogrel (im Vergleich zu Ticlopidin) (210). Eine weitere Studie dokumentierte das Fehlen einer Kreuzresistenz bezüglich beider Substanzen (211). Dies legt nahe, dass Ticlopidin möglicherweise in speziellen Fällen eine Option bei Clopidogrel-Resistenz darstellt.

Ticagrelor und Prasugrel sind bislang nur auf dem Gebiet des akuten Koronarsyndroms hinreichend getestet. Die Risiko-Nutzen-Analysen der neuen Substanzen bei elektiver PCI und stabiler Angina pectoris bleiben abzuwarten.

Prasugrel als Alternativsubstanz zeigt eine bessere Plättchenhemmung und eine geringere Non-Responder-Rate als Clopidogrel (212). In weiteren Studien wurde herausgefunden, dass es bei Patienten mit stabiler Angina pectoris unter Prasugrel zu einer schnelleren P2Y₁₂-Inhibition kommt und dass die mittlere Plättchenaktivität sowohl nach Erhalt der Aufsättigung als auch im Verlauf niedriger ist (213,214). Dies konnte sogar unter einer Hochdosis-Clopidogrel-Therapie bei elektiver PCI bestätigt werden (215). In der TRIGGER-PCI-Studie konnte kein klinischer Vorteil bei der Anwendung von Prasugrel anstelle von Clopidogrel beobachtet werden. Die Studie wurde indes wegen einer zu geringen Ereignisrate vorzeitig beendet (216). Ein klinischer Vorteil wurde bislang lediglich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom festgestellt: In der TRITON-TIMI-38-Studie konnte bei Patienten, die sich im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms einer Koronarintervention unterzogen, in einem Beobachtungszeitraum von 450 Tagen eine deutliche Reduktion des primären Endpunkts und der Stentthrombose beobachtet werden. Dieser Vorteil war besonders groß bei den Diabetes-mellitus-Patienten. Die Studie wurde ausführlich in Kapitel 1.3.3.3 dargestellt.

Ticagrelor ist bislang als Therapiealternative bei elektiver PCI nur wenig untersucht. In der RESPOND-Studie konnte gezeigt werden, dass Ticagrelor bei

Clopidogrel-Non-Respondern mit stabiler AP eine gleich starke Wirkung erzielt wie bei Clopidogrel-Respondern (217).

1.5 Zielsetzung

In verschiedenen Studien wurde bereits belegt, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel interindividuell unterschiedlich ausgeprägt ist. Um abschätzen zu können, ob eine im Rahmen einer Stentimplantation eingeleitete Clopidogrel-Therapie den erhofften Zweck, eine Stentthrombose zu verhindern, erfüllt, dient die Bestimmung des Aggregationsniveaus. Es wurde bereits gezeigt, dass das Aggregationsniveau unter Clopidogrel in Korrelation zum klinischen Ergebnis steht. Nicht hinreichend untersucht wurde bislang, ob eine relevante intraindividuelle Variabilität des Aggregationsniveaus im zeitlichen Verlauf bei Patienten, die mit einer dualen antithrombozytären Therapie behandelt wurden, besteht.

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob das initial ermittelte Ansprechen auf Clopidogrel gemessen an der thrombozytären Restaktivität (residuelle Thrombozytenaggregation) eine zeitliche Konsistenz hat oder ob es intraindividuelle Schwankungen im Aggregationsniveau gibt. Hintergrund der Fragestellung ist, ob bei einem festgestellten adäquaten Ansprechen auf Clopidogrel auch für die Zukunft eine Clopidogrel-Resistenz ausgeschlossen werden kann oder dies erneut überprüft werden müsste.

Des Weiteren sollte untersucht werden, welche Faktoren das intraindividuelle Aggregationsniveau in seinem zeitlichen Verlauf beeinflussen. In einem zweiten Teil sollte analysiert werden, welche Einflussfaktoren das initiale Aggregationsniveau beeinflussen und ob ein Zusammenhang zu den zuvor evaluierten Einflussfaktoren besteht.

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienpopulation

Von 11. Februar 2005 bis 28. Dezember 2007 wurden 1376 Aggregationsmessungen bei Patienten mit symptomatischer KHK, die im Herzkatheterlabor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen einen koronaren Stent erhielten, durchgeführt. Es wurden nur Aggregationsmessungen eingeschlossen, bei denen die Messungen mindestens 8 Stunden und höchstens 300 Tage nach Aufsättigung mit Clopidogrel durchgeführt wurden. Die Aufsättigungsdosis entsprach in der überwiegenden Anzahl der Fälle 600 mg Clopidogrel. Alle Patienten erhielten im Anschluss eine Erhaltungsdosis von 75 mg Clopidogrel pro Tag. Während der koronaren Intervention wurde allen Patienten ein Bolus von 500 mg Aspirin intravenös sowie unfraktioniertes Heparin (70 IE / kg Körpergewicht) intravenös verabreicht. Aus dieser Kohorte erfolgte die Auswertung der Daten. Innerhalb dieses Kollektivs wurden zusätzlich 255 Patienten, bei denen eine zweite Aggregationsmessung mit Abstand zur ersten Messung von im Durchschnitt 80 Tagen (minimal 1 Tag, maximal 279 Tage, Standardabweichung 77 Tage) durchgeführt wurde, gesondert ausgewertet. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, bekannter Unverträglichkeit von Thienopyridinen sowie Kontraindikationen für eine Herzkatheteruntersuchung. Es wurden nur Patientinnen und Patienten über 18 Jahre aufgenommen. Tabelle 3 zeigt das Patientenkollektiv.

2.2 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigt.

2.3 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive statistische Studie über die Thrombozytenfunktion bei obigem Patientenkollektiv. Die Thrombozytenfunktion wurde anhand der Thrombozytenaggregation untersucht.

Tabelle 3: Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs

Variable	Patienten
Geschlecht m/w	1050/326 (76,3%/23,7%)
Akutes Koronarsyndrom	
ST-Hebungsinfarkt	167 (13,9%)
Nicht-ST-Hebungsinfarkt	247 (20,6%)
Instabile Angina pectoris	135 (11,3%)
Funktion des linken Ventrikels	
Keine Einschränkung	611 (44,4%)
Leichtgradige Einschränkung	262 (19%)
Mittelgradige Einschränkung	182 (13,2%)
Hochgradige Einschränkung	117 (8,5%)
Risikofaktoren	
Arterielle Hypertonie	985 (70,1%)
Hyperlipoproteinämie	739 (53,7%)
Diabetes mellitus	427 (31,0%)
Raucher-Anamnese	453 (32,9%)
Medikamente	
Statine	327 (17,2%)
ACE-Hemmer	227 (16,5%)
AT-II-Blocker	54 (3,9%)
Betablocker	276 (20,1%)
Durchschnittswerte	
Alter (Jahre)	67,6 +/- 10,71
Body-Mass-Index (kg/m²)	27,6

2.4 Aggregometrie

2.4.1 Prinzip

Obwohl verschiedene Messmethoden angewandt werden, gilt als Goldstandard zur Aggregationsmessung die turbidimetrische Methode nach Born (Lichttransmissionsaggregometrie) (146). Es handelt sich um ein photometrisches Mess-

verfahren, bei dem die Änderung der optischen Dichte im zu bestimmenden Medium aufgezeichnet wird. Die Aggregation setzt nach Zusatz eines Plättchenantagonisten (ADP) zu plättchenreichem Zitratplasma (PRP) ein. Als Referenz wird plättchenarmes Plasma (PPP) verwendet (Abbildung 13). Gemessen wird die Lichtdurchlässigkeit durch beide Küvetten, wobei als Kontrolle PPP mit einer angenommenen Lichtdurchlässigkeit von 100% verwendet wird. Der Anstieg der Lichtdurchlässigkeit ist proportional zum Ausmaß der Aggregation. Die Aggregation wird in Prozent Lichttransmission angegeben, der Maximalwert 100% bedeutet eine vollständige Aggregation.

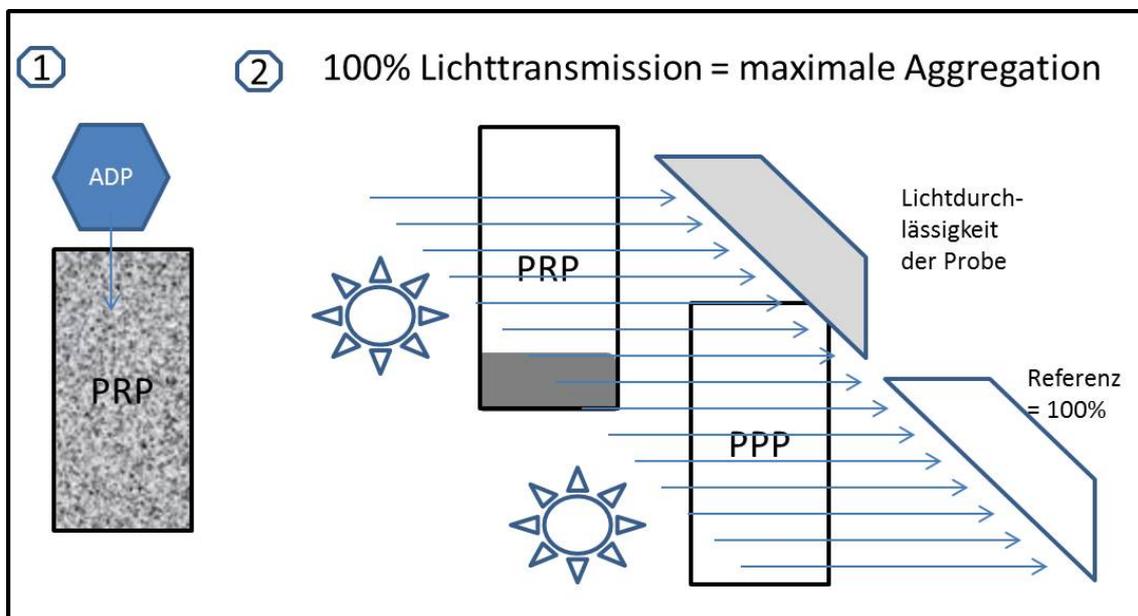


Abbildung 13: Prinzip der Lichttransmissionsaggregometrie

2.4.2 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Folgende Verbrauchsmaterialien wurden verwendet: Sarstedt Monovetten, Venisystems Butterflies, Multi-Adapter, PS-Röhrchen, Eppendorf-Pipetten 10-100 µl, Eppendorf-Pipetten 100-1000 µl, Pipettenspitzen, Zentrifuge Heraeus, Glasküvetten, Einmal-Rührstäbchen für Glasküvetten, Blutzell-Analysegerät KX-21N (Sysmex Europe GmbH in Norderstedt), und das Aggregometer Model 490 (Chrono-log Corporation in Havertown, USA).

2.4.3 Reagenzien

Als Reagenz wurde das CHRONO-PAR® ADP-Reagenz (1 mmol) verwendet.

2.4.4 Gewinnung und Verarbeitung der Proben

Aus einer Vene des Patienten werden zwei 5 ml Citrat-Röhrchen mit Blut befüllt. Das mit Citrat antikoagulierte Blut wird innerhalb von 30 Minuten weiterverarbeitet. Durch zehninütiges Zentrifugieren (1000 Umdrehungen pro Minute bei Raumtemperatur ohne Bremsung) wird ein plättchenreiches Plasma gewonnen. Darauf werden die Proben nochmals mit 3500 U/min zentrifugiert, um plättchenarmes Plasma (PPP) herzustellen. Schließlich wird unter Benutzung des Blutzell-Analyse-Gerätes Sysmex KX-21N und Zufügen einer gewissen Menge an PPP das plättchenreiche Plasma (PRP) auf eine Thrombozytenkonzentration von 200.000 pro μl Plasma verdünnt.

Die Lichttransmissionsaggregometrie wird mit einem Aggregometer der Firma Chrono-log durchgeführt. 490 μl plättchenreiches Plasma werden zunächst 2 Minuten erwärmt, dann mit 10 μl ADP-Reagenz ergänzt. Es liegt dann eine ADP-Konzentration von 20 $\mu\text{mol/l}$ vor. Zur Bestimmung des Referenzwertes wird plättchenarmes Plasma verwendet. Die Küvetten mit plättchenarmem und plättchenreichem Plasma sind im Aggregometer zwischen Lichtquelle und einer Photozelle gelagert. Mit der Aggregation nimmt die Lichtdurchlässigkeit des Plasmas proportional zur Menge der Aggregate zu. Diese Lichtdurchlässigkeit wird in Relation zur Lichtdurchlässigkeit von plättchenarmem Plasma quantifiziert (in %) und als Prozentwert mittels Schreiber in einem Aggregation-Zeit-Diagramm eingetragen, wobei die Zeit mit Zugabe des Agonisten startet. Eine 100%-Aggregation entspricht einer vollständigen Lichtdurchlässigkeit.

Nach Zugabe von ADP kommt es zunächst zu einem raschen Absinken unter die Nulllinie. In dieser kurzen Zeit findet die Formänderung der Thrombozyten im Rahmen der Aktivierung statt. Die maximale Aggregation signalisiert die reversible Aggregation durch Fibrinbrücken, die zu einem Anstieg der Aggregationskurve und damit zu einer verstärkten Lichttransmission führt. Nach kurzer Plateauphase und biphasischem Verlauf zeigt die finale Aggregation die sekundäre, irreversible Aggregationsphase an. Nach 5 Minuten ist diese Phase erreicht.

2.4.5 Kurvenanalyse

Aus dem Kurvenverlauf lassen sich die maximale Aggregation und die Aggregation 5 Minuten, die im folgenden Spätwert genannt wird, nach Hinzufügen des Reagens bestimmen (Abbildung 14). Zuvor wird eine Eichkurve geschrieben.

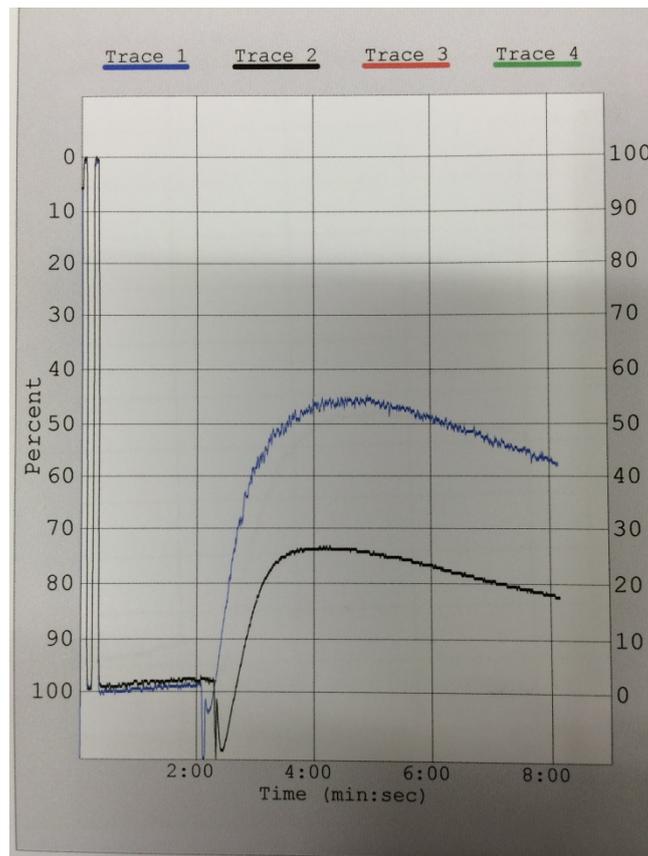


Abbildung 14: Aggregationskurven

Die untere Kurve zeigt eine starke Aggregationshemmung an, die obere Kurve eine schwache Aggregationshemmung. Bestimmt werden jeweils der Maximalwert und der 5-Minutenwert.

2.5 Statistische Auswertung

Im ersten Teil der Studie (Kapitel 3.1) wurden 255 Patienten herangezogen bei denen zwei Messungen im Abstand zwischen 1 Tag und 298 Tagen durchgeführt worden waren. Der mittlere Zeitabstand betrug 79,7 Tage. Die Standardabweichung lag bei 77,26 Tagen. Zur Überprüfung der Normalverteilung der Aggregationswerte wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob zwischen dem Wert der ersten Messung und dem Wert der zweiten Messung eine Korrelation besteht. Hierzu wurden

der Pearson-Korrelationskoeffizient und die dazugehörige Wahrscheinlichkeit berechnet. Zuvor wurde untersucht, ob die Voraussetzungen für die Anwendung des Pearson-Koeffizienten erfüllt sind. Als Nächstes wurde untersucht, ob zwischen dem ersten und zweiten Wert ein signifikanter Niveauunterschied vorliegt. Hierzu wurde der T-Test für abhängige Stichproben gewählt. Danach wurde die Häufigkeitsverteilung der Non-Responder zum Zeitpunkt 1 bezüglich des Zeitpunktes 2 untersucht. Hierzu wurde die Methode der Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Statistik gewählt und der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Als Non-Responder wurden Patienten definiert, deren residuelle Thrombozytenaggregation in der oberen Tertile lag. Darauf wurden bivariate Analysen zur Berechnung von Pearson-Korrelationen zwischen der Abweichung der zweiten von der ersten Messung einerseits und den Parametern Übergewicht, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht, Herzinsuffizienz, Alter über 65 Jahre, Vorliegen eines ACS, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Kreatinin über 1,5 mg/dl und der Zeitspanne zwischen den Messungen erstellt. Bei den dichotomen Prädiktoren wurden punktbiseriale Korrelationen getestet, die in der Signifikanztestung identisch mit T-Tests für unabhängige Stichproben sind. Im nächsten Schritt wurde eine multivariate Analyse unter Einbeziehung der sieben Variablen weibliches Geschlecht, Body-Mass-Index, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Nikotinkonsum und der Zeitspanne zwischen den beiden Messungen durchgeführt. Dabei wurde zunächst der Erklärungsgehalt der Regression durch Berechnung von R und R^2 als Varianzaufklärung geprüft. Dann wurde eine Signifikanztestung unter Voraussetzung der konventionellen Signifikanzschwelle vorgenommen. Anschließend wurden die Beta-Gewichte der Prädiktoren in Hinblick auf Höhe und Vorzeichen untersucht. Als letzter Schritt wurde überprüft, ob die Bedingungen für die Regression, der Ausschluss einer starken Multikollinearität und die Modellannahme der Normalverteilung der Residuen, erfüllt sind.

Schließlich sollte untersucht werden, ob bezüglich der Gruppen abnehmender Aggregationswert und zunehmender Aggregationswert eine unterschiedlich verteilte Graduierung der Linksherzinsuffizienz vorliegt. Da es sich bei der Gradeinteilung der Linksherzinsuffizienz um eine Ordinalskala handelt, wurde

der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Schließlich wurden die obigen Untersuchungen der bivariaten und multivariaten Analysen analog für die Subgruppe der Patienten mit akutem Koronarsyndrom unternommen.

Im zweiten Teil der Studie (Kapitel 3.2) wurden alle Aggregationsmessungen im Hinblick auf Merkmale des dazugehörigen Patienten ausgewertet, um Schlussfolgerungen darüber zu ziehen, von welchen Patientenmerkmalen die Aggregation abhängt. Hierzu wurden 1376 Aggregationsmessungen herangezogen, bei denen die Zeitspanne zwischen Clopidogrel-Aufsättigungsdosis und Aggregationsmessung zwischen 1 und 303,37 Tagen betrug. Im Mittel lag die Zeitspanne bei 3,10 Tagen (Standardabweichung 13,46 Tage). Aus diesem Kollektiv konnte abhängig vom untersuchten Merkmal eine verschieden große Anzahl an Messungen herangezogen werden, je nachdem, ob die Merkmalsausprägung registriert worden war oder nicht. Es wurden unabhängige T-Tests durchgeführt, um die Mittelwerte der Aggregationswerte innerhalb zweier Gruppen zu vergleichen. Dabei wurden auch Levene-Tests auf Varianzhomogenität vorgenommen und bei mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 5% nachgewiesener Inhomogenität der Messwerte ein korrigierter Signifikanzwert verwendet. Es wurden mit Ausnahme der Niereninsuffizienz und der Zeitspanne zwischen den Messungen die gleichen Prädiktoren benutzt, die auch im ersten Teil der Studie angewandt wurden. Schließlich wurde unter Einbeziehung aller Messungen durch Feststellung des Pearson-Koeffizienten untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem Aggregationsniveau und dem Abstand der Messung von der Clopidogrel-Aufsättigung bei fortgesetzter Clopidogreltherapie in der Erhaltungsdosis besteht.

Die angegebenen Signifikanzen sind zweiseitig. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $< 0,05$ angesehen. Die Messwert-Aufbereitung erfolgte mittels Eintragung der Rohdaten in eine mittels der Tabellenkalkulationssoftware Excel der Firma Microsoft vorgefertigte Tabelle. Aufgrund der großen Datenmenge wurden die Daten in einem zweiten Schritt in das Datenbankprogramm Access von Microsoft überführt. Die statistische Analyse wurde mit dem Softwareprogramm SPSS Version 21 für Windows vorgenommen. Die Grafiken wurden mit dem Softwareprogramm PowerPoint 2010 von Microsoft erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Der intraindividuelle Verlauf der Aggregationswerte

3.1.1 Korrelation zwischen erstem und zweitem Aggregationswert

Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem ersten Maximalwert und dem zweiten Maximalwert des Patienten (Abbildung 15; Korrelationskoeffizient = 0,46; $p < 0,01$).

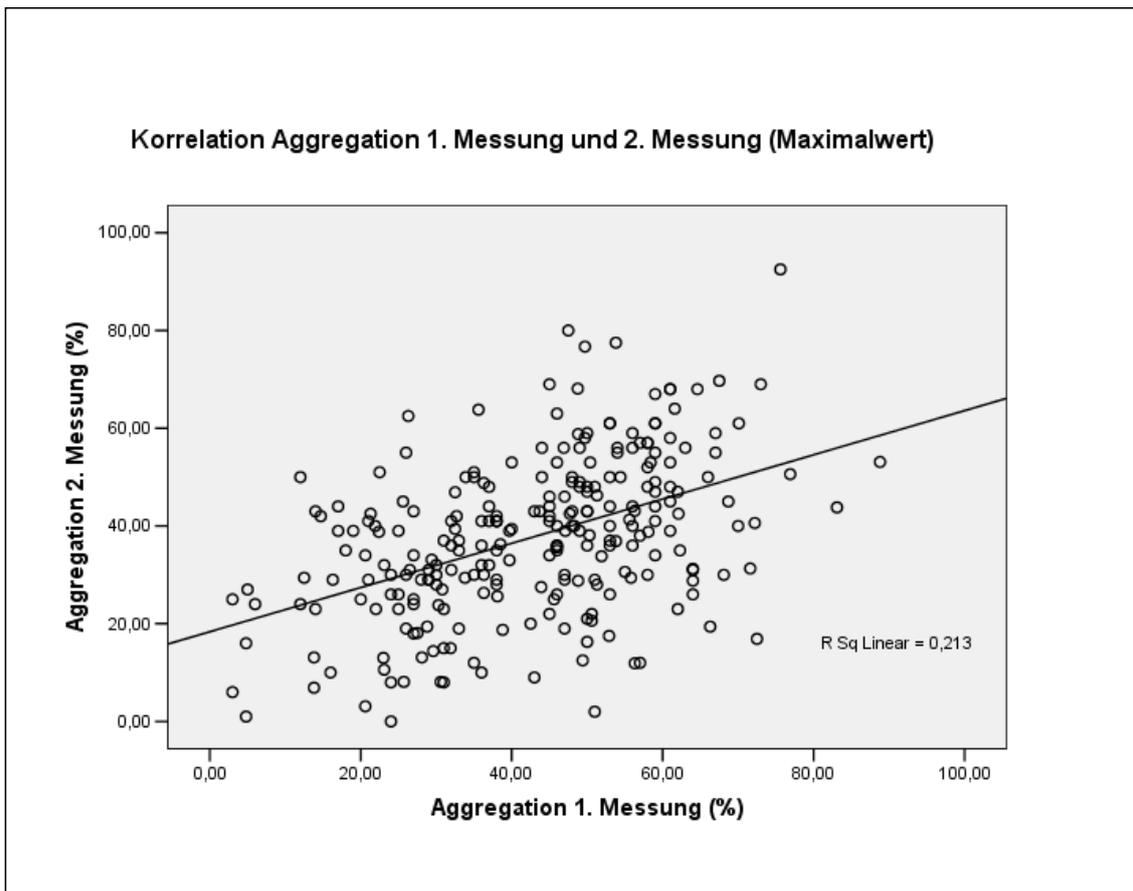


Abbildung 15: Korrelation zwischen erstem und zweitem Maximalwert

Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem ersten Spätwert und dem zweiten Spätwert (Abbildung 16; Korrelationskoeffizient = 0,58; $p < 0,01$).

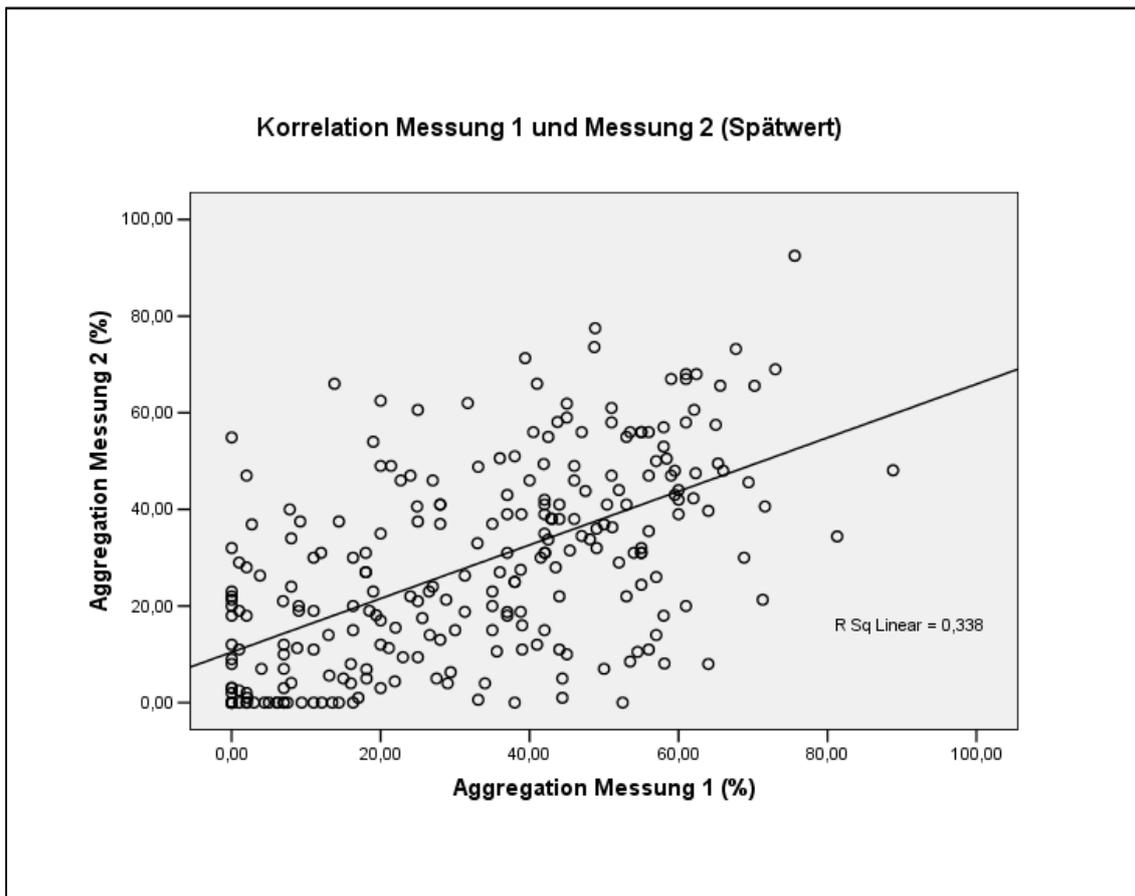


Abbildung 16: Korrelation zwischen erstem und zweitem Spätwert

3.1.2 Die intraindividuelle zeitliche Tendenz der Aggregationswerte

Die Differenz zwischen zweitem Maximalwert und erstem Maximalwert beträgt im Durchschnitt -5,7% bei einer Standardabweichung von 17,2%.

Der zweite Maximalwert (MW = 37,69%) ist signifikant kleiner als der erste Maximalwert (MW = 42,71%) des Patienten (Abbildung 17; $p < 0,001$).

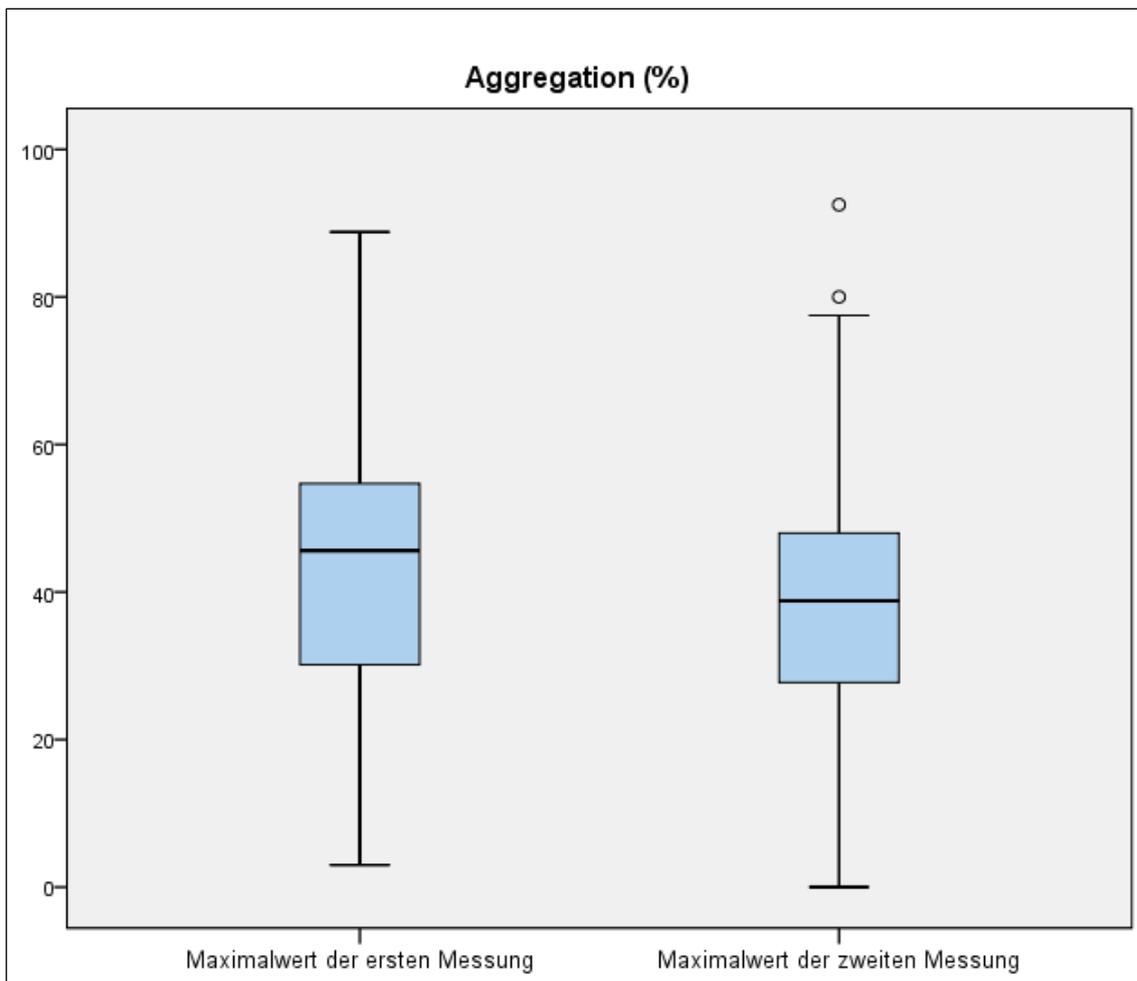


Abbildung 17: Vergleich der Maximalwerte zu beiden Zeitpunkten

Der zweite Spätwert (MW = 28,29%) ist signifikant kleiner als der erste Spätwert (MW = 32,15%) des Patienten (Abbildung 18; $p < 0,01$).

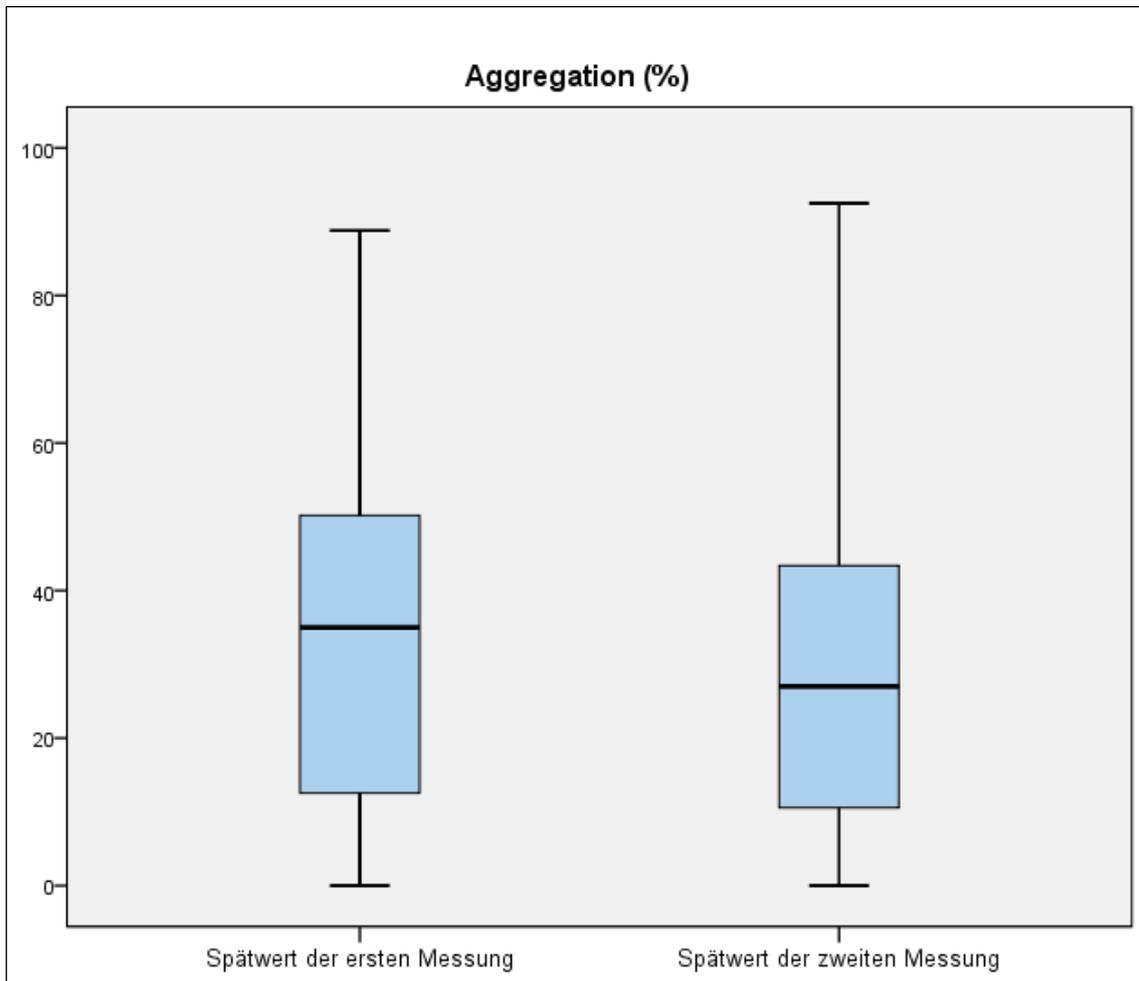


Abbildung 18: Vergleich der Spätwerte zu beiden Zeitpunkten

3.1.3 Zeitliche Konstanz des Nichtresponderstatus

Patienten, die in der ersten Maximalwertmessung einen Wert der letzten Tertile haben, haben auch in der zweiten Messung gehäuft einen Wert in der letzten Tertile (Abbildung 19; $p < 0,001$). Nach dem Kruskal-Wallis-Test wurden ein Chi-Quadrat-Wert von 46,8 und ein Freiheitsgrad von 2 berechnet.

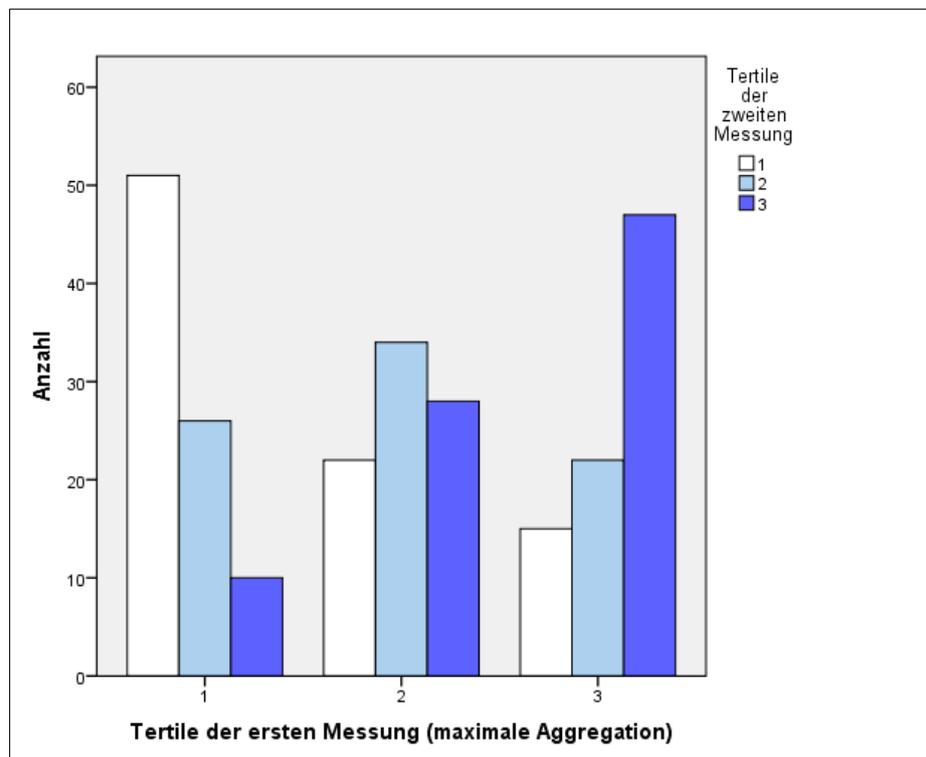


Abbildung 19: Tertilen der Aggregationswerte (maximale Aggregation)

Die Darstellung der Kreuztabelle aus den drei Tertilen der ersten und zweiten Messung im gruppierten Balkendiagramm zeigt, dass sowohl die erste Tertile der ersten Messung als auch die dritte Tertile der ersten Messung sich in der zweiten Messung durch einen hohen Anteil an Patienten in der jeweils gleichen Tertile widerspiegelt.

Entsprechend gilt für den Spätwert: Patienten, die in der ersten Messung einen Wert der oberen Tertile haben, haben auch in der zweiten Messung gehäuft einen Wert in der oberen Tertile ($p < 0,001$). Nach dem Kruskal-Wallis-Test wurden ein Chi-Quadrat-Wert von 67,0 und ein Freiheitsgrad von 2 berechnet.

Von allen Patienten, die in der ersten Messung der Maximalwerte in der dritten Tertile lagen, waren 56% auch in der zweiten Messung in der dritten Tertile (Abbildung 20). Aufgrund der ähnlichen Ergebnisse wurde auf die Darstellung der Balkendiagramme für die Spätwerte verzichtet.

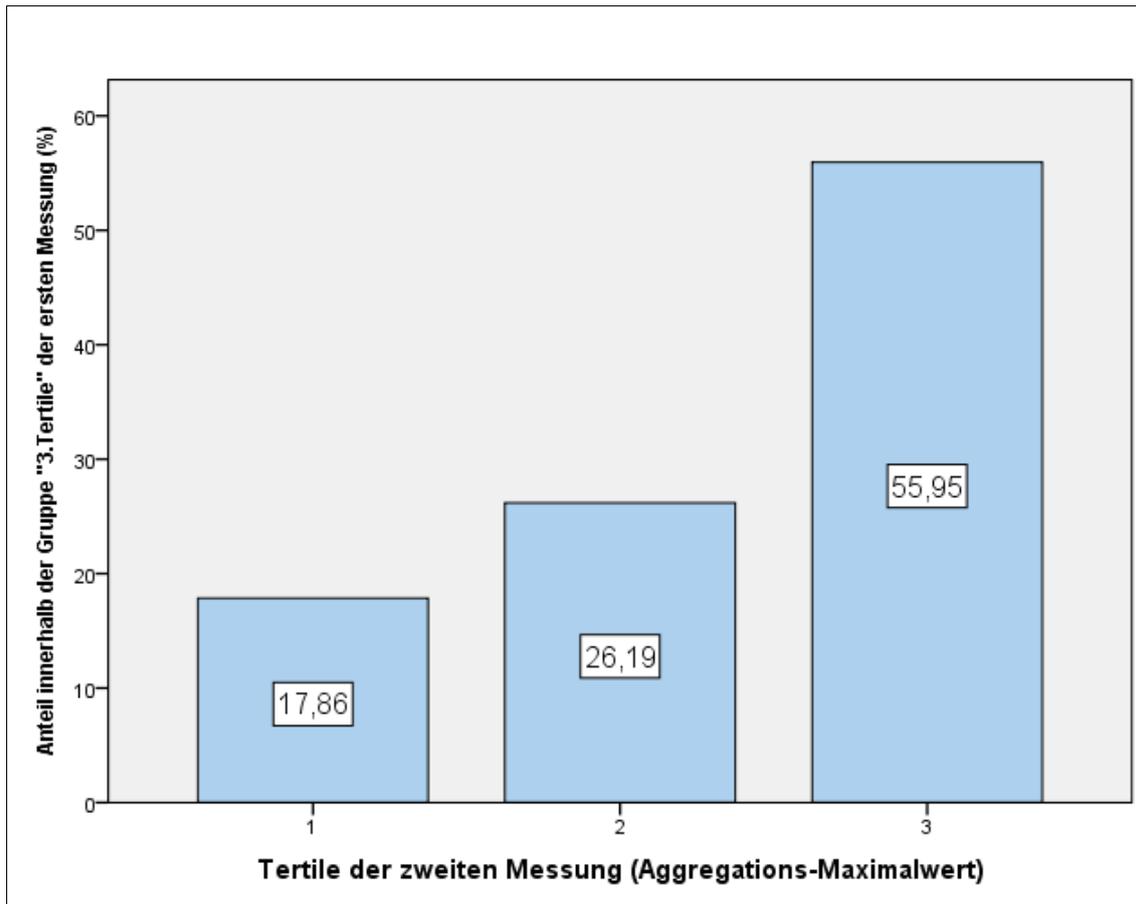


Abbildung 20: Prozentuale Aufteilung der Patienten der 3. Tertile

3.1.4 Analyse der Einflussfaktoren in der Gesamtpopulation

3.1.4.1 Bivariate Analyse der Einflussfaktoren

Schließlich wurden bivariate Analysen zur Berechnung von Pearson- Korrelationen zwischen der Abweichung der zweiten von der ersten Messung einerseits und weiblichem Geschlecht, Body-Mass-Index über 25 kg/m^2 , Kreatininwert über $1,5 \text{ mg/dl}$, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Nikotinkonsum, Grad der Herzinsuffizienz, Alter über 65 Jahren, Vorliegen eines ACS und der Zeitspanne zwischen den beiden Messungen andererseits erhoben. Die errechneten Korrelationen sind für die Differenz der Maximalwerte und der Spätwerte in Abbildung 21 aufgeführt. Dabei zeigte sich für den Prädiktor Diabetes mellitus eine auf dem 5%-Niveau signifikante, aber schwache negative Korrelation der Maximalwerte mit einer Varianzaufklärung von 2,8%

und für den Prädiktor Nikotin eine ebenso signifikante, aber schwache positive Korrelation mit einer Varianzaufklärung von 3,2%. Für die Spätwerte trifft dies nur auf den Diabetes mellitus zu, während für Nikotin hier keine Korrelation besteht. Für die anderen Variablen kann weder für den Maximalwert noch für den Spätwert eine Korrelation zur Differenz der Messwerte zu zwei Zeitpunkten nachgewiesen werden.

		Diff AggM	Diff AggS
Übergewicht	Korrelation nach Pearson	,048	,058
	Signifikanz (2-seitig)	,542	,460
Diabetes mellitus	Korrelation nach Pearson	-,168	-,196
	Signifikanz (2-seitig)	,036	,014
weiblich	Korrelation nach Pearson	,056	-,003
	Signifikanz (2-seitig)	,478	,969
Herzinsuffizienz	Korrelation nach Pearson	-,030	-,055
	Signifikanz (2-seitig)	,703	,489
über65	Korrelation nach Pearson	-,078	-,063
	Signifikanz (2-seitig)	,320	,423
ACS	Korrelation nach Pearson	-,015	-,031
	Signifikanz (2-seitig)	,857	,704
Nikotin	Korrelation nach Pearson	,178	,146
	Signifikanz (2-seitig)	,027	,069
Arterielle Hypertonie	Korrelation nach Pearson	,070	,064
	Signifikanz (2-seitig)	,387	,431
Hyperlipoproteinämie	Korrelation nach Pearson	-,041	-,025
	Signifikanz (2-seitig)	,613	,756
Niereninsuffizienz	Korrelation nach Pearson	,065	,083
	Signifikanz (2-seitig)	,413	,295
Zeitspanne zw. Messungen	Korrelation nach Pearson	-,097	-,106
	Signifikanz (2-seitig)	,220	,178
Differenz AggM	Korrelation nach Pearson	1	,884
	Signifikanz (2-seitig)		,000
Differenz AggS	Korrelation nach Pearson	,884	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	

Abbildung 21: Einflussfaktoren auf die Messdifferenz

Korrelation nach Pearson: Korrelationskoeffizient, DiffAggM: Differenz der Maximalwerte der beiden Aggregationsmessungen, DiffAggS: Differenz der Spätwerte der beiden Aggregationsmessungen, Übergewicht: BMI>25kg/m², über65: Alter>65 Jahre, Niereninsuffizienz: Kreatinin über 1,5 mg/dl.

Auch die Zeitspanne zwischen der Messung zum Zeitpunkt 1 und der Messung zum Zeitpunkt 2 zeigt keine signifikante Korrelation zur Differenz der Mess-

werte. Schließlich kann anhand der Pearson-Korrelation belegt werden, dass die Differenzen der Maximalwerte und der Spätwerte als Messpaare annähernd perfekt korrelieren.

3.1.4.2 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren (Maximalwerte)

3.1.4.2.1 Erklärungsgehalt der Regression insgesamt

Es wurden sieben Prädiktoren in eine multivariate Analyse aufgenommen, um zu untersuchen, welche Faktoren sich auf intraindividuelle Schwankungen auswirken. Die gewählten Faktoren sind Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Body-Mass-Index, Geschlecht und die Zeitspanne zwischen den beiden Messungen. Bei der multivariaten Analyse dieser sieben Prädiktoren ergaben sich eine multiple Korrelation von $R = 0,291$ und eine Varianzaufklärung von $0,041$. Die Signifikanztestung zeigt, dass mit $p = 0,068$ die konventionelle Signifikanzschwelle der Regression knapp verfehlt wird. Damit ist nicht hinreichend gesichert, ob die sieben Prädiktoren zusammengenommen überhaupt etwas erklären oder ob es sich um einen reinen Zufallseffekt der Stichprobenziehung handelt.

3.1.4.2.2 Relative Einflusstärke der einzelnen Faktoren

Unter der vorbehaltlichen Annahme, dass es sich um keinen Zufallseffekt handelt, erklären die sieben Prädiktoren zusammengenommen lediglich $4,1\%$ der Gesamtvarianz der Variabilität der Differenzwerte zwischen den Messungen. Bezüglich der relativen Einflusstärke der Prädiktoren zeigt die Betrachtung der Beta-Gewichte auch hier, dass Diabetes und Nikotinkonsum die beiden stärksten Prädiktoren sind. Beim Diabetes mellitus ist das Beta-Gewicht negativ, Diabetiker neigen also zu niedrigeren Differenzwerten, die Aggregation ist tendenziell eher abnehmend. Bei Nikotinkonsumenten ist das Beta-Gewicht positiv, sie neigen also eher zu höheren Differenzwerten, die Aggregation ist eher zunehmend, oder weniger abnehmend (Tabelle 4).

Tabelle 4: Untersuchung der einzelnen Prädiktoren der Regression

Abhängige Variable: Differenz der Aggregationswerte (Maximalwert) der Messung 2 und der Messung 1. Zeitspanne: Zeitspanne zwischen beiden Messungen. Hypertonie: Arterielle Hypertonie. HLP: Hyperlipoproteinämie. Body-Mass-Index in kg/m^2

Faktor	Beta-Gewicht	T-Wert	Signifikanz
Diabetes mellitus	-0,178	-2,116	0,036
Nikotin	0,177	2,156	0,033
Zeitspanne	-0,080	-0,987	0,325
Hypertonie	0,098	1,184	0,238
HLP	-0,060	-0,750	0,454
Body-Mass-Index	0,041	0,461	0,645
weiblich	0,127	1,540	0,126

3.1.4.2.3 Überprüfung der Gültigkeit der Regressionsrechnung

Zunächst konnte anhand der durchgeführten Kollinearitätsstatistik gezeigt werden, dass keine problematischen Multikollinearitäten zwischen den Prädiktoren vorhanden sind. Des Weiteren weist das Histogramm der Residuen eine gute Anpassung an die Normalverteilungsform auf (Abbildung 22). Ebenso offenbart die rechnerische Überprüfung über den Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, dass nicht von einer Abweichung der standardisierten Residuen von der Normalverteilungsform auszugehen ist und dadurch die Gültigkeit der Regressionsrechnung nicht zur Debatte steht.

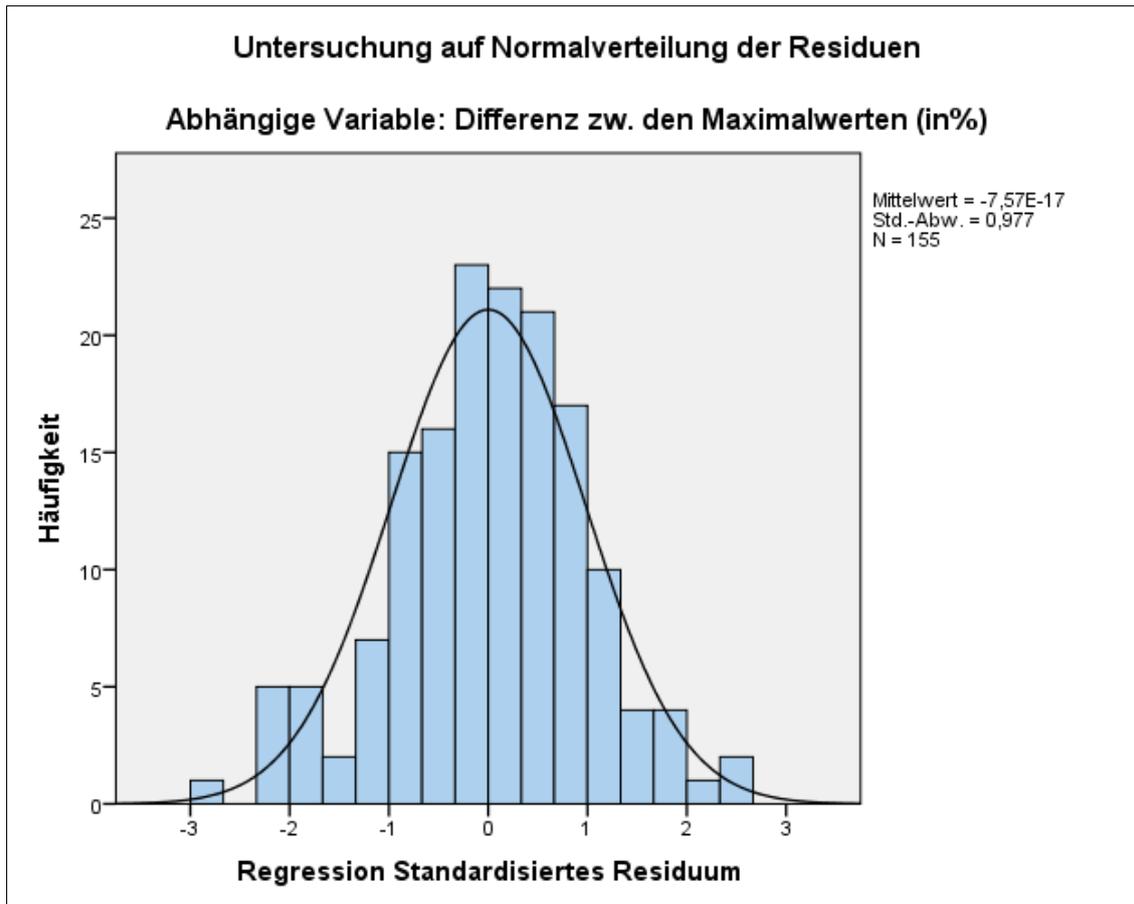


Abbildung 22: Überprüfung auf Normalverteilung der Residuen

3.1.4.3 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren (Spätwerte)

Bei der analog zu Kapitel 3.1.4.2 durchgeführten Analyse der Spätwerte zeigten sich eine multiple Korrelation von $R = 0,271$ und eine Varianzaufklärung von $0,029$. Die Signifikanztestung offenbart, dass mit $p = 0,123$ die konventionelle Signifikanzschwelle der Regression nun deutlich verfehlt wird, so dass auf eine weitergehende Bearbeitung dieser Regression verzichtet wird.

3.1.5 Analyse der Einflussfaktoren in der Subgruppe „ACS“

Führt man die obigen bivariaten Analysen bei der Subgruppe der Patienten mit akutem Koronarsyndrom durch, ergeben sich eine positive Korrelation der Differenz der Aggregationswerte mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und eine negative Korrelation mit dem Zeitabstand der Messungen (Abbildung 23).

Patienten mit akutem Koronarsyndrom			
		DiffAggM	DiffAggS
Übergewicht	Korrelation nach Pearson	,199	,163
	Signifikanz (2-seitig)	,064	,130
Diabetes mellitus	Korrelation nach Pearson	-,169	-,188
	Signifikanz (2-seitig)	,117	,082
weiblich	Korrelation nach Pearson	,050	-,068
	Signifikanz (2-seitig)	,642	,528
Herzinsuffizienz	Korrelation nach Pearson	,025	-,025
	Signifikanz (2-seitig)	,819	,814
über65	Korrelation nach Pearson	-,128	-,104
	Signifikanz (2-seitig)	,234	,336
Nikotin	Korrelation nach Pearson	,148	,183
	Signifikanz (2-seitig)	,170	,088
Arterielle Hypertonie	Korrelation nach Pearson	,261	,216
	Signifikanz (2-seitig)	,015	,045
Hyperlipoproteinämie	Korrelation nach Pearson	-,086	-,066
	Signifikanz (2-seitig)	,428	,543
Niereninsuffizienz	Korrelation nach Pearson	,090	,110
	Signifikanz (2-seitig)	,403	,308
Zeitspanne zw. den Messungen	Korrelation nach Pearson	-,369	-,352
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,001
DiffAggM	Korrelation nach Pearson	1	,880
	Signifikanz (2-seitig)		,000
DiffAggS	Korrelation nach Pearson	,880	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	

Abbildung 23: Einflussfaktoren auf die Messdifferenz bei ACS

Abkürzungen: über65: Alter über 65 Jahre, DiffAggM: Differenz der Maximalwerte der Aggregationsmessungen, DiffAggS: Differenz der Spätwerte der Aggregationsmessungen

In der multivariaten Analyse der sieben Einflussfaktoren, die auch in der multivariaten Analyse der Gesamtpopulation verwendet wurden, zeigt sich nun eine Varianzaufklärung von 0,221. Die sieben Prädiktoren erklären jetzt rund 22% der Gesamtvarianz in der abhängigen Variablen. Dabei ist dieses Regressionsmodell mit $p < 0,001$ hochsignifikant.

Bei Betrachtung der einzelnen Prädiktoren weisen die Variablen „Zeitspanne zwischen den Messungen“ und „Diabetes mellitus“ ein signifikantes negatives Beta-Gewicht und die Variable „arterielle Hypertonie“ ein signifikantes positives Beta-Gewicht auf. Für den Faktor Diabetes bedeutet dies wie bereits in der Gesamtpopulation, dass ein Trend zu niedrigeren Differenzwerten besteht und

damit (bei per Definition bei positiven Differenzen zunehmender Aggregation) die Aggregation eher abnimmt. Für den Faktor Zeitspanne heißt dies, dass bei langen Zeitspannen die Aggregation eher bereits abgenommen hat als bei kurzen Zeitspannen (Tabelle 5).

Durch den Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest konnte auch hier das Vorliegen einer Normalverteilung der Residuen nicht verworfen werden. Analog zur Analyse der Gesamtpopulation wurde auf eine Analyse der Spätwerte verzichtet.

Tabelle 5: Relative Einflusstärke der Prädiktoren in der Subgruppe ACS

Abhängige Variable: Differenz der Aggregationswerte (Maimalwert) der Messung 2 und der Messung 1. Zeitspanne: Zeitspanne zwischen beiden Messungen. Hypertonie: Arterielle Hypertonie. HLP: Hyperlipoproteinämie. Body-Mass-Index in kg/m²

Faktor	Beta-Gewicht	T-Wert	Signifikanz
Diabetes mellitus	-0,248	-2,363	0,021
Nikotin	0,047	0,476	0,636
Zeitspanne	-0,354	-3,548	0,001
Hypertonie	0,314	3,027	0,003
HLP	-0,168	-1,708	0,092
Body-Mass-Index	0,126	1,228	0,223
weiblich	0,041	0,416	0,679

3.1.6 Vergleich der Gruppen mit ansteigendem und fallendem Wert

In einem weiteren Schritt wurden die Gruppen mit ansteigendem und fallendem Wert bezüglich eines temporären Einflussfaktors verglichen. Dazu wurde exemplarisch der Grad der Linksherzinsuffizienz zum Zeitpunkt der ersten Messung untersucht. Die Gradeinteilung der Linksherzinsuffizienz ist in Tabelle 12 (Anhang) aufgeführt. Da die abhängige Variable ordinale Werte besitzt, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Insgesamt war bei 157 Patienten der Grad der Linksherzinsuffizienz bekannt. Bei 102 Patienten bestand eine positive Differenz der Aggregationswerte (Aggregationsniveau ansteigend, das heißt, der zweite Wert war höher als der erste), bei 55 Patienten existierte eine negative Differenz der maximalen Aggregationswerte. Im Ergebnis gab es keine sig-

nifikanten Unterschiede in den mittleren Rangplätzen für den Grad der Linksherzinsuffizienz in beiden Gruppen.

3.2 Die das initiale Aggregationsniveau beeinflussenden Prädiktoren

3.2.1 Untersuchung der Einflussfaktoren

Als erstes wurde der Einflussfaktor BMI untersucht. Der Mittelwert betrug 27,6 kg/m². Der maximale BMI lag bei 46,9 kg/m², der minimale BMI bei 16,8 kg/m². Die Standardabweichung betrug 4,14 kg/m². Patienten mit einem BMI über 25 hatten einen signifikant höheren Maximalwert ($p < 0,001$; T-Wert = 4,271; Freiheitsgrad = 1369) und einen signifikant höheren Spätwert der Aggregation ($p < 0,001$; T-Wert = 5,30; Freiheitsgrad = 1370). Die Tabellen 6 bis 8 zeigen exemplarisch die Vorgehensweisen bezüglich des T-Tests für unabhängige Stichproben.

Tabelle 6: T-Test für unabhängige Stichproben, Maximalwert

Vergleich der Patientengruppen „Normalgewicht“ und „Übergewicht“ bezüglich des Aggregationswertes „Maximalwert (in %)“ im T-Test für unabhängige Stichproben. BMI: Body-Mass-Index (in kg/m²). AggM: Maximalwert in der Aggregationskurve. MW: Mittelwert.

BMI	Anzahl	MW AggM	Standardabweichung
≥ 25,0	1015	44,014	16,3241
< 25	356	39,650	17,3136

Tabelle 7: T-Test für unabhängige Stichproben, Spätwert

Vergleich der Patientengruppen „Normalgewicht“ und „Übergewicht“ bezüglich des Aggregationswertes „Spätwert (in %)“ im T-Test für unabhängige Stichproben. BMI: Body-Mass-Index (in kg/m²). AggS: Maximalwert in der Aggregationskurve. MW: Mittelwert.

BMI	Anzahl	MW AggS	Standardabweichung
≥ 25,0	1016	35,173	20,7464
< 25	356	27,372	21,0747

Tabelle 8: Signifikanzen der T-Tests für unabhängige Stichproben

AggS: Spätwert der Aggregationskurve (in %). AggM: Maximalwert der Aggregationskurve (in %).

	T-Wert	Freiheitsgrad	2-seitige Signifikanz	Mittlere Differenz	Standardfehler
AggS	5,301	1370	<0,001	6,8012	1,2830
AggM	4,271	1369	<0,001	4,4640	1,0127

Weibliche Patienten haben einen signifikant höheren Maximalwert ($p = 0,002$; T-wert = 3,167; Freiheitsgrad = 1369) und einen signifikant höheren Spätwert ($p = 0,02$; T-Wert = 2,353; Freiheitsgrad = 1370).

Patienten mit Diabetes mellitus haben einen signifikant höheren Maximalwert ($p = 0,01$; T-Wert = 2,565; Freiheitsgrad = 1166) und einen signifikant höheren Spätwert der Aggregation ($p < 0,001$; T-Wert = 4,421; Freiheitsgrad = 1167). Patienten mit Hyperlipoproteinämie haben keinen signifikant höheren Maximalwert ($p = 0,42$; T-Wert = 0,803; Freiheitsgrad = 1169) und keinen signifikant höheren Spätwert der Aggregation ($p = 0,79$; T-Wert = 0,271; Freiheitsgrad = 842).

Patienten mit arterieller Hypertonie haben keinen signifikant höheren Maximalwert ($p = 0,34$; T-Wert = 0,963; Freiheitsgrad = 1168) und keinen signifikant höheren Spätwert der Aggregation ($p = 0,13$; T-Wert = 1,517; Freiheitsgrad = 1169).

Patienten mit Nikotinkonsum haben keinen signifikant höheren Maximalwert ($p = 0,59$; T-Wert = 0,542; Freiheitsgrad = 1169) und keinen signifikant höheren Spätwert der Aggregation ($p = 0,28$; T-Wert = 1,079; Freiheitsgrad = 1170). Patienten über 65 Jahre haben keinen signifikant höheren Maximalwert ($p = 0,136$; T-Wert = 1,492; Freiheitsgrad = 1237), aber einen signifikant höheren Spätwert der Aggregation ($p = 0,05$; T-Wert = 2,84; Freiheitsgrad = 1238). Patienten mit Linksherzinsuffizienz ($EF < 55\%$) haben einen signifikant höheren Maximalwert ($p = 0,006$; T-Wert = 2,758; Freiheitsgrad = 1128) und einen signifikant höheren Spätwert der Aggregation ($p = 0,01$; T-Wert = 3,391; Freiheitsgrad = 1167). Bei diesen Analysen war der vorgezogene Levene-Test signifikant für das Verwer-

fen der Varianzgleichheit, so dass die korrigierten Signifikanzniveaus zur Anwendung kamen.

Patienten über 65 Jahre haben keinen signifikant höheren Maximalwert ($p = 0,061$; T-Wert = 1,874; Freiheitsgrad = 1122), aber einen signifikant höheren Spätwert der Aggregation ($p = 0,039$; T-Wert = 2,070; Freiheitsgrad = 1193). Bei der Analyse bezüglich des Maximalwertes war der vorgezogene Levene-Test signifikant für das Verwerfen der Varianzgleichheit, so dass das korrigierte Signifikanzniveau zur Anwendung kam.

Schließlich wurden die zwei Variablen mit Intervallskalen „Alter“ und „Body-Mass-Index“ zusätzlich und unabhängig eines willkürlichen Cut-off-Wertes hinsichtlich einer Korrelation zum Maximalwert und Spätwert untersucht. Dabei zeigten sich eine geringe, jedoch signifikante positive Korrelation des BMI mit dem Maximalwert (Korrelationskoeffizient 0,159; $p < 0,01$) und mit dem Spätwert (Korrelationskoeffizient 0,179; $p < 0,001$) und eine geringe, signifikante positive Korrelation des Alters mit dem Spätwert der Aggregationskurve (Korrelationskoeffizient 0,103; $p < 0,001$).

Zusammengefasst lässt sich für die Variablen BMI, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht und Linksherzinsuffizienz eine signifikante Beeinflussung des Maximalwertes und des Spätwertes der Aggregationskurve nachweisen. Bezüglich der Variablen Alter (über 65 Jahre) und Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms zeigte sich zwar ebenfalls ein Zusammenhang zum Aggregationsniveau, eine Signifikanz bestand allerdings nur im Spätwert, während ein signifikanter Zusammenhang mit dem Maximalwert der Aggregationskurve nicht nachzuweisen war (beim ACS wurde allerdings das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt). Nikotinkonsum, Hyperlipoproteinämie und arterielle Hypertonie haben nach dieser Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das initiale Aggregationsniveau. Tabelle 9 fasst diese Ergebnisse zusammen.

Tabelle 9: Die Einflussfaktoren auf das initiale Aggregationsniveau

BMI: Body-Mass-Index; Linksventrikuläre Dysfunktion: Ejektionsfraktion unter 55%

Parameter	Wert	T-Wert	dg	Signifikanz
BMI > 25kg/m² (Übergewicht)	Max	4,271	1369	< 0,001
	Spät	5,301	1370	< 0,001
Diabetes mellitus	Max	2,565	1166	0,01
	Spät	4,421	1167	< 0,001
Weibliches Geschlecht	Max	3,167	1369	0,002
	Spät	2,353	1370	0,02
Linksventrikuläre Dysfunktion	Max	2,758	1128	0,006
	Spät	3,379	1136	0,001
Alter über 65 Jahre	Max	1,492	1237	0,136
	Spät	2,844	1238	0,005
Akutes Koronarsyndrom	Max	1,874	1122	0,06
	Spät	2,070	1193	0,039
Nikotin-Konsum	Max	0,542	1169	0,59
	Spät	1,079	1170	0,28
Arterielle Hypertonie	Max	0,963	1168	0,336
	Spät	1,517	1169	0,130
Hyperlipoproteinämie	Max	0,803	1169	0,422
	Spät	0,271	842	0,787

3.2.2 Einfluss der Zeitspanne von der Aufsättigung bis zur Messung

Es besteht eine nicht signifikante, negative Korrelation zwischen der Zeitspanne Messung/Clopidogrel-Aufsättigung und der Aggregationsstärke (Abbildung 24; Korrelationskoeffizient = -0,005; p = 0,8).

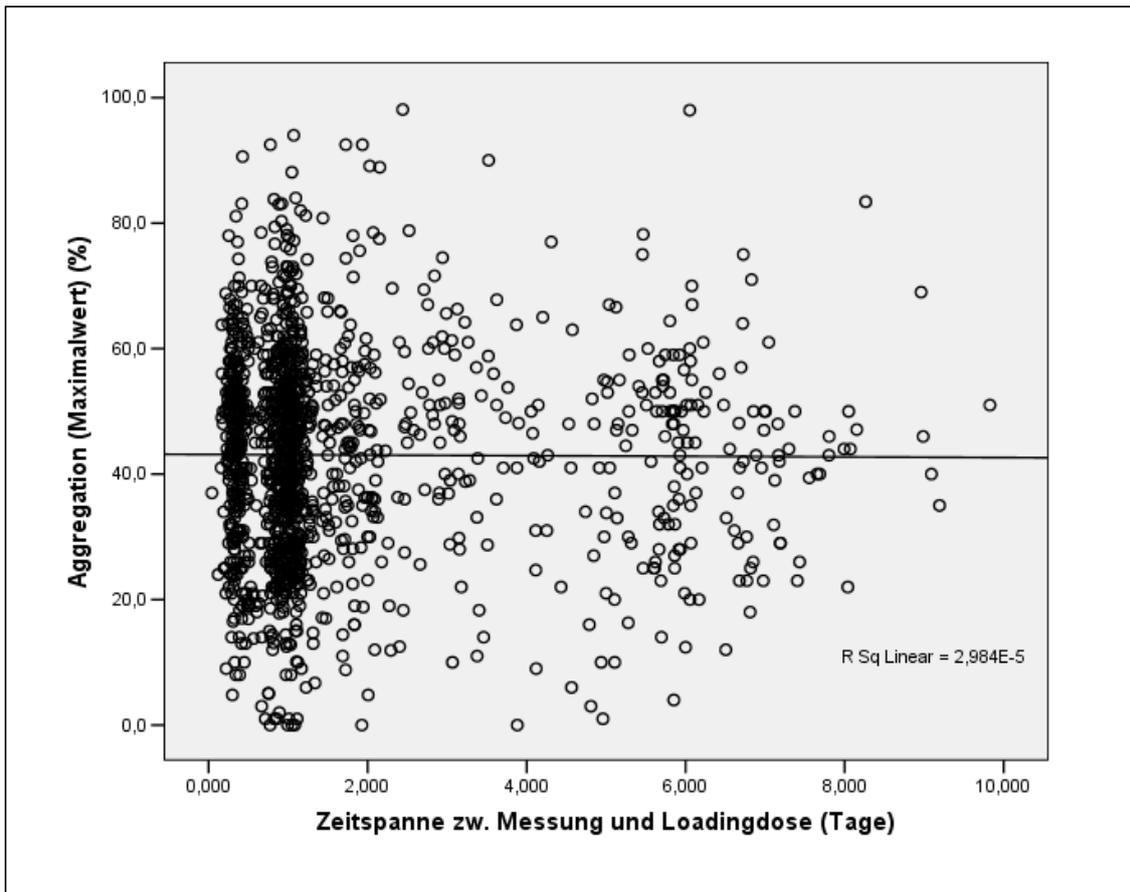


Abbildung 24: Korrelation zwischen Zeitspanne und Maximalwert

„Loadingdose“: Zeitpunkt der Gabe der Aufsättigungsdosis

3.2.3 Risikogruppe zur Vorhersage von Non-Respondern

Aus den vorherigen Ergebnissen wurde eine Risikogruppe gebildet. Ein Patient befindet sich in dieser Risikogruppe, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- 1) Geschlecht: weiblich
- 2) Linksherzinsuffizienz: ja
- 3) Diabetes mellitus: ja
- 4) BMI: über 25

Die Auswertung ergibt, dass lediglich 25 der 502 Patienten, die zur 3. Tertile gehörig und damit nach unserer Definition Non-Responder sind, also rund 5% der Non-Responder, zu der von uns definierten kumulativen Risikogruppe gehören. Das bedeutet, dass ca. 95% der potentiellen Non-Responder durch solch einen Kumulativ-Score nicht erfasst werden würden (Sensitivität des Scores

4,98%, Spezifität des Scores 97,48%). Berechnet man die Prävalenz aus der Verteilung von Non-Respondern und Respondern aus dieser Stichprobe, so liegt diese bei 41,79%. Der positiv prädiktive Wert beträgt 53,19%, der negativ prädiktive Wert 64,11% und die Rate korrekter Klassifikation 63,74%. Das heißt, dass etwas mehr als jeder dritte Patient, der den Score mit weniger als 4 Punkten passiert, dennoch Non-Responder ist. Abbildung 25 zeigt die graphische Veranschaulichung dieser Verteilungen.

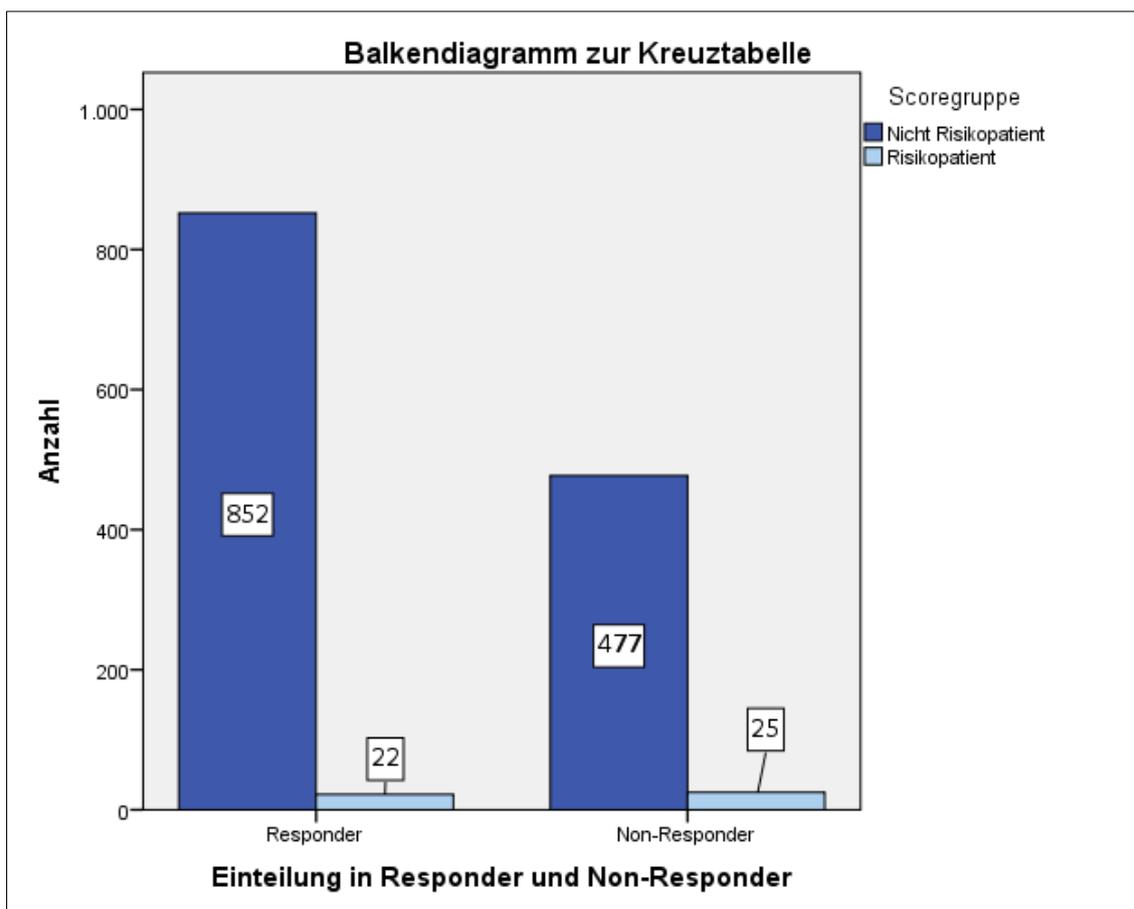


Abbildung 25: Anteil der Patienten aus der Risikogruppe an Non-Respondern

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Thrombozyten spielen eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der Atherosklerose. Nach Stentimplantation zeigen Thrombozyten eine erhöhte Aktivierbarkeit. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung wie ASS und Clopidogrel ist daher zur Vermeidung von Stentthrombosen notwendig und die Clopidogrel-Resistenz ist eine ernste Gefahr für die Entstehung von Stentthrombosen. Die Aggregationsmessung stellt eine Möglichkeit dar, die Clopidogrel-Resistenz zu erfassen. Erkenntnisse über den intraindividuellen Verlauf des Aggregationsniveaus sind für die Beurteilung einer Clopidogrel-Resistenz von großer Bedeutung.

4.1.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Klärung der Frage, ob eine zeitliche Konstanz im intraindividuellen Aggregationsniveau unter Clopidogrel-Einnahme besteht, wurden Patienten untersucht, bei denen mindestens zwei Aggregationsmessungen innerhalb eines Jahres durchgeführt wurden. Zunächst wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen beiden Messwerten besteht. Dies konnte sowohl für den Maximalwert der Aggregationskurve als auch für den Spätwert in der Korrelationsmessung bewiesen werden. Andere Studien hatten bereits eine zeitliche Konstanz der residuellen Aggregation bezüglich spezifischer Subgruppen wie Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgezeigt (218).

In einem zweiten Schritt wurde untersucht, welche Tendenzen zwischen den beiden Messungen zu beobachten sind. Dabei konnte eine tendenzielle, leichte, aber signifikante Absenkung des Aggregationsniveaus unter kontinuierlicher entdeckt werden. Es gab allerdings auch eine Reihe von Patienten mit ansteigendem Aggregationsniveau. Anscheinend besteht zu Beginn ein tendenziell höheres Aggregationsniveau als im weiteren Verlauf. Mit der Tendenz zu einem rückläufigen Aggregationsniveau konnte das Ergebnis einer Studie aus dem Jahr 2011 bestätigt werden (219). Damit ist zu diskutieren, ob daraus geschlossen werden kann, dass mit der Clopidogrel-Gabe eventuell schon lange vor

Stentimplantation begonnen werden sollte, beispielsweise bei Risikopatienten ab einem bestimmten Alter, Symptomen oder zumindest unmittelbar nach Indikationsstellung zu einer elektiven Koronarangiographie, auch wenn diese erst in einigen Tagen oder Wochen angesetzt ist. Die Indikation einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Risikopatienten mit stabiler KHK ohne bisherige Implantation eines Stents wurde in der CHARISMA-Studie getestet. Eine Risikokonstellation war dabei sowohl über ein vergangenes kardiovaskuläres Ereignis als auch über das Vorhandensein von Risikofaktoren ohne bisherige Manifestation definiert. Dabei konnte zwar der primäre Endpunkt unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung gesenkt werden, jedoch blieb dieser Vorteil auf die Subgruppe derer beschränkt, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlebt hatten. Allerdings war die Beobachtung auf einen Zeitraum von 28 Monaten begrenzt. Möglicherweise zahlt sich eine rechtzeitige Gabe einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung erst nach einem länger zu definierenden Zeitabschnitt aus (Kapitel 1.3.3.2.3).

Als weiterer Schritt wurde untersucht, ob die beobachteten Tendenzen ausreichen, um die Einordnung des Patienten in Responder und Non-Responder zu ändern. Hier zeigte sich, dass der überwiegende Teil der Patienten, die sich bei der ersten Messung in der oberen Tertile der Messungen befanden, auch im zweiten Teil in diesem Non-Responder-Bereich vorzufinden war. Dies bestätigte das Ergebnis einer Untersuchung aus dem Jahr 2012 zur Stabilität des Aggregationsniveaus (220). Das bedeutet für die Einordnung eines Patienten in Non-Responder oder Responder, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit die einmal erfolgte Einordnung auch zu späteren Zeitpunkten ihre Gültigkeit behält, eine erneute Aggregationsmessung also nicht erforderlich ist.

Als Nächstes wurde untersucht, ob und welche Faktoren Einfluss auf die Schwankungen des Aggregationsniveaus haben. Dabei zeigte sich in der multivariaten Analyse nur eine sehr schwache Korrelation der Gesamtheit der untersuchten Faktoren mit der Differenz der Messwerte. Die Gesamtheit der untersuchten Merkmale hatte eine geringe, positive Korrelation mit der Differenz der Aggregationswerte mit knapper Verfehlung des konventionellen Signifikanzniveaus, wobei eine positive Differenz als eine Zunahme des zweiten Ag-

gregationswertes im Vergleich zum ersten Aggregationswert definiert wurde. In der Einzelfaktoranalyse zeigte diesbezüglich vor allem der Nikotinkonsum einen leichten positiven Einfluss auf die Differenz, während für Diabetes mellitus eine leichte, aber signifikante negative Korrelation nachgewiesen wurde. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass das Aggregationsniveau zum Zeitpunkt der ersten Messung von diesen Variablen beeinflusst wird und sich im Laufe der Zeit dieser Einfluss abschwächt. Das würde bedeuten, dass unter Diabetes mellitus das Aggregationsniveau zunächst durch Clopidogrel nicht in dem Ausmaß gesenkt wird wie ohne dessen Einfluss. Auf der anderen Seite hätte Nikotin zu Beginn einen positiven Effekt auf die Senkung des anfänglichen Aggregationsniveaus. Der Abstand zwischen den Messungen hatte keinen Einfluss auf die Differenz der Messwerte.

Bei der Untersuchung der Subgruppe der Patienten mit akutem Koronarsyndrom bestätigte die multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Differenz der Messwerte den Einfluss des Diabetes mellitus. Außerdem zeigte sich, dass der Abstand der Messungen Einfluss auf die Differenz der Messwerte hat, und zwar in dem Sinne, dass mit zunehmendem Zeitabstand des Messwertpaares die Tendenz zur Abnahme des Aggregationsniveaus besteht. Möglicherweise lässt sich dieser Effekt durch ein erhöhtes Ausgangs-Aggregationsniveau infolge einer Verminderung der Clopidogrel-Wirkung unter dem Einfluss des ACS, die noch in die Zeitspanne der zweiten Messungen hineinreicht, erklären, was auch schon in einer anderen Studie nachgewiesen werden konnte (221). Das würde bedeuten, dass erst mit zunehmendem Abstand dieser Einfluss des ACS auf das Aggregationsniveau abnimmt. Der Einfluss des akuten Koronarsyndroms wurde bei der Untersuchung der Einflussfaktoren auf das anfängliche Aggregationsniveau bestätigt. Der Einfluss solcher passageren Phänomene wie die akute myokardiale Ischämie ist schon seit längerem Gegenstand der Diskussion und ließ sich in verschiedenen Studien bestätigen (Kapitel 1.4.4.2).

Zu den passageren Einflussfaktoren kann auch die Linksherzinsuffizienz gerechnet werden. Vom PREDICT-Score-System und anderen Studien ist bekannt, dass die Herzinsuffizienz einen Einfluss auf die Clopidogrel-Wirkung hat. Unter der Vorstellung, dass das Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit einem er-

höhten ersten Aggregationswert einhergeht, könnte eine tendenziell negative Differenz der Messwerte unter Herzinsuffizienz bestehen. Im Umkehrschluss könnte bei Patienten mit negativen Messwertdifferenzen der Grad der Linksherzinsuffizienz tendenziell höher sein als bei Patienten mit positiven Messwertdifferenzen. Der deshalb durchgeführte Mann-Whitney-U-Test ergab jedoch keine Tendenz zu höheren Herzinsuffizienzgraden bei Patienten mit negativer Messwertdifferenz.

In einem weiteren Schritt wurden die obigen Faktoren und weitere andere Faktoren auf ihren Einfluss auf das zuerst gemessene Aggregationsniveau untersucht. Dabei zeigten sich wiederum für Diabetes mellitus, aber auch für einen erhöhten BMI, das weibliche Geschlecht und das Vorliegen einer Linksherzinsuffizienz signifikante Unterschiede im Sinne eines erhöhten Aggregationsniveaus in der ersten oder einzigen Messung im Vergleich zu den Personen, die das jeweilige Merkmal nicht trugen.

Keinen signifikanten Effekt im Sinne einer Verschlechterung der Clopidogrel-Wirkung hatten hier die Merkmale Nikotin, arterielle Hypertonie und Hyperlipoproteinämie. In anderen Studien konnten auch bezüglich dieser Merkmale teilweise Korrelationen zum Ansprechen auf Clopidogrel hergestellt werden. Unterschiede können teilweise durch die unterschiedlich definierten Merkmale erklärt werden. So wurde in der PREDICT-Studie ein Cut-off-Kreatinin-Wert zur Definition der Niereninsuffizienz von 1,5 mg/dl gewählt, in einer 2012 publizierten Studie zeigte sich eine signifikante Auswirkung aber erst bei einem Niereninsuffizienzstadium V.

Interessant zu beobachten war die Tatsache, dass Maximal- und Spätwerte der Messungen trotz der zuvor gezeigten hervorragenden Korrelation vereinzelt in ihren Ergebnissen abwichen. Das zeigte sich in dieser Studie an den Merkmalen Alter über 65 Jahre und Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms, bei denen jeweils die Spätwerte signifikante Ergebnisse hervorbrachten, die Maximalwerte aber nicht.

Um auszuschließen, dass ein eventuell zu kurzer Abstand zwischen Clopidogrel-Aufdosierung und erster Messung Einfluss auf das Aggregationsni-

veau zum Zeitpunkt der ersten Messung hat, wurde die Korrelation zwischen Zeitabstand und Aggregationsniveau untersucht. Dabei zeigte sich annähernd eine Null-Korrelation als Zeichen dafür, dass der zeitliche Abstand, der mindestens 8 Stunden betrug, keinen Einfluss auf das Aggregationsniveau brachte. Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass sich der maximale Clopidogrel-Effekt je nach Aufsättigungsdosis nach 2 bis 4 Stunden bei 600 mg oder nach spätestens 8 Stunden bei 300 mg Aufsättigungsdosis einstellt (Kapitel 1.3.3.2.1).

Schließlich wurde berechnet, ob die vier stärksten ermittelten Einflussfaktoren BMI über 25 kg/m², weibliches Geschlecht, Vorhandensein einer Linksherzinsuffizienz und Vorhandensein eines Diabetes mellitus zusammengenommen einen ausreichenden prädiktiven Wert für die Erkennung eines Non-Responers besitzen. Diesbezüglich wurde belegt, dass das gleichzeitige Vorhandensein dieser Merkmale einen Non-Responder nicht zuverlässig genug voraussagen kann. So wurde ein positiv prädiktiver Wert von lediglich 53,2% und ein negativ prädiktiver Wert von 64,1% ermittelt. Damit eignet sich die Prüfung dieser Variablen allenfalls zur groben Einschätzung, nicht jedoch als Screening-Methode, da jeder dritte Non-Responder nicht erkannt werden würde. Die Prävalenz der Non-Responder betrug in dieser Studie rund 42%. Im Vergleich zu anderen Studien liegt dieser Wert eher im oberen Bereich.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen dieser Studie gefolgert werden, dass für das Aggregationsniveau offensichtlich permanente Einflussfaktoren eine wichtige Rolle spielen und das intraindividuelle Aggregationsniveau weitgehend konstant halten. Der Einfluss temporärer Faktoren konnte ebenfalls nachgewiesen werden, jedoch scheinen diese Einflüsse zu schwach und in ihrer Gesamtheit zu komplex und multidirektional zu sein, um den Responderstatus eines Patienten mit seinen konstitutionellen Voraussetzungen grundlegend zu verändern. Einflussfaktoren, die die Variabilität der Messwerte beeinflussen, lassen sich zu einem großen Teil durch ihren Einfluss auf das initiale Aggregationsniveau erklären, welcher wiederum durch temporäre Faktoren wie das akute Koronarsyndrom (oder auch die Koronarintervention) verstärkt wird.

4.1.2 Identifizierung von Non-Respondern

Es steht derzeit zur Diskussion, bei welchen Patienten und bei welchem Anlass eine Aggregationsmessung durchgeführt werden sollte, um Non-Responder zu identifizieren. Aus der hier gewonnenen Datenlage kann geschlossen werden, dass auf eine wiederholte Aggregationsmessung beim selben Patienten verzichtet werden kann, da bereits aus einer Aggregationsmessung eine sichere Eingruppierung des Patienten in Responder oder Non-Responder gemacht werden kann und eine intraindividuelle Variabilität nicht besteht. Nach der vorliegenden Datenlage ist es aber auch nicht notwendig, jeden Patienten bezüglich einer Clopidogrel-Resistenz einmalig zu untersuchen, sondern es ist sinnvoller, selektive Aggregationsbestimmungen durchzuführen.

In Anbetracht der hier nachgewiesenen signifikanten Abhängigkeit von BMI, Diabetes mellitus, Linksherzinsuffizienz und weiblichem Geschlecht ist die Wahrscheinlichkeit eines erhöhten Aggregationsniveaus größer, falls einer oder mehrere dieser Risikofaktoren vorliegen. In dieser Studie wurde dargestellt, dass die Methode der einfachen kumulativen Risikofaktorengruppierung aufgrund des insgesamt schwachen Einflusses der untersuchten Faktoren nicht ausreichend ist, um Patienten mit erhöhtem Aggregationsniveau sicher zu erfassen. Hier könnte das PREDICT-Score-System, das durch Gewichtung der Faktoren eine höhere Genauigkeit erzielt, die Entscheidung erleichtern, ob bei einem Patienten vor Koronarintervention das Aggregationsniveau bestimmt werden soll (200). Andere Score-Systeme zielen darauf ab, auch permanente Einflüsse wie den genetischen Status in die Kriterien aufzunehmen, was die Genauigkeit der Methode erhöht, jedoch die Anwendbarkeit deutlich schmälert.

Bei Patienten mit nachgewiesener Stentthrombose unter Clopidogrel-Therapie ist bereits klinisch bewiesen, dass Clopidogrel seinen Zweck zur Vermeidung einer Stentthrombose nicht erfüllt hat, so dass auf eine Aggregationsmessung verzichtet werden könnte, es sei denn, man vermutet eine andere Ursache, wie zum Beispiel eine fehlende Compliance des Patienten. In der klinischen Praxis wird nach Eintreten eines thrombotischen Ereignisses häufig eine Aggregati-

onsbestimmung durchgeführt, um dann zu entscheiden, ob eine Therapieänderung sinnvoll ist.

Schließlich muss die Frage der Aggregationsbestimmung auch davon abhängig gemacht werden, ob sinnvolle Alternativen zur Thrombozytenhemmung bei Nachweis einer Clopidogrel-Resistenz vorliegen. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko ist zum Beispiel eine Dosisanpassung oder ein Umstieg auf einen potenteren Aggregationshemmer unter Umständen nicht sinnvoll. In solchen Fällen sollte überlegt werden, das Stentthromboserisiko dadurch zu mindern, dass beispielsweise Bare-Metal-Stents eingesetzt werden oder auf eine Stentimplantation vollständig verzichtet wird und stattdessen ein konservativer Behandlungsweg eingeschlagen oder zur Bypass-Operation geraten wird. Typisches Beispiel sind Patienten mit notwendiger Antikoagulation und Triple-Therapie im Falle einer Stentimplantation und Patienten nach durchgemachter intrazerebraler Blutung.

4.1.3 Beeinflussbarkeit der residuellen Aggregation

Grundsätzlich ergeben sich aus einer nachgewiesenen verminderten Clopidogrel-Beantwortung drei Möglichkeiten zur Korrektur: Erhöhung der Clopidogrel-Dosis, Umstieg auf andere Medikamente oder aber die Modifikation der Begleitumstände, die die Clopidogrel-Wirkung vermindern. Einzelheiten zur bisherigen Studienlage sind in Kapitel 1.4.5 beschrieben.

Es konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass eine Reihe von Einflussfaktoren das Aggregationsniveau beeinflusst. Unklar ist jedoch, ob eine Änderung dieser Faktoren auch eine Änderung der Clopidogrel-Wirkung zur Folge hätte, oder ob das intraindividuelle Aggregationsniveau eher durch nicht-temporäre Faktoren konstant gehalten wird. Die hier nachgewiesenen Einflussfaktoren können auf unterschiedliche Weise in der Therapieplanung berücksichtigt werden.

Der Einfluss des BMI auf interindividueller Ebene wurde in verschiedenen Studien beschrieben. Es sollten Studien durchgeführt werden, die zeigen, ob sich eine Reduktion des BMI tatsächlich auf das Aggregationsniveau auswirkt.

Bezüglich des Diabetes mellitus wurden in dieser Studie die deutlichsten Ergebnisse erzielt. Auf der einen Seite hebt ein vorhandener Diabetes mellitus das Aggregationsniveau, auf der anderen Seite trägt er zu einer signifikanten intraindividuellen negativen Differenz bei zwei durchgeführten Messungen bei. Wir folgerten, dass vor allem das anfängliche Aggregationsniveau zuungunsten einer ausreichenden Clopidogrel-Wirkung beeinflusst wird. Möglicherweise setzt der Clopidogrel-Metabolismus zu Beginn langsamer ein, oder er wird durch andere Ko-Faktoren, die mit dem Akutereignis zusammenhängen, wie das akute Koronarsyndrom oder die Intervention selbst, beeinflusst. Nicht untersucht wurde hier, ob die Tatsache, an Diabetes mellitus erkrankt zu sein, oder etwa die Qualität der therapeutischen Einstellung des Diabetes mellitus den eigentlichen Einfluss ausübt. Im zweiten Fall müssten weitere Einflussfaktoren wie Hba1c oder das Vorliegen einer hyperglykämischen oder hypoglykämischen Entgleisung in die Untersuchung aufgenommen werden.

Der Grad der Linksherzinsuffizienz konnte ebenfalls als Einflussfaktor des Aggregationsniveaus identifiziert werden. Unklar ist, ob der Dekompensationszustand beziehungsweise die Überwässerung die Grundlage dieses Zusammenhangs ist. Möglicherweise könnte sich eine solche Hyperhydratation auf die Leberfunktion und den Clopidogrel-Metabolismus auswirken. In weiteren Studien könnten mit der Herzinsuffizienz zusammenhängende Parameter wie BMP, LV-Diameter oder auch Vena-cava-Zustand und Vorhandensein von peripheren Ödemen, NYHA-Grad (Kapitel 8.4) oder die Killip-Klassifikation (Kapitel 8.5) als Parameter untersucht werden. Ob der Ansatzpunkt einer optimalen medikamentösen Steuerung der Herzinsuffizienz eine Besserung des Ansprechens auf Clopidogrel bewirkt, muss ebenfalls in weiteren Studien eruiert werden. Diesbezüglich sollten zu mehreren Messungen Parameter bestimmt werden, die Rückschlüsse auf den Grad der Dekompensation zum Zeitpunkt der Messung zulassen.

Als einziger konstanter und nicht beeinflussbarer Parameter zeigte auch das Geschlecht einen Einfluss auf das Aggregationsniveau unter Clopidogrel. Ob und in welcher Weise hormonelle Faktoren hier eine Rolle spielen, ist nicht geklärt. Die Rolle des Geschlechts im Ansprechen auf Clopidogrel ist bislang wenig er-

forscht. Weitere Untersuchungen könnten darauf abzielen, ob der Einfluss vor und nach der Menopause unterschiedlich stark vorhanden ist. Da dieser Einflussfaktor nicht modifizierbar ist, erscheint es umso wichtiger, gerade Frauen kritisch hinsichtlich ihres Potentials für eine Clopidogrel-Resistenz zu untersuchen. Dazu könnten andere Faktoren zusätzlich herangezogen werden.

Es gibt bereits eine große Zahl an Studien, die den Effekt einer anhand einer Thrombozytenfunktionsanalyse angepassten antithrombozytären Therapie untersucht haben. Ein eindeutiger Vorteil konnte noch nicht gefunden werden, sei es wegen einer zu geringen Patientenzahl, einer zu geringen Ereignisrate oder eines fehlenden Effekts der Therapiemodifikation (Kapitel 1.4.5). Möglicherweise liegt der fehlende Erfolg aber auch darin begründet, dass es sich bei der Clopidogrel-Resistenz um einen eher nicht modifizierbaren, individuellen Risikofaktor handelt.

Die aktuellen Empfehlungen zur Evaluation einer Clopidogrel-Resistenz sind sehr zurückhaltend. Die ESC-Leitlinien empfehlen eine solche Evaluation nicht (222). Nach der ACCF/AHA können Plättchenfunktionstests bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Nicht-ST-Hebungs-Infarkt erwogen werden, wenn das Ergebnis eine Konsequenz für die Therapie hätte (223). Bei elektiver Intervention von Hochrisikopatienten sollen genetische Tests zur Identifizierung einer Clopidogrel-Resistenz in Erwägung gezogen werden. ACCF/AHA gehen dabei auch auf die Therapiealternativen ein und schlagen als mögliche Therapieempfehlung bei festgestellter Clopidogrel-Resistenz Prasugrel oder Ticagrelor vor (123). In einem aktuellen Konsensuspapier wird auch die Beachtung des Blutungsrisikos unter einer Clopidogrel-Therapie betont und die Etablierung eines therapeutischen Fensters für ADP-Antagonisten als zukünftiges Feld der klinischen Forschung angeregt (224).

4.2 Studienbeschränkung

4.2.1 Messmethode

Zur Bestimmung des Aggregationsniveaus wurde die Lichttransmissionsaggregometrie gewählt. Sie ist die derzeit am meisten verwendete Methode (16).

Dies schließt aber nicht aus, dass andere Verfahren zu anderen Ergebnissen geführt hätten. Es zeigt sich nämlich eine deutliche Variabilität in den durch verschiedene Methoden definierten Aggregationsniveaus. Auch innerhalb dieser Methode offenbart sich eine Variabilität. Ursächlich hierfür sind unter anderem die unterschiedlichen Konzentrationen des Agonisten. In unserer Studie wurden 20 µg ADP als Agonist eingesetzt. Es gibt jedoch auch Studien mit 5 µg ADP. Des Weiteren werden in verschiedenen Studien andere Agonisten wie Epinephrin und Kollagen benutzt. In dieser Studie zeigten sich auch vereinzelt unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Spät- und Maximalwertes, wenngleich eine sehr gute Korrelation der beiden Werte nachgewiesen wurde. In der präanalytischen Phase können Fehler entstehen. Durch Scherkräfte bei der Entnahme der Blutprobe kann es zu einer Voraktivierung der Thrombozyten kommen, deshalb müssen relativ große Kanülen zur Blutentnahme verwendet werden. Außerdem kann es durch Kälteeinfluss zu einer Voraktivierung kommen. Die Probe muss innerhalb von 3,5 Stunden getestet werden, da ansonsten die Thrombozytenaktivierbarkeit in vitro mit der Zeit sinkt. Die Einhaltung dieser Zeitvorgaben ist durch die im Vergleich zu Point-of-Care-Methoden aufwendige Prozedur erschwert.

4.2.2 Zeitlicher Verlauf des Aggregationsniveaus

In dieser Studie wurde nur eine zusätzliche Messung zu der anfänglichen Bestimmung des Aggregationsniveaus durchgeführt. Unklar bleibt die genaue intraindividuelle Verlaufskurve zwischen den beiden Messungen. Hierzu müssten mehrere, serielle Aggregationsbestimmungen in fest definierten zeitlichen Abständen durchgeführt werden.

4.2.3 Definition „Clopidogrel-Resistenz“

Es gibt eine große Bandbreite an Variationen, wie derzeit die Clopidogrel-Resistenz definiert wird. Die Definitionen sind teilweise von der verwendeten Messmethode abhängig. Zudem variieren Begrifflichkeiten zwischen „Clopidogrel-Resistenz“ und „Verminderter Beantwortung der Clopidogrel-Wirkung“ (Hypo-Responsiveness, Low-Responsiveness). Schließlich werden die Grenzwerte derzeit noch uneinheitlich definiert. In Studien, in denen wie hier die

Lichttransmissionsaggregometrie verwendet wurde, wurde eine Änderung des Aggregationsniveaus von maximal 10% als Clopidogrel-Resistenz bezeichnet. Dabei wurde ADP als Agonist verwendet. Eine solche Definition setzt voraus, dass das Aggregationsniveau vor Clopidogrel-Gabe bekannt ist. Mit dem Begriff „Hohe Plättchenreaktivität unter Clopidogrel-Einfluss (HPR; high-on-treatment platelet reactivity)“ wird das erhöhte Aggregationsniveau unter Clopidogrel ohne Kenntnis des Vorwertes definiert. Die Ursachen der HPR sind mannigfaltig und nicht nur von einem reduzierten Clopidogrel-Effekt auf die Thrombozyten abhängig, sondern auch von der Compliance des Patienten zur Medikamenteneinnahme, von Einflüssen auf die Resorption, den Metabolismus und die Wirkung von Clopidogrel und schließlich auch von der Thrombozytenaktivierung anderer Effektoren.

Zur Differenzierung der Clopidogrel-Wirksamkeit von anderen Faktoren auf die Plättchenaggregation wurden mittlerweile P2Y₁₂-spezifische Tests wie die durchflusszytometrische Bestimmung des Phosphorylierungsgrades des Vasodilator-stimulierten Phosphoproteins (VASP) entwickelt (147). Aber auch hierbei erfordert eine exakte Wirkungsbestimmung des Clopidogrels genau genommen einen Vorher-Nachher-Vergleich.

In dieser Arbeit wurde folgende Definition verwendet: Eine Clopidogrel-Resistenz liegt vor, wenn sich der Patient bezüglich der residuellen Thrombozytenaggregation in der dritten Tertile befindet. Aufgrund der unterschiedlichen Definition sind auch die Angaben zur Prävalenz der Clopidogrel-Resistenz, die von 16% bis 50% reichen, sehr unterschiedlich (225). In dieser Studie wurde eine Prävalenz von 41,8% ermittelt.

4.2.4 Komplexe Arzneimittelinteraktionen

Nicht berücksichtigt wurde die Tatsache, dass die Clopidogrel-Resistenz ein multifaktorielles Phänomen ist, bei dem weitaus mehr Faktoren eine Rolle spielen, als hier untersucht wurden. Es wurde beispielsweise nicht untersucht, ob andere Medikamente in Interaktion mit Clopidogrel die Thrombozytenaggregationshemmung beeinflusst haben. Aufgrund der teilweise umfangreichen Medikation der Patienten mit Koronarer Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz ist

eine Berücksichtigung aller Einflüsse anderer Medikamente und ihrer Interaktionen auf die Clopidogrel-Wirkung kompliziert und schwierig zu bewerkstelligen. Immer mehr Wirkstoffe drängen auf den Markt und die Zahl der Interaktionen wird immer schwerer durchschaubar.

4.3 Aussichten

Die klinische Relevanz einer Clopidogrel-Resistenz ist bewiesen. Es gibt mittlerweile zuverlässige Methoden, um das Aggregationsniveau zu bestimmen. Offen ist derzeit die Frage, wann solche Aggregationsmessungen durchgeführt werden sollen. Die Standardisierung der Messmethoden mit Definition einheitlicher Grenzwerte stellt eine weitere zukünftige Herausforderung dar. Durch Point-of-Care-Methoden drängen derzeit immer einfacher zu bedienende Geräte auf den Markt. Es ist zu wünschen, dass mit der Vereinheitlichung und Vereinfachung der Methoden auch die allgemein anerkannte Indikationsschwelle sinkt und dadurch weitere wertvolle Erfahrungen gemacht werden können, sowohl im Hinblick auf den Umgang mit Non-Respondern im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms oder vor einer elektiven Koronarintervention, als auch in Bezug auf Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. Im Rahmen eines solchen breiteren Einsatzes könnte rascher verstanden werden, wie die multiplen Einflüsse, die zur verminderten Clopidogrel-Wirkung beitragen, zu bewerten sind und welche Möglichkeiten es gibt, adäquat auf das Vorliegen eines Non-Responder-Status zu reagieren. Durch die Definition eines „therapeutischen Fensters“ für Thrombozytenaggregationshemmer könnte nicht nur die Effektivität der Thrombozytenhemmung gesteigert werden, sondern auch das Risiko für Blutungen minimiert werden.

Bei den derzeitigen Tendenzen zur „kontrollfreien Medikation“, wie sie bei den neuen oralen Antikoagulanzen in Erscheinung treten, wäre dies eine erste Kehrtwende zurück zu einer kontrollierten, dosierten und individualisierten klinischen Anwendung von Medikamenten.

5 Zusammenfassung

Die kombinierte antithrombozytäre Therapie mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure ist die Standardtherapie nach elektiver Koronarintervention mit Stentimplantation zur Vermeidung von Stentthrombosen. Jedoch ist bekannt, dass ein beträchtlicher Anteil der Patienten nicht adäquat auf diese Behandlung anspricht und eine große interindividuelle Variabilität des Thrombozytenaggregationsniveaus unter dualer Plättchenhemmung vorliegt. Wenig ist bislang über die intraindividuelle Variabilität der Aggregationswerte bekannt. Ziel dieser Dissertation waren die Untersuchung der intraindividuellen Variabilität der Aggregationswerte und ihrer Einflussfaktoren sowie der Vergleich mit den Einflussfaktoren auf das initiale Aggregationsniveau.

Anhand von 255 Patienten, bei denen mindestens zwei Aggregationsmessungen im zeitlichen Abstand von im Durchschnitt 80 Tagen unter kontinuierlicher Clopidogrel-Therapie durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass eine signifikante positive Korrelation zwischen erstem und zweitem Messwert besteht. Des Weiteren wurde dargestellt, dass bei einem Großteil der Patienten, die in der ersten Messung eine hohe Aggregation im Sinne einer Clopidogrel-Resistenz aufwiesen, auch in der zweiten Messung deutlich erhöhte Aggregationswerte vorlagen. Zwischen erster und zweiter Messung zeigte sich eine Tendenz zu einem leicht rückläufigen Aggregationsniveau, wobei das Vorliegen eines Diabetes mellitus auf diese Tendenz eine signifikante Auswirkung hatte. In der Subgruppe der Patienten mit akutem Koronarsyndrom konnte zudem eine Korrelation der intraindividuellen Messwertdifferenz mit dem zeitlichen Abstand der Messungen gefunden werden.

In einem zweiten Schritt wurde in einem Kollektiv von 1376 Patienten untersucht, welche Faktoren für den zuerst gemessenen Aggregationswert, der mindestens 8 Stunden nach Clopidogrel-Aufsättigung erhoben wurde, von Bedeutung sind. Zunächst konnte gezeigt werden, dass die Zeitspanne zwischen Clopidogrel-Aufsättigung und Messung keinen Einfluss auf die ermittelte Aggregationsstärke hatte. Der Aggregationswert war unter dem Einfluss folgender Faktoren signifikant erhöht: Übergewicht, weibliches Geschlecht, Alter über 65 Jahre, Diabetes mellitus, Linksherzinsuffizienz sowie Vorliegen eines akuten

Koronarsyndroms zum Zeitpunkt der ersten Messung. Die intraindividuelle Konstanz der Messwerte einerseits und der Nachweis äußerer Einflussfaktoren andererseits bestätigen die bisherige Annahme, dass sowohl konstante Einflussfaktoren wie genetischer Polymorphismus und Geschlecht als auch vorübergehende und therapierbare Einflussfaktoren wie akutes Koronarsyndrom und Linksherzinsuffizienz das Aggregationsniveau beeinflussen können.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Koronarangiographisches Bild einer Stentthrombose.....	21
Abbildung 2: Mechanismen der Plättchenaktivierung.....	26
Abbildung 3: Der Fibrinogenrezeptor GPIIb/IIIa.....	29
Abbildung 4: Der Rezeptor GPIb/V/IX	30
Abbildung 5: Der P2Y-Rezeptor mit seinen Anteilen P2Y ₁₂ und P2Y ₁	32
Abbildung 6: Wirkprinzip der Acetylsalicylsäure	33
Abbildung 7: Die Cyclooxygenase im Arachidonsäure-Stoffwechsel.....	34
Abbildung 8: Strukturformel von Ticlopidin	38
Abbildung 9: Bioaktivierung Clopidogrel.....	39
Abbildung 10: Bioaktivierung Prasugrel.....	44
Abbildung 11: Strukturformel von Ticagrelor	46
Abbildung 12: Strukturformel von Cangrelor und zum Vergleich ATP	48
Abbildung 13: Prinzip der Lichttransmissionsaggregometrie	62
Abbildung 14: Aggregationskurven.....	64
Abbildung 15: Korrelation zwischen erstem und zweitem Maximalwert	67
Abbildung 16: Korrelation zwischen erstem und zweitem Spätwert	68
Abbildung 17: Vergleich der Maximalwerte zu beiden Zeitpunkten	69
Abbildung 18: Vergleich der Spätwerte zu beiden Zeitpunkten	70
Abbildung 19: Tertilen der Aggregationswerte (maximale Aggregation).....	71
Abbildung 20: Prozentuale Aufteilung der Patienten der 3. Tertile	72
Abbildung 21: Einflussfaktoren auf die Messdifferenz	73
Abbildung 22: Überprüfung auf Normalverteilung der Residuen	76
Abbildung 23: Einflussfaktoren auf die Messdifferenz bei ACS	77
Abbildung 24: Korrelation zwischen Zeitspanne und Maximalwert.....	83
Abbildung 25: Anteil der Patienten aus der Risikogruppe an Non-Respondern	84

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und ihre Agonisten	25
Tabelle 2: Die häufigsten Rezeptoren auf der Membranoberfläche	28
Tabelle 3: Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs.....	61
Tabelle 4: Untersuchung der einzelnen Prädiktoren der Regression	75
Tabelle 5: Relative Einflussstärke der Prädiktoren in der Subgruppe ACS	78
Tabelle 6: T-Test für unabhängige Stichproben, Maximalwert	79
Tabelle 7: T-Test für unabhängige Stichproben, Spätwert	79
Tabelle 8: Signifikanzen der T-Tests für unabhängige Stichproben	80
Tabelle 9: Die Einflussfaktoren auf das initiale Aggregationsniveau	82
Tabelle 10: Empfehlungsklassen.....	101
Tabelle 11: Evidenzlevel	101
Tabelle 12: Klassifizierung der linksventrikulären systolischen Funktion.....	101
Tabelle 13: BMI-Klassifikation nach WHO (2008)	101
Tabelle 14: NYHA-Klassifikation.....	102
Tabelle 15: Killip-Klassifikation	102
Tabelle 16: CSS-Klassifikation	102
Tabelle 17: Stenosenmorphologie nach AHA/ACC	103

8 Anhang

8.1 Leitlinien-Terminologie nach ACC/AHA/ESC

Tabelle 10: Empfehlungsklassen

Empfehlungsklasse	Definition
Klasse I	Empfohlen
Klasse IIa	Sachlage spricht eher für Nutzen und Wirksamkeit
Klasse IIb	Eher nicht empfohlen
Klasse III	Nicht empfohlen, gegebenenfalls schädlich

Tabelle 11: Evidenzlevel

Evidenzlevel	Bedeutung
Level A	Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien
Level B	Daten aus einer randomisierten klinischen Studie
Level C	Daten aus Expertenmeinung, Fallstudien oder retrospektiven Studien

8.2 Qualitative Beurteilung der systolischen LV-Pumpfunktion

Tabelle 12: Klassifizierung der linksventrikulären systolischen Funktion

Die linksventrikuläre systolische Funktion errechnet sich aus den systolischen und diastolischen Ventrikelvolumina nach der Formel $(EDV - ESV) / EDV \times 100 = EF (\%)$. Die Ventrikelvolumina werden echokardiographisch nach der Scheibchensummationsmethode nach Simpson ermittelt.

Linksventrikuläre systolische Funktion	Ejektionsfraktion (in %)
Normal	Mindestens 55
Leichtgradige Einschränkung	Unter 55 bis 45
Mittelgradige Einschränkung	Unter 45 bis 30
Hochgradige Einschränkung	Unter 30

8.3 BMI-Klassifikation

Tabelle 13: BMI-Klassifikation nach WHO (2008)

Einstufung nach WHO	BMI (in kg/m^2)
Starkes Untergewicht	Unter 16
Mäßiges Untergewicht	16 bis 17
Leichtes Untergewicht	Über 17 bis 18,5
Normalgewicht	Über 18,5 bis 25
Übergewicht	Über 25 bis 30
Adipositas Grad I	Über 30 bis 35
Adipositas Grad II	Über 35 bis 40
Adipositas Grad III	Über 40

8.4 NYHA-Klassifikation

Tabelle 14: NYHA-Klassifikation

Zur Beurteilung der Stadien werden folgende Symptome verwendet: Dyspnoe, Nykturie, allgemeine Schwäche, Zyanose.

NYHA-Klasse	Definition
NYHA-Klasse I	Keine Symptome
NYHA Klasse II	Leichte Einschränkung; Symptome bei stärkerer Belastung
NYHA Klasse III	Starke Einschränkung der Belastbarkeit; Symptome bei leichter Belastung
NYHA-Klasse IV	Ruhebeschwerden

8.5 Killip-Klassifikation

Die Killip-Klassifikation wurde aus einer Auswertung von 250 Patienten auf einer kardiologischen Intensivstation entwickelt (226).

Tabelle 15: Killip-Klassifikation

RG: Rasselgeräusche; 3. HT: dritter Herzton; Venenstauung: Stauung zum Beispiel der Vena jugularis.

Killip-Klasse	Symptome
Killip-Klasse I	Keine Zeichen der Herzinsuffizienz
Killip-Klasse II	RG, 3. HT, Venenstauung
Killip-Klasse III	Lungenödem
Killip-Klasse IV	Kardiogener Schock

8.6 CSS-Klassifikation

Die CSS-Klassifikation wurde von der Canadian Cardiovascular Society zur Klassifizierung der Angina-pectoris-Symptomatik entwickelt.

Tabelle 16: CSS-Klassifikation

CSS-Grad	Symptome
Grad 0	Keine Symptome
Grad I	Symptome bei schwerer Belastung
Grad II	Symptome bei mittlerer Belastung
Grad III	Symptome bei leichter Belastung
Grad IV	Symptome in Ruhe

8.7 Stenosenmorphologie nach AHA/ACC

Tabelle 17: Stenosenmorphologie nach AHA/ACC

Die ursprüngliche Einteilung nach AHA/ACC wurde 1990 durch Ellis et al modifiziert. Dabei wurde die Läsion B unterteilt in B1 und B2 und eine mäßige Anguliertheit des Gefäßes als 45-59 Grad (nach AHA/ACC 45-89 Grad) definiert. Eine B2-Läsion ist definiert, wenn mehr als ein B-Merkmal vorhanden ist.

Läsion	A	B1/B2	C
Länge	<10mm	10-20mm	>20mm
Konzentrisch	Ja	Mäßig	
Gewunden	Leicht	mäßig	stark
Anguliert	Bis 45 Grad	45-59 (89) Grad	>59 (90) Grad
Kontur	Glatt	irregulär	
Verkalkt	Wenig	Mäßig bis stark	
Verschluss	Nein	Unter 3 Monate	Über 3 Monate
Hauptast betroffen	Nein	Ja	
Thromben	Nein	Ja	
Ostiale Stenose	Nein	Ja	
Bifurkation	Nein	Ja	
Venengraft mit bröckelnder Stenose	Nein	Nein	Ja

9 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (2011) Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, Reihe 4.
2. Statistisches Bundesamt (2012) Statistisches Jahrbuch.
3. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E and Busch M (2013) Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 56: 650-655.
4. Löwel H (2006) Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt: Robert Koch-Institut. Berlin.
5. Murray C and Lopez A (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. Global Burden of Disease Study. Lancet 349: 1498-1504.
6. Campeau L (1976) Letter. Grading of angina pectoris. Circulation 54: 522-523.
7. Lambrew CT, Ornato J, Barron H and Kiefe C (2000) Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. JAMA 283: 3223-3229.
8. Epstein F and Ross R (1999) Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. N Engl J Med 340: 115-126.
9. Sary H (2000) Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions. An update. Arterioscler Thromb Vasc Biol 20: 1177–1178.
10. Gawaz M, Langer H and May A (2005) Platelets in inflammation and atherogenesis. J Clin Invest 115: 3378-3384.
11. Jurk K and Kehrel B (2010) Pathophysiologie und Biochemie der Thrombozyten. Internist (Berl) 51: 1086-1094.
12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J and Lisheng L (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study). Case-control study. Lancet 364: 937-952.
13. Kannel W, McGee D and Gordon T (1976) A general cardiovascular risk profile. The Framingham Study. Am J Cardiol 38: 46-51.
14. D'Agostino R, SR, Grundy S, Sullivan L and Wilson P (2001) Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores. Results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 286: 180-187.
15. Assmann G, Cullen P and Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation 105: 310-315.

16. Libby P (2012) Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32: 2045-2051.
17. Ladwig K, Marten-Mittag B and Baumert J (2005) Psychosoziale Belastungsfaktoren als Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung - Eine Bestandsaufnahme unter besonderer Berücksichtigung der KORA-Forschungsplattform. *Gesundheitswesen* 67: 86-93.
18. Shoenfeld Y (2005) Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation* 112: 3337-3347.
19. Lafont A (2003) Basic aspects of plaque vulnerability. *Heart* 89: 1262-1267.
20. Alber H, Suessenbacher A and Weidinger F (2005) Die Rolle der Inflammation in der Pathophysiologie akuter Koronarsyndrome. *WKW* 117: 445-455.
21. Amento E, Ehsani N, Palmer H and Libby P (1991) Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 11: 1223-1230.
22. Geng Y, Le Henderson, Levesque E, Muszynski M and Libby P (1997) Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 2200-2208.
23. Libby P and Theroux P (2005) Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111: 3481-3488.
24. Steffel J, Lüscher T and Tanner F (2006) Tissue factor in cardiovascular diseases. Molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation* 113: 722-731.
25. Ohara Y, Peterson T and Harrison D (1993) Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 91: 2546-2551.
26. Hölschermann H, Tillmanns H and Bode C (2006) Pathogenetische Mechanismen des akuten Koronarsyndroms. *Hämostaseologie* 26: 99-103.
27. Strick S, Seggewiss H, Ludwig M, Kamphues R, Fassbender D, Schmidt HK and Gleichmann U (1996) Langzeitverlauf nach akutem Myokardinfarkt infolge einer nicht arteriosklerotischen spontanen Koronararteriendissektion. *Z Kardiol* 85: 183-187.
28. Lorigeril M de, Salen P, Martin J, Monjaud I, Delaye J and Mamelle N (1999) Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99: 779-785.
29. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz M, Sorlí J, Martínez J and Martínez-

- González M (2013) Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368: 1279-1290.
30. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira J, Gersh B, Gitt A, Hulot J, Marx N, Opie L, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart D, van der Wall E. E., Vrints C, Zamorano J, Baumgartner H, Bax J, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli M, Ponikowski P, Sirnes P, Tamargo J, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys M, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey J, Hamilos M, Husted S, James S, Kervinen K, Kristensen S, Maggioni A, Pries A, Romeo F, Ryden L, Simoons M, Steg P, Timmis A and Yildirir A (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34: 2949-3003.
31. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013) Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Online verfügbar unter <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>.
32. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S and Omblus R (1992) Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 340: 1421-1425.
33. Antithrombotic Trialist's Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86.
34. Boden W, O'Rourke R, Teo K, Hartigan P, Maron D, Kostuk W, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris C, Chaitman B, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title L, Gau G, Blaustein A, Booth D, Bates E, Spertus J, Berman D, Mancini G and Weintraub W (2007) Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. COURAGE. *N Engl J Med* 356: 1503-1516.
35. Schömig A, Mehilli J, Waha A de, Seyfarth M, Pache J and Kastrati A (2008) A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 52: 894-904.
36. Stergiopoulos K (2012) Initial Coronary Stent Implantation With Medical Therapy vs Medical Therapy Alone for Stable Coronary Artery Disease Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 172: 312.
37. Bonzel T E (2008) Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clin Res Cardiol* 97: 513-547.

38. Serruys P, Morice M, Kappetein A, Colombo A, Holmes D, Mack M, Stähle E, Feldman T, van den Brand M, Bass E, van Dyck N, Leadley K, Dawkins K and Mohr F (2009) Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 360: 961-972.
39. Mohr F, Morice M, Kappetein A, Feldman T, Stähle E, Colombo A, Mack M, Holmes, JR, Morel M, van Dyck N, Houle V, Dawkins K and Serruys P (2013) Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease. 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 381: 629-638.
40. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann F and Schwaiger M (2000) Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 343: 385-391.
41. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neerve J, Pache J, Martinoff S, Neumann F, Nekolla S, Blasini R, Seyfarth M, Schwaiger M and Schömig A (2002) Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction. A randomised trial. *Lancet* 359: 920-925.
42. Keeley E, Boura J and Grines C (2003) Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361: 13-20.
43. Armstrong P, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh R, Carvalho A, Nanas J, Arntz H, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K and van de Werf F (2013) Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 368: 1379-1387.
44. Grüntzig A, Senning Å and Siegenthaler W (1979) Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 301: 61-68.
45. Serruys P, Foley D, Suttrop M, Rensing B, Suryapranata H, Materne P, van den Bos A, Benit E, Anzuini A, Rutsch W, Legrand V, Dawkins K, Cobaugh M, Bressers M, Backx B, Wijns W and Colombo A (2002) A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 39: 393-399.
46. Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, Welser N von and Neumann F (2000) A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. Intracoronary Stenting or

Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries. *Circulation* 102: 2593-2598.

47. Pfisterer M, Brunner-La R, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Nietlispach F, Leibundgut G, Bader F and Kaiser C (2009) Long-term benefit-risk balance of drug-eluting vs. bare-metal stents in daily practice. Does stent diameter matter? Three-year follow-up of BASKET. *Eur Heart J* 30: 16-24.
48. Nienaber C, Akin I, Schneider S, Senges J, Fetsch T, Tebbe U, Willich S, Stumpf J, Sabin G, Silber S, Richardt G and Kuck K (2009) Clinical Outcomes After Sirolimus-Eluting, Paclitaxel-Eluting, and Bare Metal Stents (from the First Phase of the Prospective Multicenter German DES.DE Registry). *Am J Cardiol* 104: 1362-1369.
49. Stone G, Moses J, Ellis S, Schofer J, Dawkins K, Morice M, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane A, Cutlip D, Fahy M, Pocock S, Mehran R and Leon M (2007) Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 356: 998-1008.
50. Bangalore S, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S and Feit F (2013) Outcomes With Various Drug-Eluting or Bare Metal Stents in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Mixed Treatment Comparison Analysis of Trial Level Data From 34 068 Patient-Years of Follow-up From Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv* 6: 378-390.
51. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabatè M, Kim H, Waha A de, Kedhi E, Smits P, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane A, Leon M and Stone G (2012) Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 379: 1393–1402.
52. Chen M, John J, Chew D, Lee D, Ellis S and Bhatt D (2006) Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 151: 1260-1264.
53. Walters D, Harding S, Walsh C, Wong P, Pomerantsev E and Jang I (2002) Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in- stent restenosis. *Am J Cardiol* 89: 491–494.
54. Ryan T, Faxon D, Gunnar R, Kennedy J, King S, Loop F, Peterson K, Reeves T, Williams D, Winters W, JR and et a (1988) Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 78: 486–502.
55. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H, Blasini R and Neumann F (1999) Prognostic value of the modified american college of Cardiology/ American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 100: 1285–1290.

56. Ellis S, Vandormael M, Cowley M, DiSciascio G, Deligonul U, Topol E and Bulle T (1990) Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 82: 1193–1202.
57. Mintz G, Popma J, Pichard A, Kent K, Satler L, Wong C, Hong M, Kovach J and Leon M (1996) Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 94: 35-43.
58. Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis. A perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801-809.
59. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner G, Antoni D, Kleber F, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R and Scheller B (2009) Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 119: 2986-2994.
60. Byrne R, Neumann F, Mehilli J, Piniack S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz K, Massberg S and Kastrati A (2013) Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3). A randomised, open-label trial. *Lancet* 381: 461–467.
61. Cutlip D, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen D, van Es G, Steg PG, Morel M, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff M and Serruys P (2007) Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation* 115: 2344-2351.
62. Wöhrle J (2007) Die Stentthrombose im Fokus von Drug-eluting Stents. *Herz* 32: 411-418.
63. D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, Castagno D, Lagerqvist B, de la Torre Hernandez JM, Berg J ten, Brodie B, Urban P, Lo Jensen, Sardi G, Waksman R, Lasala J, Schulz S, Stone G, Airoldi F, Colombo A, Lemesle G, Applegate R, Buonamici P, Kirtane A, Undas A, Sheiban I, Gaita F, Sangiorgi G, Modena M, Frati G and Biondi- Zoccai G (2013) Incidence and predictors of coronary stent thrombosis. Evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221.066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol* 167: 575–584.
64. Cutlip D, Baim D, Ho K, Popma J, Lansky A, Cohen D, Carrozza JP Jr, Chauhan M, Rodriguez O and Kuntz R (2001) Stent thrombosis in the modern era. A pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 103: 1967-1971.
65. Grines C, Bonow R, Casey D, Gardner T, Lockhart P, Moliterno D, O'Gara P and Whitlow P (2007) Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory

from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Dent Assoc* 138: 652-655.

66. Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellfeld L, Bonizzoni E, Carlino M, Gerckens U, Godino C, Melzi G, Michev I, Montorfano M, Sangiorgi G, Qasim A, Chieffo A, Briguori C and Grube E (2007) Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 116: 745-754.

67. Mehran R, Baber U, Steg P, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, Henry T, Kini A, Stuckey T, Cohen D, Berger P, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff M, Hermiller J, Shawl F, Gibson C, Chieffo A, Alu M, Moliterno D, Colombo A and Pocock S (2013) Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS). 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 382: 1714–1722.

68. López J (1994) The platelet glycoprotein Ib-IX complex. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 5: 97-119.

69. Nieswandt B, Brakebusch C, Bergmeier W, Schulte V, Bouvard D, Mokhtari-Nejad R, Lindhout T, Heemskerk J, Zirngibl H and Fässler R (2001) Glycoprotein VI but not alpha2beta1 integrin is essential for platelet interaction with collagen. *EMBO J* 20: 2120-2130.

70. Savage B, Almus-Jacobs F and Ruggeri Z (1998) Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* 94: 657-666.

71. Jurk K and Kehrel B (2010) Pathophysiologie und Biochemie der Thrombozyten. *Internist* 51: 1086-1094.

72. Offermanns S (2000) The role of heterotrimeric G proteins in platelet activation. *Biol Chem* 381: 389-396.

73. Jurk K and Kehrel BE (2009) Thrombozytensekretion. In: Pötzsch B, Madlener K (Hrsg.) *Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 67-62

74. Jurk K and Gawaz M (2009) Thrombozytenadhäsion und -aggregation. In: Pötzsch B, Madlener K (Hrsg.) *Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 62-65

75. Calvete J (1999) Platelet integrin GPIIb/IIIa. Structure-function correlations. An update and lessons from other integrins. *Proc Soc Exp Biol Med* 222: 29-38.

76. Wagner C, Mascelli M, Neblock D, Weisman H, Coller B and Jordan R (1996) Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood* 88: 907-914.

77. Cierniewski C, Byzova T, Papierak M, Haas T, Niewiarowska J, Zhang L, Cieslak M and Plow E (1999) Peptide ligands can bind to distinct sites in integrin α IIb β 3 and elicit different functional responses. *J Biol Chem* 274: 16923-16932.
78. Dame C, Gaedicke G and Schulze H (2006) Physiologie der Megakaryopoiese und des Thrombozyten. *Monatsschr Kinderheilkd* 154: 502-509.
79. Andrews R, Gardiner E, Shen Y and Berndt M (2004) Platelet interactions in thrombosis. *IUBMB life* 56: 13-18.
80. van Kolen K and Slegers H (2006) Integration of P2Y receptor-activated signal transduction pathways in G protein-dependent signalling networks. *Purinergic Signal* 2: 451-469.
81. Valera S, Hussy N, Evans R, Adami N, North R, Surprenant A and Buell G (1994) A new class of ligand-gated ion channel defined by P2x receptor for extracellular ATP. *Nature* 371: 516-519.
82. Valera S, Talabot F, Evans R, Gos A, Antonarakis S, Morris M and Buell G (1995) Characterization and chromosomal localization of a human P2X receptor from the urinary bladder. *Receptors Channels* 3: 283-289.
83. Gachet C (2006) Regulation of platelet functions by P2 receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 46: 277-300.
84. Geisler T and Gawaz M (2007) Variable response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Semin Thromb Hemost* 33: 196-202.
85. Jin J, Daniel J and Kunapuli S (1998) Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J Biol Chem* 273: 2030-2034.
86. Coughlin, SR (2005) Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost* 3: 1800-1814.
87. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 2: 349-360.
88. Achenbach S, Szardien S, Zeymer U, Gielen S and Hamm C (2012) Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Kardiologe* 6: 283-301.
89. Li C, Hirsh J, Xie C, Johnston M and Eikelboom J (2012) Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost* 10: 521-528.

90. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni M and Zanchetti A (2009) Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease. Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373: 1849-1860.
91. Savage M, Goldberg S, Bove A, Deutsch E, Vetrovec G, Macdonald R, Bass T, Margolis JR, Whitworth H and Taussig A (1995) Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 92: 3194-3200.
92. Patrono C, Collier B, Dalen J, FitzGerald G, Fuster V, Gent M, Hirsh J and Roth G (2001) Platelet-active drugs. The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 119: 39S-63S.
93. Collaboration A (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86.
94. Mehta SR, Tanguay J, Eikelboom J, Jolly S, Joyner C, Granger C, Faxon D, Rupprecht H, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg P, Bassand J, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani A, White H, Chrolavicius S, Gao P, Fox K and Yusuf S (2010) Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7). A randomised factorial trial. *CURRENT-OASIS 7. Lancet* 376: 1233-1243.
95. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli M, Pirllet C, Pomar J, Reifart N, Ribichini F, Schalij M, Sergeant P, Serruys P, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu B, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes P, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Segesser L von, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes M, Atalar E, Brutel de la Riviere, A., Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef S, Neumann F, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek J, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley D, Windecker S and Zembala M (2010) 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). *Eur Heart J* 31: 2501-2555.
96. Chan FK, Ching IY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AI, Wu IC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau IY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung II. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 26: 1169-44.

97. Gum P A, Kottke-Marchant K, Welsh P A, White J, Topol E J. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 961-965.
98. Schrör K and Hohlfeld T (2013) Pharmakologie von Antiplättchensubstanzen. In: Karsten Schrör (Hrsg.): Neue Plättchenfunktionshemmer in Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart, S 1-22
99. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann F, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger P and Schömig A (2004) A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 350: 232-238.
100. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Berger P and Schömig A (2004) Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 110: 3627-3635.
101. Cannon C, Weintraub W, Demopoulos L, Vicari R, Frey M, Lakkis N, Neumann F, Robertson D, DeLucca P, DiBattiste P, Gibson C and Braunwald E (2001) Comparison of Early Invasive and Conservative Strategies in Patients with Unstable Coronary Syndromes Treated with the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med* 344: 1879-1887.
102. Van 't Hof AW, Ernst N, Boer M de, Winter R de, Boersma E, Bunt T, Petronio S, Marcel G, Jap W, Hollak F, Hoorntje J, Suryapranata H, Dambrink J and Zijlstra F (2004) Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor. Results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 25: 837-846.
103. Tousek P, Rokyta R, Tesarova J, Pudil R, Belohlavek J, Stasek J, Rohac F and Widimsky P (2011) Routine upfront abciximab versus standard periprocedural therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock: The PRAGUE-7 Study. An open randomized multicentre study. *Acute Card Care* 13: 116-122.
104. Christians U, Jacobsen W and Floren L (1998) Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients. Are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther* 80: 1-34.
105. Leon M, Baim D, Popma J, Gordon P, Cutlip D, Ho K, Giambartolomei A, Diver D, Lasorda D, Williams D, Pocock S and Kuntz R (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 339: 1665-1671.
106. Bertrand M E, Rupprecht H J, Urban P, Gershlick A H (2000) Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary

stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 102 (6): 624-629.

107. Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchon M-C, Maffrand J-P, Berger Y and Herbert JM (1994) The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost* 72: 313-317.

108. Price M, Walder J, Baker B, Heiselman D, Jakubowski J, Logan DK, Winters K, Li W and Angiolillo D (2012) Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease. The recovery trial. *J Am Coll Cardiol* 59: 2338-2343.

109. CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 348: 1329-1339.

110. Steinhubl, SR, Berger P, Mann J, Fry E, DeLago A, Wilmer C and Topol E (2002) Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. CREDO. *JAMA* 288: 2411-2420.

111. Yusuf S, Zhao F, Mehta, SR, Chrolavicius S, Tognoni G and Fox K (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345: 494-502.

112. Mehta SR, Yusuf S, Peters R, Bertrand M, Lewis B, Natarajan M, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I and Fox K (2001) Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The PCI-CURE study. *Lancet* 358: 527-533.

113. Sabatine M, Cannon C, Gibson C, López-Sendón J, Montalescot G, Theroux P, Lewis B, Murphy S, McCabe C and Braunwald E (2005) Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-CLARITY study. *JAMA* 294: 1224-1232.

114. Sabatine M, Cannon C, Gibson C, López-Sendón J, Montalescot G, Theroux P, Claeys M, Cools F, Hill K, Am Skene, McCabe C and Braunwald E (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352: 1179-1189.

115. Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, Cacoub P, Cohen E, Creager M, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhubl S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaudo L, Booth J and Topol E (2006) Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. CHARISMA. *N Engl J Med* 354: 1706-1717.

116. Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J and Rupprecht H (2004) Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH). Study design and baseline data. *Cerebrovasc Dis* 17: 253-261.
117. Gawaz M and Geisler T (2012) Update orale Plättchenhemmer. *Kardiologie* 6: 195-209.
118. Feldman T, Kern M, O'Neill W, Schaff H, Whitlow P, Adams C, Anderson J, Buller C, Creager M, Ettinger S, Halperin J, Hunt S, Krumholz H, Kushner F, Lytle B, Nishimura R, Page R, Riegel B, Tarkington L and Yancy C (2008) 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 117: 261-295.
119. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fucà G, Kubbajeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G and Ferrari R (2012) Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting. A randomized multicenter trial. PRODIGY. *Circulation* 125: 2015-2026.
120. Kandzari D, Barker C, Leon M, Mauri L, Wijns W, Fajadet J and Mehran R (2011) Dual Antiplatelet Therapy Duration and Clinical Outcomes Following Treatment With Zotarolimus-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv* 4: 1119-1128.
121. Feres F, Costa R, Abizaid A, Leon M, Marin-Neto J, Botelho R, King S, Negoita M, Liu M, Paula J de, Mangione J, Meireles G, Castello H, JR, Nicolela E, JR, Perin M, Devito F, Labrunie A, Salvadori D, JR, Gusmão M, Staico R, Costa J, JR, Castro J de, Abizaid A and Bhatt D (2013) Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents. The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA*. 31.10.
122. Silber S, Albertsson P, Avilés F, Camici P, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug J, Ruzyllo W, Urban P, Stone G and Wijns W (2005) Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26: 804-847.
123. Levine G, Bates E, Blankenship J, Bailey, SR, Bittl J, Cercek B, Chambers C, Ellis S, Guyton R, Hollenberg S, Khot U, Lange R, Mauri L, Mehran R, Moussa I, Mukherjee D, Nallamothu B and Ting H (2011) 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association

Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 58: e44-122.

124. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, Bestehorn H, Büttner H and Neumann F (2005) Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 111: 2560-2564.

125. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe L, Montinaro A and Di Sciascio G (2005) Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. Results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. ARMYDA-2. *Circulation* 111: 2099-2106.

126. Beckerath N von, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A and Schömig A (2005) Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel. Results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 112: 2946-2950.

127. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg P, Slama M, Milleron O, Collet J, Henry P, Beygui F and Drouet L (2006) A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. ALBION. *J Am Coll Cardiol* 48: 931-938.

128. Ho P, Tsai T, Maddox T, Powers J, Carroll N, Jackevicius C, Go AS, Margolis K, DeFor T, Rumsfeld J and Magid D (2010) Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation. Implications for transitions of care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3: 261-266.

129. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A and Asai F (2005) Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost* 31: 184-194.

130. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, Berg J ten, Miller D, Costigan T, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski J, Cayla G, Lo Visconti, Vicaut E and Widimsky P (2013) Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 369: 999-1010.

131. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F, Ardissino D, Servi S de, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C and Antman E (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. TRITON-TIMI 38. *N Engl J Med* 357: 2001-2015.

132. Wiviott S, Braunwald E, Angiolillo D, Meisel S, Dalby A, Verheugt F, Goodman S, Corbalan R, Purdy D, Murphy S, McCabe C and Antman E (2008) Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 118: 1626-1636.

133. Montalescot G, Wiviott S, Braunwald E, Murphy S, Gibson C, McCabe C and Antman E (2009) Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38). Double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 373: 723-731.

134. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, William Macias W, McCabe CH and Early BE (2008) Late Benefits of Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 51: 2028-2033.

135. Roe M, Armstrong P, Fox K, White H, Prabhakaran D, Goodman S, Cornel J, Bhatt D, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau J, Boden W, Gurbel P, Ruzyllo W, Dalby A, McGuire D, Leiva-Pons J, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio G, Hamm C, Pavlides G, Goudev A, Oto A, Tseng C, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon R, Winters K, Brown E, Lokhnygina Y, Aylward P, Huber K, Hochman J and Ohman E (2012) Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 367: 1297-1309.

136. Gurbel P, Bliden K, Butler K, Tantry U, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino M, Patil S, Karunakaran A, Kereiakes D, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley G and Storey R (2009) Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. The ONSET/OFFSET study. *Circulation* 120: 2577-2585.

137. van Giezen J, Nilsson L, Berntsson P, Wissing B, Giordanetto F, Tomlinson W and Greasley P (2009) Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 7: 1556-1565.

138. Wallentin L, Becker R, Budaj A, Cannon C, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey K, Scirica B, Skene A, Steg P, Storey R and Harrington R (2009) Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. PLATO. *N Engl J Med* 361: 1045-1057.

139. Mahaffey K, Wojdyla D, Carroll K, Becker R, Storey R, Angiolillo D, Held C, Cannon C, James S, Pieper K, Horrow J, Harrington R and Wallentin L (2011)

- Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 124: 544-554.
140. Storey R, Angiolillo D, Patil S, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon C, Becker R and Wallentin L (2010) Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes. The PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 56: 1456-1462.
141. Steg P, Bhatt D, Hamm C, Stone G, Gibson C, Mahaffey K, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day J, Iwaoka R, Stuckey T, Gogia H, Gruberg L, French W, White H and Harrington R (2013) Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* Sep 2.
142. Gurbel P (2003) Clopidogrel for Coronary Stenting: Response Variability, Drug Resistance, and the Effect of Pretreatment Platelet Reactivity. *Circulation* 107: 2908-2913.
143. Serebruany V, Steinhubl, SR, Berger P, Malinin A, Bhatt D and Topol EJ (2005) Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 45: 246-251.
144. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A and Gawaz M (2003) Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thrombosis and haemostasis* 89: 783-787.
145. Bonello L, Tantry U, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo D, Becker R, Bhatt D, Cattaneo M, Collet J, Cuisset T, Gachet C, Montalescot G, Jennings L, Kereiakes D, Sibbing D, Trenk D, van Werkum J, Paganelli F, Price M, Waksman R and Gurbel P (2010) Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 56: 919-933.
146. Born G (1962) Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 194: 927-929.
147. Geiger J, Teichmann L, Grossmann R, Aktas B, Steigerwald U, Walter U and Schinzel R (2005) Monitoring of clopidogrel action. Comparison of methods. *Clinical chemistry* 51: 957-965.
148. Breet N, van Werkum, Jochem W, Bouman H, Kelder J, Ruven, Henk J T, Bal E, Deneer V, Harmsze A, van der Heyden, Jan A S, Rensing, Benno J W M, Suttorp M, Hackeng C and ten Berg, Jurriën M (2010) Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 303: 754-762.
149. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, Auquier P, Sampol J, Dignat-George F, Barragan P and Camoin-Jau L (2007) Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary

intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost* 5: 1630-1636.

150. Geisler T and Gawaz M (2008) Resistenz gegenüber Plättchenfunktionshemmern. Ein reales klinisches Problem. *Herz* 33: 260-268.

151. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Göhring K, Zürn C, Bigalke B, Stellos K, May A and Gawaz M (2006) Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 27: 2420-2425.

152. Spiliopoulos S, Pastromas G, Katsanos K, Kitrou P, Karnabatidis D and Siablis D (2013) 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* 61: 2428-2434.

153. Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, Banya W, Müller K, Bigalke B, Stellos K, May A, Flather M, Gawaz M and Geisler T (2011) Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 22: 627-633.

154. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn H, Fischer B, Valina C, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Büttner H and Neumann F (2006) Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 48: 1742-1750.

155. Brar S, Berg J ten, Marcucci R, Price M, Valgimigli M, Kim H, Patti G, Breet N, DiSciascio G, Cuisset T and Dangas G (2011) Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 58: 1945-1954.

156. Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokés-Füzesi M, Magyarlaki T, Horváth I and Serebruany V (2010) Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention. Systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 160: 543-551.

157. Price M, Angiolillo D, Teirstein P, Lillie E, Manoukian S, Berger P, Tanguay J, Cannon C and Topol E (2011) Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention. A time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 124: 1132-1137.

158. Price M, Endemann S, Gollapudi R, Valencia R, Stinis C, Levisay JP, Ernst A, Sawhney N, Schatz R and Teirstein P (2008) Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 29: 992-1000.

159. Marcucci R, Am Gori, Paniccia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, Buonamici P, Antonucci D, Abbate R and Gensini G (2009) Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay. A 12-month follow-up. *Circulation* 119: 237-242.
160. Gurbel P, Bliden K, Samara W, Yoho J, Hayes K, Fissaha M and Tantry US (2005) Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis. Results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 46: 1827-1832.
161. Wenaweser P, Dörffler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B, Haerberli A and Hess O (2005) Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 45: 1748-1752.
162. Morel O, El G, Jesel L, Radulescu B, Meyer N, Wiesel M, Caillard S, Campia U, Moulin B, Gachet C and Ohlmann P (2011) Cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention is mainly related to impaired P2Y12 inhibition by clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 57: 399-408.
163. Stone G, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi M, Neumann F, Metzger DC, Henry T, Cox D, Duffy P, Mazzaferri E, Gurbel P, Xu K, Parise H, Kirtane A, Brodie B, Mehran R and Stuckey T (2013) Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES). A prospective multicentre registry study. *Lancet* 382: 614-623.
164. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF and Bosch J (2008) Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin: The Randomized, Double-Blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) Study. *J Am Coll Cardiol* 51: 256-260.
165. Ho P, Maddox T, Wang L, Fihn S, Jesse R, Peterson E and Rumsfeld JS (2009) Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 301: 937-944.
166. Kahnt MK (2013) Arzneimittelinteraktionen von Antiplättchensubstanzen. In: Karsten Schrör (Hrsg.): *Neue Plättchenfunktionshemmer in Klinik und Praxis*. Schattauer, Stuttgart, S 143-154
167. Dunn S, Steinhubl, SR, Bauer D, Charnigo R, Berger P and Topol E (2013) Impact of proton pump inhibitor therapy on the efficacy of clopidogrel in the CAPRIE and CREDO trials. *Journal of the American Heart Association* 2: e004564.
168. Douglas I, Evans S, Hingorani A, Am Grosso, Timmis A, Hemingway H and Smeeth L (2012) Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors. Comparison between cohort and within person study designs. *BMJ (Clinical research ed.)* 345: e4388.

169. Bhatt D, Cryer B, Contant C, Cohen M, Lanas A, Schnitzer T, Shook T, Lapuerta P, Goldsmith M, Laine L, Scirica B, Murphy S and Cannon C (2010) Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 363: 1909-1917.
170. Schmidt M, Johansen M, Maeng M, Kaltoft A, Lo Jensen, Tilsted H, Bøtker H, Baron J and Sørensen H (2012) Concomitant use of clopidogrel and statins and risk of major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *British journal of clinical pharmacology* 74: 161-170.
171. Geisler T, Zürn C, Paterok M, Göhring-Frischholz K, Bigalke B, Stellos K, Seizer P, Kraemer B, Dippon J, May A, Herdeg C and Gawaz M (2008) Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 29: 1635-1643.
172. Lotfi A, et al., High-dose atorvastatin does not negatively influence clinical outcomes among clopidogrel treated acute coronary syndrome patients—A Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) analysis. *Am Heart J* 2008; 155(5): 954-958.
173. Olesen J, Gislason G, Charlot M, Fosbøl E, Andersson C, Weeke P, Ahlehoff O, Selmer C, Torp-Pedersen C and Hansen P (2011) Calcium-channel blockers do not alter the clinical efficacy of clopidogrel after myocardial infarction. A nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 57: 409-417.
174. Sarafoff N, Neumann L, Morath T, Bernlochner I, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A and Sibbing D (2011) Lack of impact of calcium-channel blockers on the pharmacodynamic effect and the clinical efficacy of clopidogrel after drug-eluting stenting. *Am Heart J* 161: 605-610.
175. Best JMP, Steinhubl SR, Berger PB, Dasgupta A, Brennan DM, Szczech LA, Califf RM, Topol EJ (for the CREDO Investigators). The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: Results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) Trial. *Am Heart J* 2008;155(4): 687-693.
176. Muller C, Caillard S, Jesel L, El G, Ohlmann P, Sauleau E, Hannedouche T, Gachet C, Moulin B and Morel O (2012) Association of estimated GFR with platelet inhibition in patients treated with clopidogrel. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 59: 777-785.
177. Geisler T, Mueller K, Aichele S, Bigalke B, Stellos K, Htun P, Ninci E, Fateh-Moghadam S, May A and Gawaz M (2010) Impact of inflammatory state and metabolic control on responsiveness to dual antiplatelet therapy in type 2 diabetics after PCI. Prognostic relevance of residual platelet aggregability in diabetics undergoing coronary interventions. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 99: 743-752.

178. Geisler T, Anders N, Paterok M, Langer H, Stellos K, Lindemann S, Herdeg C, May A and Gawaz M (2007) Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes care* 30: 372-374.
179. Hall H, Banerjee S and McGuire D (2011) Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & vascular disease research: official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease* 8: 245-253.
180. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D and Hod H (2004) Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 109: 3171-3175.
181. Geisler T, Kapp M, Göhring-Frischholz K, Daub K, Dösch C, Bigalke B, Langer H, Herdeg C and Gawaz M (2008) Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart* 94: 743-747.
182. Osmancik P, Jirmar R, Hulikova K, Peroutka Z, Pompachova A, Motovska Z and Widimsky P (2010) A comparison of the VASP index between patients with hemodynamically complicated and uncomplicated acute myocardial infarction. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 75: 158-166.
183. Cuisset T, Quilici J, Grosdidier C, Fourcade L, Gaborit B, Pankert M, Molines L, Morange P, Bonnet J and Alessi M (2011) Comparison of platelet reactivity and clopidogrel response in patients 75 years undergoing percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 108: 1411-1416.
184. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange P, Camoin L, Bali L, Lambert M, Juhan-Vague I, Alessi M and Bonnet J (2009) Relationship between aspirin and clopidogrel responses in acute coronary syndrome and clinical predictors of non response. *Thromb res* 123: 597-603.
185. Desai N, Mega J, Jiang S, Cannon C and Sabatine M (2009) Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 53: 1273-1278.
186. Gagne J, Bykov K, Choudhry N, Toomey T, Connolly J and Avorn J (2013) Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents. Systematic review, meta-analysis, and indirect comparison. *BMJ (Clinical research ed.)* 347: f5307.
187. Gurbel P, Bliden K, Logan D, Kereiakes D, Lasseter K, White A, Angiolillo D, Nolin T, Maa J, Bailey W, Jakubowski J, Ojeh C, Jeong Y, Tantry U and Baker B (2013) The influence of smoking status on the pharmacokinetics and

pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel. The PARADOX study. *J Am Coll Cardiol* 62: 505-512.

188. Neubauer P and Tuttas K (2013) Monografie Clopidogrel (Plavix®, Iscover®, Generika). In: Karsten Schrör (Hrsg.): Neue Plättchenfunktionshemmer in Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart, S 47-54

189. Mega J, Simon T, Collet J, Anderson J, Antman E, Bliden K, Cannon C, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne B, Hulot J, Kastrati A, Montalescot G, Neumann F, Shen L, Sibbing D, Steg P, Trenk D, Wiviott S and Sabatine M (2010) Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI. A meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 304: 1821-1830.

190. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Paniccchia R, Valente S, Antonucci D, Abbate R and Gensini GF (2007) Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 + 12G/A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenet Genomics* 17(12): 1057-1064.

191. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M and Schwab M (2008) CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Vahrenhorst C, James S, Erlinge D, Brandt J, Braun O, Man M, Siegbahn A, Walker J, Wallentin L, Winters K and Close S (2009) Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. Eur Heart J* 30: 1744-1752. *Pharmacogenomics* 9: 1251-1259.

192. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Büttner HJ and Neumann FJ (2008) Cytochrome P450 2C19 681G>A Polymorphism and High On-Clopidogrel Platelet Reactivity Associated With Adverse 1-Year Clinical Outcome of Elective Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting or Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol* 51: 1925-1934.

193. Trenk D and Hochholzer W (2013) Individualisierung der Antiplättchentherapie nach perkutaner Koronarintervention. In: Karsten Schrör (Hrsg.): Neue Plättchenfunktionshemmer in Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart, S 119-142

194. Paré G, Mehta, SR, Yusuf S, Anand S, Connolly S, Hirsh J, Simonsen K, Bhatt D, Fox K and Eikelboom J (2010) Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *CURE. N Engl J Med* 363: 1704-1714.

195. Roberts J, Wells G, Le May, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis J, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollob M and So D

(2012) Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE). A prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet* 379: 1705-1711.

196. Li Y, Tang H, Hu Y and Xie H (2012) The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J Thromb Haemost* 10: 199–206.

197. Luo M, Li J, Xu X, Sun X and Sheng W (2012) ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients. A meta-analysis. *Thromb Res* 129: 754-759.

198. Bouman H, Schömig E, van Werkum J, Velder J, Hackeng C, Hirschhäuser C, Waldmann C, Schmalz H, Berg J ten and Taubert D (2011) Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 17: 110-116.

199. Geisler T, Bikalke B and Schwab M (2011) CYP2C19 Genotype and Outcomes of Clopidogrel Treatment. *N Engl J Med* 364: 481-482.

200. Geisler T, Grass D, Bigalke B, Stellos K, Drosch T, Dietz K, Herdeg C and Gawaz M (2008) The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost* 6: 54-61.

201. Fontana P, Berdagué P, Castelli C, Nolli S, Barazer I, Fabbro-Peray P, Schved J, Bounameaux H, Mach F, Moerloose P de and Reny J (2010) Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study. *J Thromb Haemost* 8: 2614-2623.

202. Bergmeijer T, Janssen P, Oirbans, T. Godschalk, T.C., Rozemeijer R, Deneer V, Hackeng C and Berg J ten (2012) POPular Risk Score for individualized antiplatelet therapy following non-urgent PCI. *Eur Heart J* 33: 312-313.

203. Fontana P, Senouf D and Mach F (2008) Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19*2 allele on clopidogrel responsiveness. *Thromb Res* 121: 463-468.

204. Angiolillo D, Shoemaker S, Desai B, Yuan H, Charlton R, Bernardo E, Zenni M, La Guzman, Bass T and Costa M (2007) Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *OPTIMUS. Circulation* 115: 708-716.

205. Beckerath N von, Kastrati A, Wiecezorek A, Pogatsa-Murray G, Sibbing D, Graf I and Schömig A (2007) A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 28: 1814-1819.

206. L'Allier P, Ducrocq G, Pranno N, Noble S, Ibrahim R, Grégoire J, Azzari F, Nozza A, Berry C, Doucet S, Labarthe B, Thérout P and Tardif J (2008) Clopidogrel 600-mg double loading dose achieves stronger platelet inhibition than conventional regimens. Results from the PREPAIR randomized study. *J Am Coll Cardiol* 51: 1066-1072.

207. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, Simeoni M, Barragan P, Dignat-George F and Paganelli F (2008) Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance. A multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 51: 1404-1411.

208. Price M, Berger P, Teirstein P, Tanguay J, Angiolillo D, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt K, Bertrand O, Stillabower M, Stillablower M, Aragon, JR, Kandzari D, Stinis C, Lee M, Manoukian S, Cannon C, Schork N and Topol E (2011) Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention. The GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 305: 1097-1105.

209. Collet J, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Boueri Z, Belle L, van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor S, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthélémy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E and Montalescot G (2012) Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 367: 2100-2109.

210. Rinaldi M, Kirtane A, Piana R, Caputo R, Gordon P, Lopez J, Dauerman H, Ryan T, JR, Kiernan F, Cutlip D, Ho K, Gibson C, Murphy S and Cohen D (2008) Clinical, procedural, and pharmacologic correlates of acute and subacute stent thrombosis. Results of a multicenter case-control study with 145 thrombosis events. *Am Heart J* 155: 654-660.

211. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Catozzi L, Frangione A, Federici F, Ferrari F, Tebaldi M, Luccarelli S, Parrinello G and Ferrari R (2007) Poor responsiveness to clopidogrel. Drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol* 50: 1132-1137.

212. Jernberg T, Payne C, Winters K, Darstein C, Brandt J, Jakubowski JA, Naganuma H, Siegbahn A and Wallentin L (2006) Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin- treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 27: 1166-1173.

213. Brandt J, Payne C, Wiviott S, Weerakkody G, Farid N, Small D, Jakubowski J, Naganuma H and Winters K (2007) A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 153: 66.e9-16.

214. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun O, Jakubowski JA, Sugidachi A, Winters K and Siegbahn A (2008) Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂-receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 29: 21-30.
215. Wiviott S, Trenk D, Frelinger A, O'Donoghue M, Neumann F, Michelson A, Angiolillo D, Hod H, Montalescot G, Miller D, Jakubowski J, Cairns R, Murphy S, McCabe C, Antman E and Braunwald E (2007) Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 116: 2923-2932.
216. Trenk D, Stone G, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo D, Müller U, Richardt G, Jakubowski J and Neumann F (2012) A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents. Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *TRIGGER-PCI. J Am Coll Cardiol* 59: 2159-2164.
217. Gurbel P, Bliden K, Butler K, Antonino M, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey R, Nielsen T, Eikelboom J, Sabe-Affaki G, Husted S, Kereiakes D, Henderson D, Patel D and Tantry U (2010) Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies. The RESPOND study. *Circulation* 121: 1188-1199.
218. Angiolillo D, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Hernández R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Bañuelos C, Costa M, Bass T and Macaya C (2005) Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 54: 2430–2435.
219. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, Lunghi B, Tebaldi M, Miccoli M, Marchesini J, Bernardi F, Ferrari R and Valgimigli M (2011) Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 57: 2474-2483.
220. Codner P, Vaduganathan M, Rechavia E, Iakobishvili Z, Greenberg G, Assali A, Hasdai D, Battler A, Kornowski R and Lev E (2012) Clopidogrel response up to six months after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 110: 321-325.
221. Gawaz M, Neumann F, Ott I, Schiessler A and Schömig A (1996) Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation* 93: 229–237.

222. Hamm C, Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie M, Sonntag F, Uva M, Storey R, Wijns W, Zahger D, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu B, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes P, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker H, Collet J, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen S, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann F, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints C and Widimsky P (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32: 2999-3054.
223. Jneid H, Anderson J, Wright R, Adams C, Bridges C, Casey D, JR, Ettinger S, Fesmire F, Ganiats T, Am Lincoff, Peterson E, Philippides G, Theroux P, Wenger N and Zidar J (2012) 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 126: 875-910.
224. Tantry U, Bonello L, Aradi D, Price M, Jeong Y, Angiolillo D, Stone G, Curzen N, Geisler T, Berg J ten, Kirtane A, Siller-Matula J, Mahla E, Becker R, Bhatt D, Waksman R, Rao S, Alexopoulos D, Marcucci R, Reny J, Trenk D, Sibbing D and Gurbel P (2013) Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to ADP Associated with Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol*.
225. Mallouk N, Labruyère C, Reny J, Chapelle C, Piot M, Fontana P, Gris J, Delavenne X, Mismetti P and Laporte S (2012) Prevalence of poor biological response to clopidogrel. A systematic review. *Thromb Haemost* 107: 494-506.
226. Killip T and Kimball J (1967) Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20: 457-464.

10 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, Thomas Michael Frieder Single, dass die vorgelegte Dissertationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in dieser Schrift angegeben wurden.

In dieser Arbeit wurde ich ausschließlich von meinem Doktorvater Professor Dr. Tobias Geisler betreut.

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. Tobias Geisler für die Bereitstellung des Themas dieser Doktorarbeit, für seine Geduld und für die gute Beratung.

Ich danke zudem Professor Dr. Meinrad Gawaz für die Möglichkeit, die Dissertation in seiner Abteilung durchzuführen.

Gedankt sei auch dem ganzen Laborteam für die Erklärungen und Demonstrationen in Bezug auf die Aggregationsmessungen.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Klinikum Ludwigsburg, die mich den letzten 12 Jahren begleitet und gefördert haben, insbesondere sage ich vielen Dank Herrn Leo Heckel, dem ehemaligen Leiter des Herzkatheter-Teams, für die Unterstützung und Motivierung seit den Anfängen meiner interventionellen Tätigkeit.

Ein spezieller Dank geht an meinen ehemaligen Chefarzt Professor Dr. Gerhart Liebau, der mir ermöglichte, die Kardiologie zu meinem Beruf zu machen.

Besonders danke ich meinen Oberarztkollegen und meinem Chefarzt Professor Dr. Christian Wolpert am Klinikum Ludwigsburg. Sie haben mir während der Arbeit oft genug den Rücken freigehalten oder mir zusätzliche freie Tage gewährt.

Ich möchte einen ganz persönlichen Dank an Dr. Annette Leiprecht, Dr. Detlev Nothnagel und Dr. Ralph Berroth richten: Seit über einem Jahrzehnt seid Ihr Kollegen von unschätzbarem Wert für mich. Ich bin dankbar, mit Euch zusammenarbeiten zu dürfen.

Schließlich danke ich meiner Mutter Waltraud für ihre vielfältige, hilfreiche Unterstützung.

12 Lebenslauf

Name: Single

Vornamen: Thomas Michael Frieder

Geburtsdatum: 03.10.1969

Geburtsort: Kirchheim/Teck

Familienstand: ledig

Eltern: Waltraud Single, geb. Wolfer, und Hans-Joachim Single

Schule

1975 - 1979 Grundschule Gartenschule Wendlingen

1980 - 1989 Robert-Bosch-Gymnasium Wendlingen

10.05.1989 Abitur

Wehrdienst

1989 - 1990 Luftwaffe, Standorte Ulm und Landsberg

Studium

1990 - 1997 Studium der Humanmedizin Universität Tübingen

Medizinische Ausbildung und Qualifikationen

27.8.1992 Ärztliche Vorprüfung

24.3.1994 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

13.4.1996 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

22.5.1997 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation

27.05.2000 Ärztliches Qualitätsmanagement

22.01.2001 Fachkundenachweis Rettungsdienst

28.10.2004 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

31.03.2006 Ernährungsmedizin

26.08.2009 Facharzt für Innere Medizin

19.03.2010 Sachkundenachweis Herzschrittmacher

19.06.2010 Kurs für Transfusionsbeauftragte

30.06.2010 Sachkundenachweis Praxis der ICD-Therapie

02.03.2011 Fachkunde Strahlenschutz

22.09.2011 Schwerpunkt Kardiologie

Beschäftigung

1999 - 2000 Arzt im Praktikum Chirurgie Kreiskrankenhaus Nürtingen

2000 - 2002 Assistenzarzt Chirurgie Kreiskrankenhaus Mosbach

2002 - 2006 Assistenzarzt Kardiologie Klinikum Ludwigsburg

2006 - 2007 Assistenzarzt Gastroenterologie Klinikum Ludwigsburg

2007 - 2008 Assistenzarzt Dialysezentrum Klinikum Ludwigsburg

2008 - 2009 Assistenzarzt Kardiologie Klinikum Ludwigsburg

2009 - 2011 Facharzt Kardiologie Klinikum Ludwigsburg

2011 - 2013 Funktionsoberarzt Kardiologie Klinikum Ludwigsburg

Seit 8/2013 Oberarzt Kardiologische Abteilung Klinikum Ludwigsburg