

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Department) Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkte: Kardiologie und Kreislauferkrankungen)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz**

**Vermindertes Ansprechen auf die antithrombozytäre
Therapie mit ASS und Clopidogrel bei Patienten
mit akutem Koronarsyndrom**

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

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

**vorgelegt von
Manuela Kapp
aus
Ludwigsburg**

2008

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Department) Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkte: Kardiologie und Kreislauferkrankungen)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz**

**Vermindertes Ansprechen auf die antithrombozytäre
Therapie mit ASS und Clopidogrel bei Patienten
mit akutem Koronarsyndrom**

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

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

**vorgelegt von
Manuela Kapp
aus
Ludwigsburg**

2008

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Gawaz

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schwab

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methodik.....	9
2.1	Patientenkollektiv.....	9
2.2	Studienablauf.....	10
2.2.1	Blutentnahme	10
2.2.2	Blutprobenaufbereitung.....	11
2.2.3	Aggregation.....	11
2.2.3.1	Prinzip der Aggregation	11
2.2.3.2	Durchführung der Aggregation.....	12
2.3	Berechnungen	13
2.4	Verwendete statistische Methoden.....	13
2.5	Verwendete Materialien und Reagenzien.....	15
3.	Ergebnisse.....	16
4.	Diskussion.....	26
5.	Zusammenfassung	34
6.	Abkürzungsverzeichnis	35
7.	Literaturverzeichnis.....	36
8.	Veröffentlichungen und Vorträge	42
9.	Danksagung.....	43
10.	Lebenslauf	44

1. Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) hat in Deutschland wie auch in den meisten westlichen Ländern erhebliche medizinische und gesundheitsökonomische Relevanz.

Den individuellen Patienten betrifft die teilweise erheblich eingeschränkte Lebensqualität und Prognose, bedingt durch die klinischen Symptome, insbesondere Angina Pectoris, sowie durch die potentiell auftretenden Komplikationen wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Tod.

Die große gesellschaftliche Bedeutung der KHK zeigt sich an der Tatsache, dass diese Krankheit nach wie vor die häufigste Todesursache in Deutschland darstellt [Statistisches Bundesamt, 2007].

Pathophysiologische Grundlage der KHK ist die Atherosklerose. Heutzutage ist bekannt, dass es sich hierbei nicht um eine altersbedingte Erscheinung, sondern um einen chronischen Entzündungszustand handelt [1-3].

Atherosklerose entsteht in mehreren Schritten. Als Vorstufe gilt die als „Fatty streak“ bezeichnete, rein entzündliche Läsion [3], bestehend aus subendothelial gelegenen, mit Cholesterin beladenen Makrophagen, den sog. „Schaumzellen“ [2], und aus T-Lymphozyten [3]. Sie ist schon bei Jugendlichen zu finden, asymptomatisch und grundsätzlich reversibel [4]. Schreitet die Entzündung fort, kommt es zur Verdickung der Arterienwände und kompensatorisch zur Vasodilatation, was als „Remodeling“ bezeichnet wird [3]. Es folgt eine Restrukturierung der Plaque mit Ausbildung einer fibrösen Kappe aus glatten Muskelzellen und kollagenreicher Matrix, die einen lipidreichen Kern aus nekrotischem Gewebe bedeckt. Diese Atherome können weiter wachsen, kalzifizieren, an der dem Gefäßlumen zugewandten Seite ulzerieren und aus kleinen, aus der Media eingewanderten Gefäßen bluten [2]. Hochgradige atherosklerotische Stenosen können das Gefäßlumen aufgrund endothelialer Dysfunktion während Belastung des Patienten weiter einengen. Dies ist die häufigste Ursache chronisch stabiler Angina Pectoris-Beschwerden [5].

Wird die fibröse Kappe durch Entzündungsaktivität und proteolytische Enzyme ausgedünnt und ist sie teilweise verletzt, entsteht eine vulnerable Plaque. Folgt deren Ruptur, so gelangt prothrombotisches Material aus dem Plaquekern in Kontakt mit dem Blutstrom. Der entstehende Thrombus kann zum akuten Gefäßverschluss mit darauf folgendem Myokardinfarkt führen [4].

Um einerseits die klinische Prognose der Patienten zu verbessern und Komplikationen vorzubeugen sowie andererseits eine Steigerung der Lebensqualität zu erreichen, gibt es heutzutage verschiedene therapeutische Ansätze, sowohl auf interventioneller wie auch auf medikamentöser Basis.

Die erste Ballondilatation wurde im Jahre 1977 von Grüntzig durchgeführt [6]. Sie stellt heute ein etabliertes Verfahren zur Aufdehnung koronarer Engstellen dar. Neun Jahre später wurde der erste koronare Stent implantiert [6]. Heutzutage gilt das intrakoronare Stenting als weit verbreitetes Verfahren, um Gefäßverschlüssen nach PTCA entgegenzuwirken und die Rate an Restenosen zu senken [7].

Eine zusätzliche Verbesserung der Restenoseraten konnte durch die Verwendung von Drug-Eluting-Stents (DES) erzielt werden, die in Deutschland seit dem Jahre 2002 auf dem Markt sind. Sie führten zu einem Rückgang der Restenoseraten von 15 bis 20 % auf weniger als 10 %. Gleichwohl hat sich die Häufigkeit von In-Stent-Stenosen bei DES im Vergleich zu konventionellen unbeschichteten Stents („Bare metal stents“) nicht verringert. Die Rate an sehr verzögert, über drei Jahre nach Implantation auftretenden In-Stent-Stenosen scheint gegenüber unbeschichteten Stents sogar höher zu sein. Eine erhöhte Thrombogenität der DES wird hierfür verantwortlich gemacht [8].

Einen entscheidenden Anteil am Behandlungsregime der KHK hat nach wie vor die medikamentöse Therapie. Neben verschiedenen anderen Ansatzpunkten bietet die antithrombozytäre Therapie eine Möglichkeit zur Sekundärprophylaxe der KHK. Thrombozyten tragen nicht nur zum akuten thrombotischen Gefäßverschluss bei, sondern nehmen auch am Entzündungsprozess der koronaren Atherosklerose teil [9].

Die Kombination aus Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel gilt derzeit als Standardtherapie bei Patienten nach Stentimplantation [7]. Die Effektivität beider Substanzen sowie deren Kombination ist sowohl hinsichtlich der akuten Situation nach PTCA als auch hinsichtlich des späteren Verlaufs mehrfach belegt:

Der Einsatz von ASS nach PTCA führt zu vermindertem Auftreten von akuten Komplikationen wie Thrombenbildung mit möglichem Gefäßverschluss. Pathophysiologisch führen Ballondilatation oder Stentimplantation zu einem lokalen Gefäßtrauma mit Vorwölbung des Subendotheliums in den Gefäßraum, wodurch ein stark thrombogenes Milieu entsteht [10].

Was die langfristige prognostische Bedeutung betrifft, so wurde anhand der Metaanalyse der „Antithrombotic Trialists` Collaboration“ nachgewiesen, dass ASS das Risiko ischämischer Ereignisse bei den meisten Patienten mit erhöhter Gefährdung für Gefäßverschlüsse vermindert [11].

Unter Langzeitbehandlung mit Clopidogrel verringert sich, wie die CAPRIE-Studie zeigte, die kombinierte Inzidenz von Schlaganfall, myokardialer Ischämie und Tod vaskulärer Ursache [12].

Den Vorteil der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und ASS im Vergleich zur Monotherapie mit ASS heben zwei große Studien hervor: In der CURE-Studie war in einem Kollektiv aus Patienten mit ACS ohne ST-Hebungen im EKG die Kombinationstherapie mit einer relativen Risikoreduktion um 20 % hinsichtlich des Auftretens von Tod kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert [13]. In der CREDO-Studie wurde bei Patienten mit elektiver PTCA bei denjenigen mit Kombinationstherapie im Vergleich zu denjenigen mit Monotherapie mit ASS eine relative Reduktion des Risikos für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall um 27 % beobachtet. Außerdem zeigte diese Studie, dass die Gabe einer Aufsättigungsdosis Clopidogrel von 300 mg mindestens sechs Stunden vor PTCA vorteilhaft hinsichtlich des Risikos für Tod oder ischämische Ereignisse ist [14].

Die antithrombozytäre Wirkung von ASS (Abb. 1) ist seit den 60er Jahren bekannt [10]. Der ihr hauptsächlich zugrunde liegende Mechanismus ist die Hemmung der thrombozytären Cyclooxygenase-1 (COX-1) durch irreversible Acetylierung [10]. In der Folge kommt es zur Inhibierung der Prostaglandin H₂-Synthese, wodurch wiederum die Bildung von Thromboxan A₂ und somit dessen thrombozytenaggregations- und vasokonstriktionsfördernde Wirkungen unterdrückt werden (Abb. 2). Obwohl auch andere Wirkungsarten von ASS auf die Thrombozytenfunktion beschrieben worden sind, ist deren Beitrag zum antithrombozytären Effekt von ASS unklar [10].

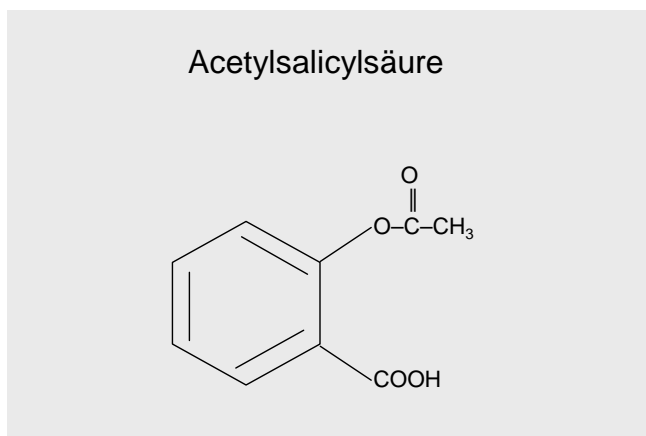


Abb. 1: Strukturformel von ASS

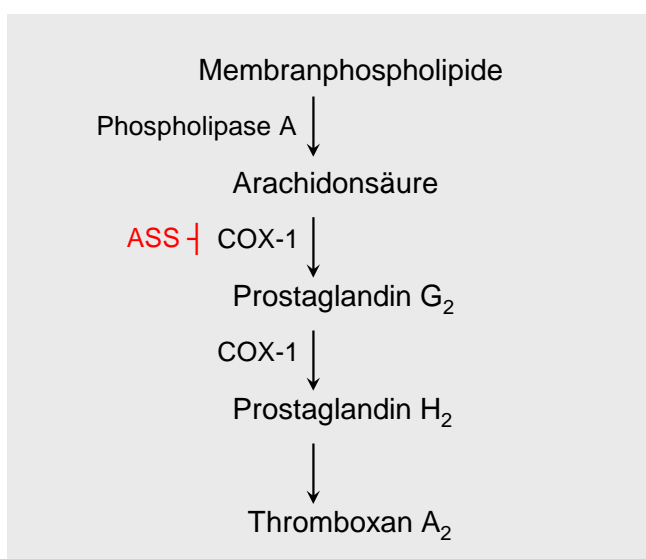


Abb. 2: Wirkungsmechanismus von ASS

Clopidogrel, welches neben ASS zur Standardtherapie nach Stentimplantation eingesetzt wird, gehört wie sein Vorgänger Tiklopidin zu den Thienopyridinderivaten (Abb. 3). Clopidogrel wird durch hepatische Biotransformation durch das Enzym Cytochrom P450 (CYP) 3A4 zu seinem aktiven Metabolit [15], einem Thiol-Derivat [16], umgewandelt und entfaltet danach seinen antithrombozytären Effekt durch kovalente und somit irreversible Bindung an einen der drei ADP-Rezeptoren der Thrombozyten [17].

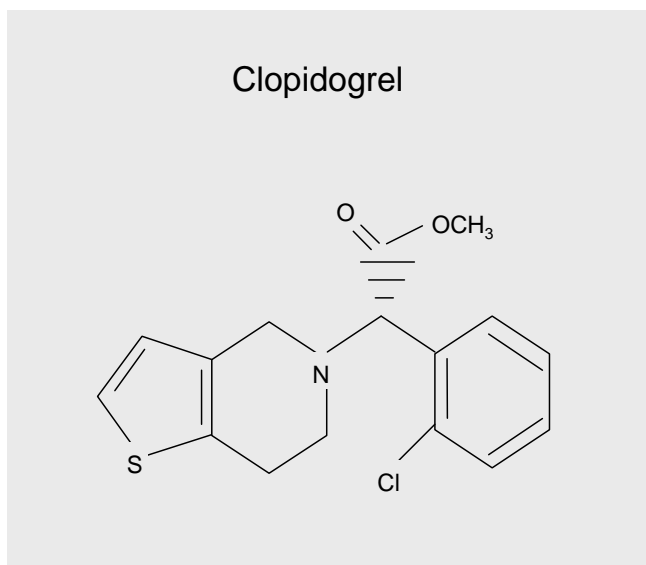


Abb. 3: Strukturformel von Clopidogrel

ADP wird physiologischerweise zum einen von geschädigtem Endothel und von Erythrozyten freigesetzt und induziert die Thrombozytenaggregation über Aktivierung des GP IIb-IIIa-Integrins sowie anschließende Bindung von Fibrinogen. Zum anderen wird ADP von aktivierten Thrombozyten sezerniert. Es entsteht eine positive Rückkoppelung, wodurch die Wirkung vieler Thrombozytenaktivatoren potenziert wird [18].

ADP vermittelt die Thrombozytenaggregation über Interaktion mit zwei verschiedenen G-Protein-gekoppelten Rezeptorsubtypen. Der P2Y₁-Rezeptor ist an G_q gekoppelt und mobilisiert intrazelluläre Kalziumionen zur Thrombozytenkonformationsänderung („shape change“) und -aggregation.

Der zweite thrombozytenaggregationsvermittelnde ADP-Rezeptor $P2Y_{12}$ ist über Koppelung an das G_i -Protein für die Inhibierung der Adenylatcyclase zuständig. Dieser Rezeptor ist der Angriffspunkt von Clopidogrel [18] (Abb. 4). Somit blockiert Clopidogrel einen entscheidenden Schritt in der Thrombozytenaggregation mit Verhinderung der ADP-induzierten Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

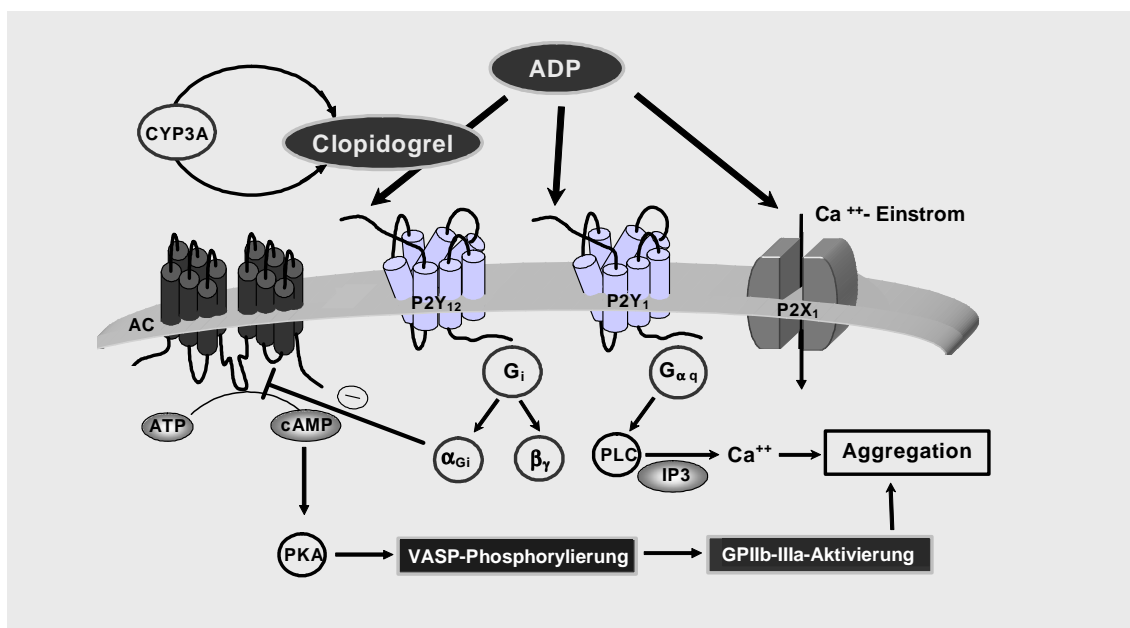


Abb. 4: Wirkmechanismus von Clopidogrel (Quelle: Geisler T., Gawaz M. (2006); Clopidogrel resistance; J Lab Med 30, 507-10)

Aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen von Tiklopidin, insbesondere schwere Neutropenien und thrombotisch thrombozytopenische Purpura, wurde dieses Medikament weitgehend durch Clopidogrel ersetzt. Während Tiklopidin erst einige Tage nach dessen Verabreichung die maximale Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation erreicht [19], ist dies bei Clopidogrel nach Gabe einer Initial-Dosis von 600 mg schon innerhalb von wenigen Stunden der Fall [20]. Die Wirkungsdauer von ASS und Clopidogrel beträgt entsprechend der Lebenszeit der Thrombozyten acht bis zehn Tage [17, 19].

Die Therapie mit ASS und Clopidogrel ist in letzter Zeit vermehrt Gegenstand von Untersuchungen, da bei einem bedeutenden Anteil der behandelten Patienten eine der beiden Substanzen eine nicht ausreichende antithrombozytäre Wirkung zeigt. Je nach Publikation wird hierbei von „Resistenz“, „Non-/Semi-/ Lowresponding“ oder „Hyporesponding“ berichtet. Studien zeigten bei 5 % bis 45 % der Patienten, die mit ASS behandelt werden eine ASS-„Resistenz“ [21] sowie bei 4 % bis 31 % der Patienten, die Clopidogrel einnehmen ein „vermindertes Ansprechen“ auf dieses Medikament [22-24]. Eine kombinierte „Resistenz“ auf beide Medikamente findet sich bei bis zu 6 % der Studienpatienten [25].

In der vorliegenden Studie wurde das Phänomen der verminderten antithrombozytären Wirkung von ASS und Clopidogrel als „vermindertes Ansprechen“ auf diese Medikamente bezeichnet.

Die Ursache des verminderten Ansprechens auf die antithrombozytäre Therapie ist noch weitgehend unklar. Diskutiert werden u.a. alternative Wege der Thrombozytenaktivierung, die durch ASS nicht gehemmt werden [26], interindividuelle Variationen der Absorption und Metabolisierung von Clopidogrel [19] oder genetische Polymorphismen von Rezeptoren [27] und Enzymen [26, 28, 29], die Bedeutung für die Wirkweise von ASS und Clopidogrel haben.

Verschiedene Untersuchungen belegen jedoch, dass ein reduziertes Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie klinische Komplikationen nach sich zieht: Neuere Daten zeigen einen Zusammenhang zwischen dem verminderten Ansprechen auf Clopidogrel und rezidivierenden ischämischen Ereignissen [30].

Es gibt Hinweise, dass bei Vorliegen einer ASS-„Resistenz“ bei Patienten mit stabiler KHK ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu erwarten ist [21, 26]. Außerdem scheint es eine Assoziation zwischen ASS-„Resistenz“ und Stentthrombosen zu geben [31].

Die möglichst frühzeitige Erkennung von Patienten, die nicht adäquat auf die duale antithrombozytäre Therapie ansprechen ist daher von großem Interesse, um ihnen eine individuell angepasste Therapie zu ermöglichen und damit die klinische Prognose zu verbessern.

Zur Untersuchung des verminderten Ansprechens auf die duale antithrombozytäre Therapie wurde in der vorliegenden Studie an einer großen Gruppe aus konsekutiv eingeschlossenen Patienten, die nach koronarer Stentimplantation mit ASS und Clopidogrel behandelt wurden, die postinterventionelle Thrombozytenaktivität gemessen.

Hierzu wurde die Methode der Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) angewandt, die als zuverlässiges Verfahren in der Beurteilung der Thrombozytenfunktion gilt [32]. Ist die Thrombozytenaggregationsfähigkeit bei Patienten, die ASS und/oder Clopidogrel einnehmen im Vergleich zu Gesunden vermindert, weist dies auf eine gute Wirksamkeit dieser Medikamente hin – so wie bei weiterhin hohen Aggregationswerten eine niedrige Wirksamkeit der antithrombozytären Medikamente angenommen werden kann. Die Thrombozytenaggregation lässt sich durch bestimmte Reagenzien auslösen; in dieser Studie wurden Kollagen zur Beurteilung der Wirksamkeit von ASS und ADP zur Beurteilung der Wirksamkeit von Clopidogrel verwendet.

Ziel der vorliegenden Studie war es, indirekt die antithrombozytäre Wirkung von ASS und Clopidogrel durch Messung der Thrombozytenreaktionsbereitschaft gegenüber Thrombozytenagonisten in einer großen Kohorte aus konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit akuter oder stabiler koronarer Herzkrankheit zu erfassen. Außerdem sollten klinische Faktoren identifiziert werden, die die Thrombozytenreaktionsbereitschaft beeinflussen.

2. Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Über einen Zeitraum von einem Jahr wurden konsekutiv 480 Patienten in das Studienkollektiv eingeschlossen. Als Einschlusskriterium galt die symptomatische koronare Herzerkrankung mit elektiver oder akuter Implantation mindestens eines koronaren Stents und anschließender Therapie mit Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 600 mg, gefolgt von 75 mg täglich über mindestens drei Monate). Alle Patienten erhielten vor PTCA 500 mg ASS i.v., gefolgt von einer täglichen oralen Dosis von 100 mg ASS. Die Mehrheit der Patienten (ca. 90 %) war bereits mit einer Dauertherapie von 100 mg ASS täglich vorbehandelt.

Die Diagnose akutes Koronarsyndrom (ACS) wurde gestellt, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Instabile Angina Pectoris (klinische Symptome und neu aufgetretene EKG-Veränderungen, jedoch kein Anstieg myokardialer Nekrosemarker) oder akuter Myokardinfarkt mit Anstieg herzspezifischer Enzyme (Troponin oder CK-MB), unterteilt in ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI). Die Diagnose ACS wurde von unabhängigen Untersuchern gestellt, bevor bekannt war, wie die betreffenden Patienten auf die antithrombozytäre Therapie ansprechen würden. Stabile Angina Pectoris (SAP) wurde durch das Vorhandensein von stabilen belastungsabhängigen Brustschmerzen kardialer Genese in der Vorgeschichte des Patienten sowie durch einen positiven Belastungstest definiert.

Patienten, die eine Behandlung mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, beispielsweise Abciximab, erhielten, wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn der Zeitraum zwischen dessen Gabe und der Messung der Thrombozytenaktivität mindestens eine Woche betrug, damit eine Beeinflussung durch die thrombozytenhemmende Wirkung von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten vermieden wurde.

Als Ausschlusskriterien galten bekannte allergische Reaktionen auf ASS und/oder Clopidogrel, bekannte Thrombozytenfunktionsstörungen, Thrombozytopenie ($<10^5$ Zellen/ μl) sowie andere Kontraindikationen gegen mindestens eines dieser Medikamente.

Grundlage für die Erhebung statistisch relevanter Patientendaten waren die Patientenakten. Alle Daten wurden in Tabellenform anonymisiert aufgelistet. Vor Einschluss der Patienten in das Studienkollektiv fand ein ausführliches Aufklärungsgespräch statt und das schriftliche Einverständnis der Patienten wurde eingeholt.

Eine Genehmigung des Studienkonzepts durch die Ethikkommission Tübingen liegt vor (AZ: 772005V).

2.2 Studienablauf

2.2.1 Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte frühestens sechs Stunden nach Gabe der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis. Somit konnte sichergestellt werden, dass ein ausreichend hoher Wirkspiegel des Medikaments im Blutplasma erreicht war [20, 33]. Meist wurden die Blutproben einen Tag nach der Stentimplantation gewonnen (Median 26,5 Std.).

Es wurden 10 ml Blut aus einer peripheren Oberarmvene oder einer Handrückenvene entnommen. Als Reservoir diente eine Monovette, die 3,8 % Citrat zur Antikoagulation enthielt.

2.2.2 Blutprobenaufbereitung

Die Aufbereitung des gewonnenen Blutes wurde direkt nach der Blutentnahme durchgeführt.

Zunächst erfolgte die Zentrifugation des Vollblutes (zehn Minuten ohne Abbremsen, bei 20 °C und 170 g). Anschließend wurde vorsichtig der Überstand, das plättchenreiche Plasma (PRP) abgehoben.

Zur Herstellung des als Referenzmaterial verwendeten plättchenarmen Plasmas (PPP) wurde das plättchenreiche Plasma erneut zentrifugiert (zehn Minuten mit Abbremsen, bei 20 °C und 2120 g).

Die Thrombozytenkonzentration im plättchenreichen Plasma wurde durch Verdünnung mit homologem plättchenarmem Plasma auf 200.000 Thrombozyten/ μ l eingestellt. Dieser Schritt entfiel, sofern die Thrombozytenkonzentration im plättchenreichen Plasma ohne Verdünnung \leq 200.000 Thrombozyten/ μ l betrug.

2.2.3 Aggregation

2.2.3.1 Prinzip der Aggregation

Das Prinzip der optischen Aggregometrie zur Messung der Thrombozytenaktivität wurde zum ersten Mal im Jahre 1962 von Born beschrieben [34]. Hierbei wird aus einer Blutprobe gewonnenes plättchenreiches Plasma (PRP), das von Natur aus trüb ist, zwischen einer Lichtquelle und einer Photozelle platziert. Als Referenz dient plättchenarmes Plasma (PAP) desselben Probanden. Durch Zugabe bestimmter Reagenzien zu PRP kommt es zur Bildung von Thrombozytenaggregaten und das PRP klart auf, wodurch die Lichtdurchlässigkeit ansteigt. Dieser Anstieg ist direkt proportional zur Menge der Aggregate. Die gemessene Änderung der Lichtdurchlässigkeit wird verstärkt und von einem Schreiber aufgezeichnet.

2.2.3.2 Durchführung der Aggregation

Als Reagenzien, um die Aggregation auszulösen, wurden in dieser Studie ADP zur Beurteilung der antithrombozytären Wirkung von Clopidogrel und Kollagen zur Beurteilung der antithrombozytären Wirkung von ASS verwendet. Folgende Konzentrationen wurden eingesetzt:

- ADP 20 $\mu\text{mol/l}$
- Kollagen 5 $\mu\text{g/ml}$

Zwei Minuten nach Messbeginn wurde ADP oder Kollagen dem PRP hinzugefügt. Das plättchenreiche Plasma wurde während den Messungen mit Hilfe eines Magnetrührers durchmischt. Alle Messungen fanden bei einer Temperatur von 37 °C statt.

Ein Schreiber zeichnete den Aggregationsverlauf auf. Abb. 5 zeigt schematisch einen typischen Verlauf der resultierenden Aggregationskurve.

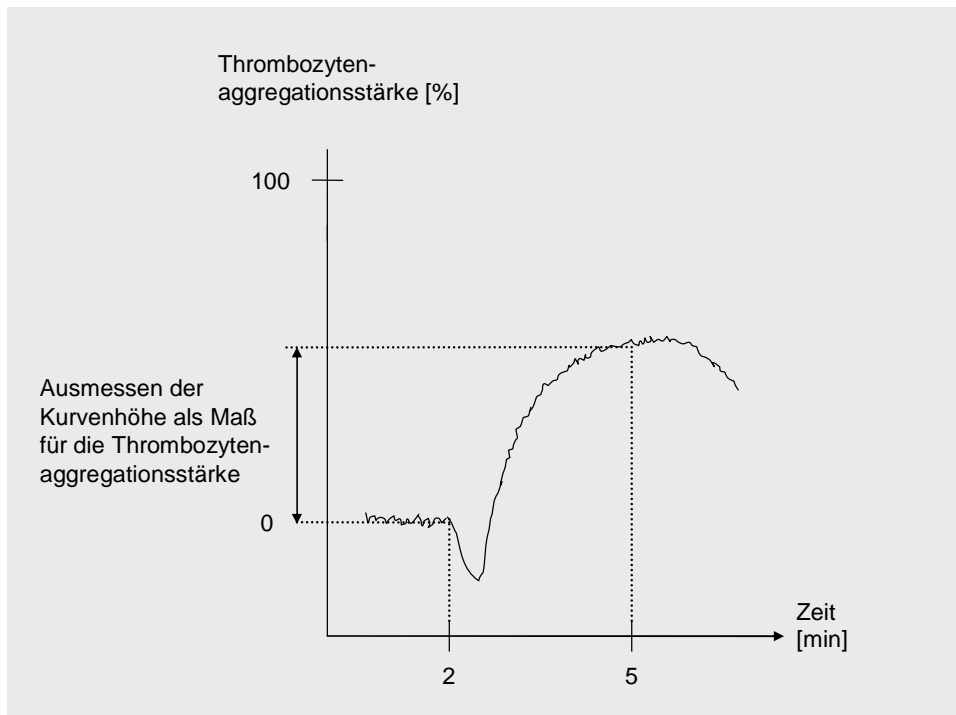


Abb. 5: Schematische Darstellung einer mittels LTA gemessenen Thrombozytenaggregationskurve

2.3 Berechnungen

Die quantitative Bestimmung der Thrombozytenaggregationsstärke erfolgte manuell durch Ausmessen der vom Schreiber aufgezeichneten Aggregationskurven. Dabei stellt der Teil der Kurve vor Zugabe der Reagenzien die „Grundlinie“ dar. Von dieser aus wurde die Höhe der Kurve fünf Minuten nach Zugabe der Reagenzien bestimmt (Abb. 5).

Die gemessenen Thrombozytenaggregationswerte wurden in Prozent des maximal möglichen Messwerts angegeben. Sie wurden anhand des Messbereichs in der ADP- bzw. Kollagen-induzierten Aggregation (ADP: von 0 % bis 95,6 %, Kollagen: von 0 % bis 100,0 %) in Drittel eingeteilt. Erhöhte Thrombozytenreaktivität auf ADP bzw. Kollagen wurde für diejenigen Patienten definiert, deren ADP- bzw. Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregationswerte im oberen Drittel des Messbereichs lagen. Der Grenzwert, oberhalb dessen von erhöhter Thrombozytenreaktivität ausgegangen wurde, lag somit bei der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation bei 63,7 % und bei der Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregation bei 66,6 %. Lagen sowohl ADP- als auch Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregationswerte im oberen Drittel, so wurde dies als kombiniert erhöhte Thrombozytenreaktivität definiert.

2.4 Verwendete statistische Methoden

Kategorische Variablen (Geschlecht, ACS/SAP, Diagnosen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikation) sind als Häufigkeiten und Prozentsätze angegeben. Hinsichtlich der Prozentsätze wurde jeweils die Anzahl der tatsächlich zur Verfügung stehenden Angaben entsprechender Patientenmerkmale zugrunde gelegt, nicht die gesamte Patientenzahl. Kontinuierliche Daten (Alter, Thrombozytenzahl) wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung ausgedrückt. Die Thrombozytenaggregationswerte sind in Medianen angegeben.

Zur dichotomen Analyse der kategorischen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Mittelwerte zwischen zwei normal verteilten Variablen wurden mit einem zweiseitigen unpaarigen t-Test verglichen.

Der Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney-U-Test) wurde benutzt, um Unterschiede im Hinblick auf die Thrombozytenaggregationswerte zu untersuchen.

Eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um eine Assoziation zwischen verschiedenen Faktoren und erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP und/oder Kollagen zu überprüfen. Variablen, die in dieses Modell aufgenommen wurden, waren Geschlecht, Alter (>65 Jahre), kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus), linksventrikuläre Dysfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 30\%$) und die Diagnose eines ACS zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.

Alle angegebenen Wahrscheinlichkeitswerte sind zweiseitig und ein p-Wert <0.05 wurde als Indikator für statistische Signifikanz angesehen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Software von SPSS, Version 13 für Windows (SPSS, Chicago, USA) durchgeführt.

2.5 Verwendete Materialien und Reagenzien

Materialien:

Blutentnahmeröhrchen	S-Monovette, 10 ml 9 NC; Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Zentrifuge	Heraeus Megafuge 1.0 R; Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Pipetten	Eppendorf Reference, variabel; Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Glasröhrchen	PS-Röhrchen GLKL, 5 ml; Greiner Bio-One, Kremsmünster, Österreich
Zellzählgerät	Sysmex SE – 9000; Sysmex Corp., Kobe, Japan
Glasküvetten	450 µl; Chrono-log Corp., Havertown, USA
Rührstäbchen	Für Glasküvetten, für den Einmalgebrauch (silikonisiert); Chrono-log Corp., Havertown, USA
Aggregometer	Whole-Blood Aggro-Meter Modell 490; Chrono-log Corp., Havertown, USA
Schreiber	Chrono-log Corp., Havertown, USA

Reagenzien:

ADP	Chrono-Par-ADP; Chrono-log Corp., Havertown, USA
Kollagen	Chrono-Par-Collagen; Chrono-log Corp., Havertown, USA

3. Ergebnisse

Von 480 konsekutiv in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 221 (46,0 %) ein akutes Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder IAP) und 259 (54,0 %) stabile Angina Pectoris (Abb. 6). Weitere demographische Patientendaten sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

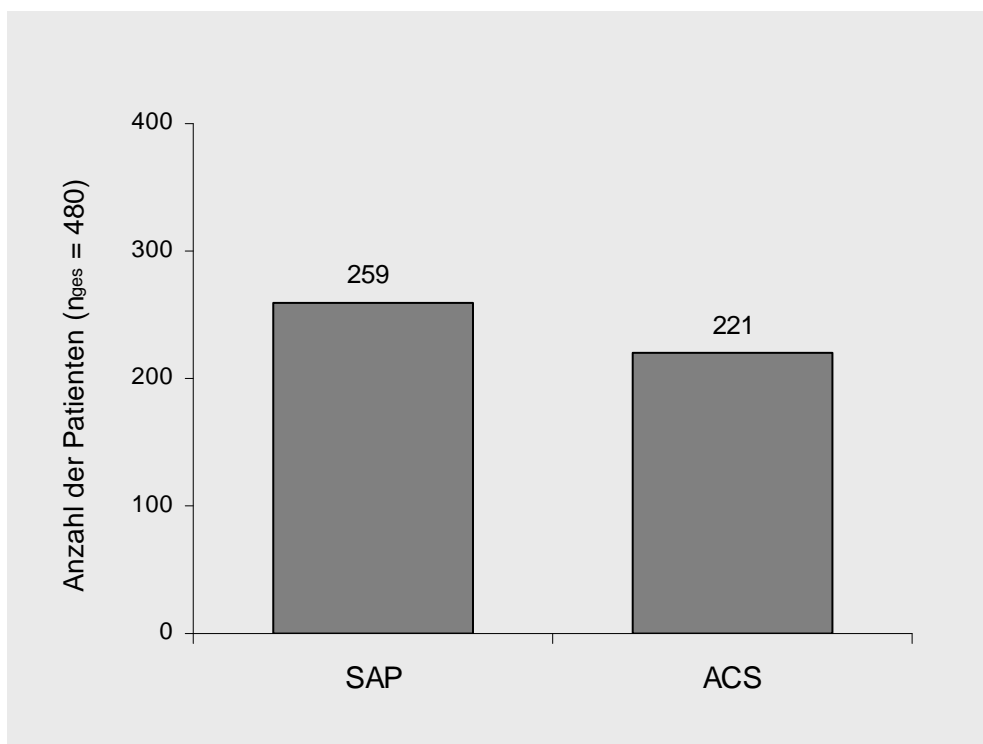


Abb. 6: Absolute Anzahl der Patienten mit ACS und SAP in der gesamten Studienpopulation

Tabelle 1: Demographische Daten der Studienpopulation; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Patientenmerkmale		gesamt n=480	Niedrige Thrombozytenreaktivität auf ADP und Kollagen n=399	Erhöhte Thrombozytenreaktivität auf		
				ADP n=53	Kollagen n=42	ADP und Kollagen n=14
Geschlecht – n/(%)	männlich	348 (72,5)	287 (71,9)	41 (77,4)	32 (76,2)	12 (85,7)
	weiblich	132 (27,5)	112 (28,1)	12 (22,6)	10 (23,8)	2 (14,3)
Alter – M±SD		67,3±10,2	67,1±10,3	68,3±8,6	67,3±11,7	69,4±7,8
Indikation zur Stentimplantation – n/(%)						
ACS		221 (46,0)	173 (43,4)	33 (62,3)*	26 (61,9)*	11 (78,6)**
SAP		259 (54,0)	226 (56,6)	20 (37,7)*	16 (38,1)*	3 (21,4)**
Diagnosen – n/(%)						
schwere linksventrikuläre Dysfunktion		43 (9,6)	39 (10,5)	4 (7,8)	1 (3,7)	1 (7,1)
Niereninsuffizienz		95 (23,4)	74 (22,0)	14 (30,4)	10 (30,3)	3 (30,0)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren – n/(%)						
Arterielle Hypertonie		368 (76,8)	306 (76,9)	39 (73,6)	31 (73,8)	8 (57,1)
Diabetes mellitus		161 (33,7)	126 (31,7)	23 (43,4)	19 (45,2)	7 (50)
Hyperlipidämie		276 (57,6)	231 (58,0)	26 (49,1)	24 (57,1)	5 (35,7)
Rauchen		182 (38,0)	150 (37,6)	18 (34,0)	18 (42,9)	4 (28,6)
Familiäre Disposition		132 (27,6)	112 (28,1)	14 (26,4)	10 (23,8)	4 (28,6)
Medikation – n/(%)						
ACE-Hemmer		323 (77,8)	269 (78,7)	32 (66,7)	30 (76,9)	8 (57,1)
AT1-Blocker		53 (12,8)	42 (12,3)	9 (18,8)	5 (12,8)	3 (21,4)
Beta-Blocker		374 (90,1)	317 (92,3)	36 (75)**	31 (79,5)*	10 (71,4)
Kalziumkanalblocker		40 (9,6)	33 (9,6)	5 (10,4)	2 (5,1)	0 (0)
Diuretika		158 (38,1)	126 (36,8)	22 (45,8)	16 (41,0)	6 (42,9)
Lipidsenker (Statine)		358 (86,5)	302 (88,6)	32 (66,7)	32 (82,1)	8 (57,1)
Aggregationswerte						
Thrombozytenzahl – M±SD		267,1±94,7	268,8±93,7	258,3±102,3	240,3±88,2	201,1±49,7
ADP-induzierte Thrombozytenaggregation – Med./(IQR)		35,0 (36,2)	28,9 (33,0)	70,6 (8,9)***	55,7 (26,6)***	71,0 (10,5)***
Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation – Med./(IQR)		38,1 (29,6)	35,0 (25,2)	50,2 (35,2)**	73,8 (9,4)***	77,6 (14,9)***

Bei allen Patienten wurde die Thrombozytenaggregationsstärke nach Stimulation durch ADP sowie Kollagen bestimmt. Die gemessenen Thrombozytenaggregationswerte wiesen eine deutliche interindividuelle Variabilität auf (Abb. 7a und 7b).

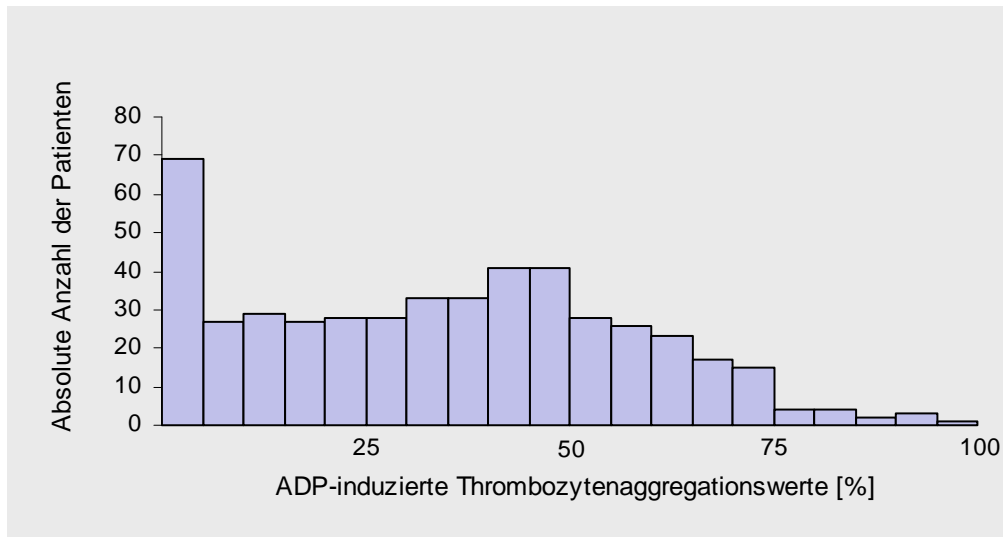


Abb. 7a: Thrombozytenaggregationswerte des gesamten Patientenkollektivs nach Stimulation durch ADP

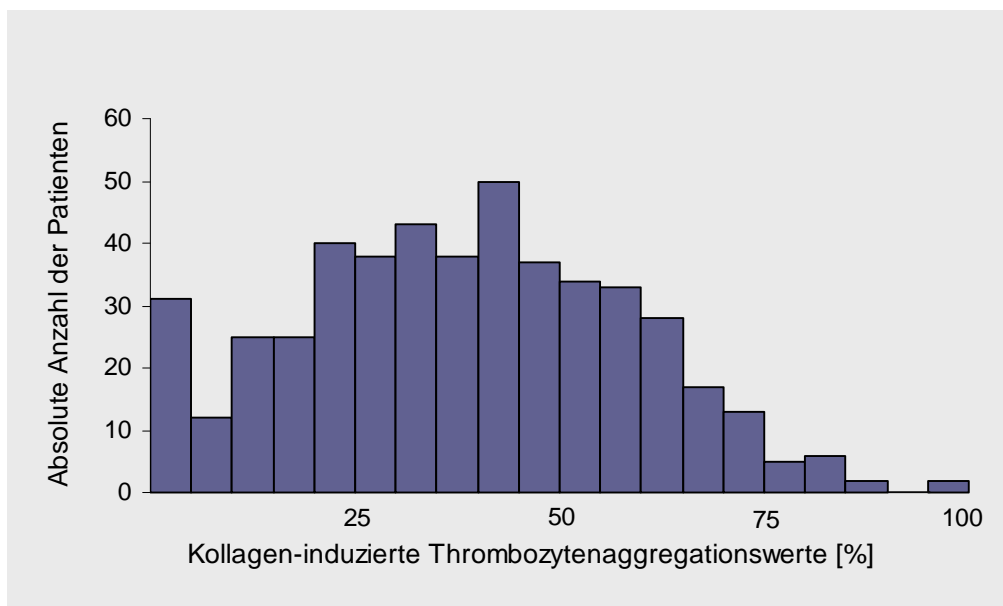


Abb. 7b: Thrombozytenaggregationswerte des gesamten Patientenkollektivs nach Stimulation durch Kollagen

Bei Gegenüberstellung der gemessenen ADP- und Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregationswerte beim gesamten Patientenkollektiv ließ sich beobachten, dass höhere ADP-induzierte Thrombozytenaggregationswerte mit höheren Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregationswerten korrelierten, wobei die Streuung der Werte groß ist (Abb. 8).

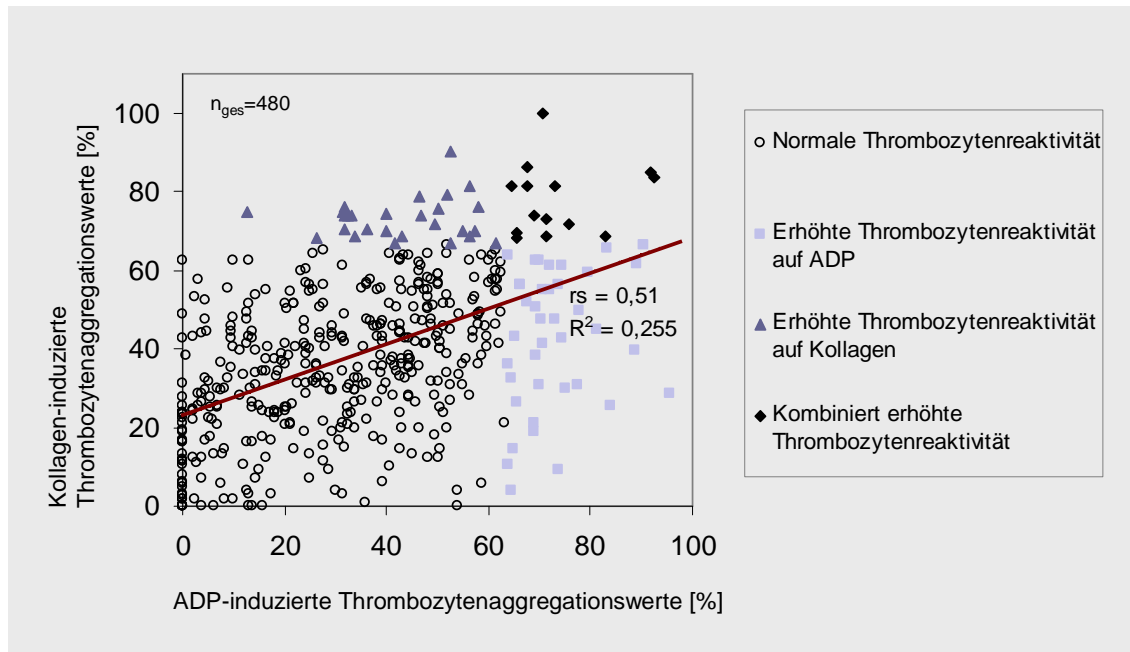


Abb. 8: ADP- und Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregationswerte des gesamten Studienkollektivs mit Regressionsgerade (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (rs): 0,51, $p < 0,001$, Bestimmtheitsmaß R^2 : 0,255)

Eine erhöhte Thrombozytenreaktivität wurde auf ADP bei 53 Patienten (11,0 %) und auf Kollagen bei 42 Patienten (8,8 %) beobachtet. Darüber hinaus zeigten 14 Patienten (2,9 %) eine kombiniert erhöhte Thrombozytenreaktivität (Abb. 9).

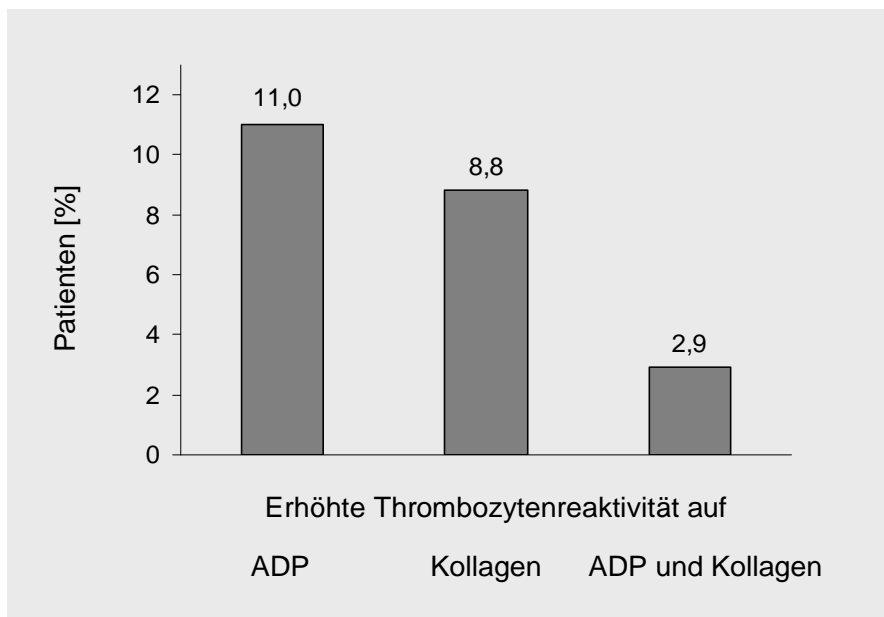


Abb. 9: Anteil der Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP bzw. Kollagen am Gesamtkollektiv

Es zeigte sich, dass bei Patienten >65 Jahre die Mediane der Thrombozytenaggregationswerte signifikant höher waren als bei Patienten ≤65 Jahren (ADP: 38,8 % vs. 31,2 %, $p < 0,01$; Kollagen: 41,3 % vs. 35,0 %, $p < 0,05$; Abb. 10). Zwischen diesen beiden Altersgruppen bestand jedoch kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität.

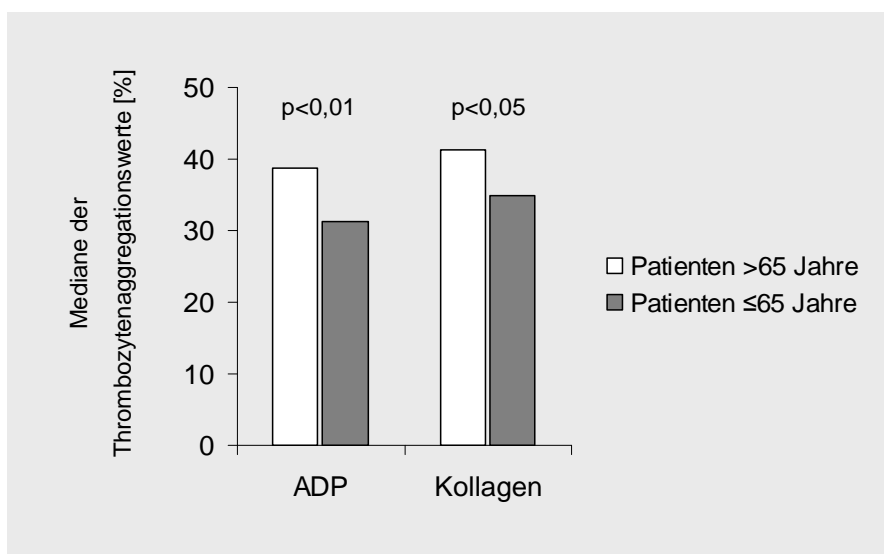


Abb. 10: Mediane der ADP- bzw. Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregationswerte bei Patienten >65 und ≤65 Jahre

Bei Betrachtung der Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP zeigte sich, dass 26,4 % von ihnen zusätzlich eine erhöhte Thrombozytenreaktivität auf Kollagen aufwiesen (Abb. 11a). In Zusammenhang hiermit steht der signifikant höhere mediane Kollagen-induzierte Aggregationswert bei den Patienten mit erhöhter im Vergleich zu denen mit normaler Thrombozytenreaktivität auf ADP (55,0 % vs. 35,3 %, $p < 0,001$). Umgekehrt hatten 33,3 % der Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf Kollagen gleichzeitig erhöhte Thrombozytenaggregationswerte unter ADP (Abb. 11b). Es zeigte sich, dass der mediane ADP-induzierte Aggregationswert in der Gruppe der Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf Kollagen signifikant höher war als im Patientenkollektiv mit normaler Thrombozytenreaktivität auf Kollagen (53,8 % vs. 29,4 %, $p < 0,001$).

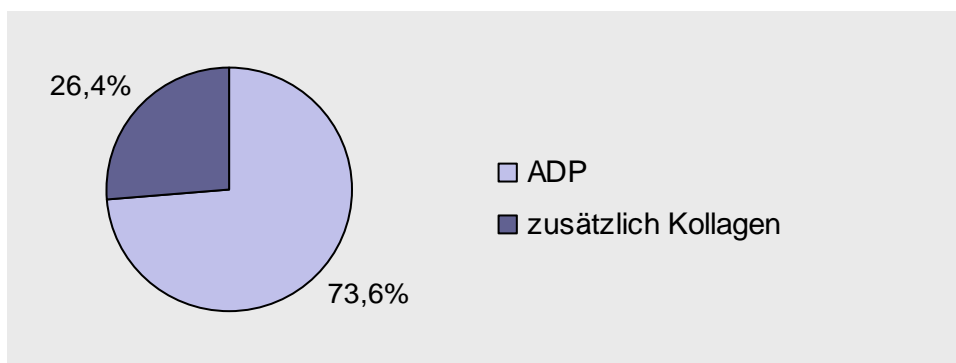


Abb. 11a: Vorliegen von erhöhter Thrombozytenreaktivität auf Kollagen bei Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP

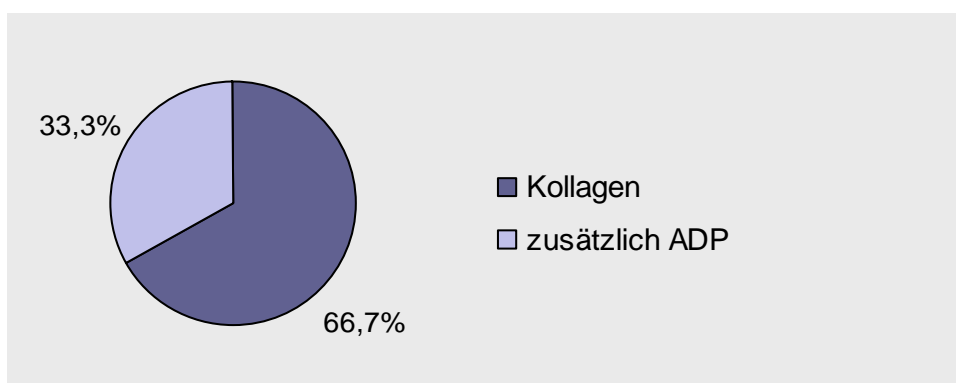


Abb. 11b: Vorliegen von erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP bei Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf Kollagen

Nach Bestimmung der Prävalenz von Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP und Kollagen wurde eine nähere Untersuchung dieser Patientengruppe vorgenommen.

Das Kollektiv der Patienten mit ACS wies einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP und/oder Kollagen auf als das Kollektiv der Patienten mit SAP (ADP: 14,9 % vs. 7,7 %, Kollagen: 11,8 % vs. 6,2 %, ADP und Kollagen: 5,0 % vs. 1,2 %, $p < 0,05$; Abb. 12).

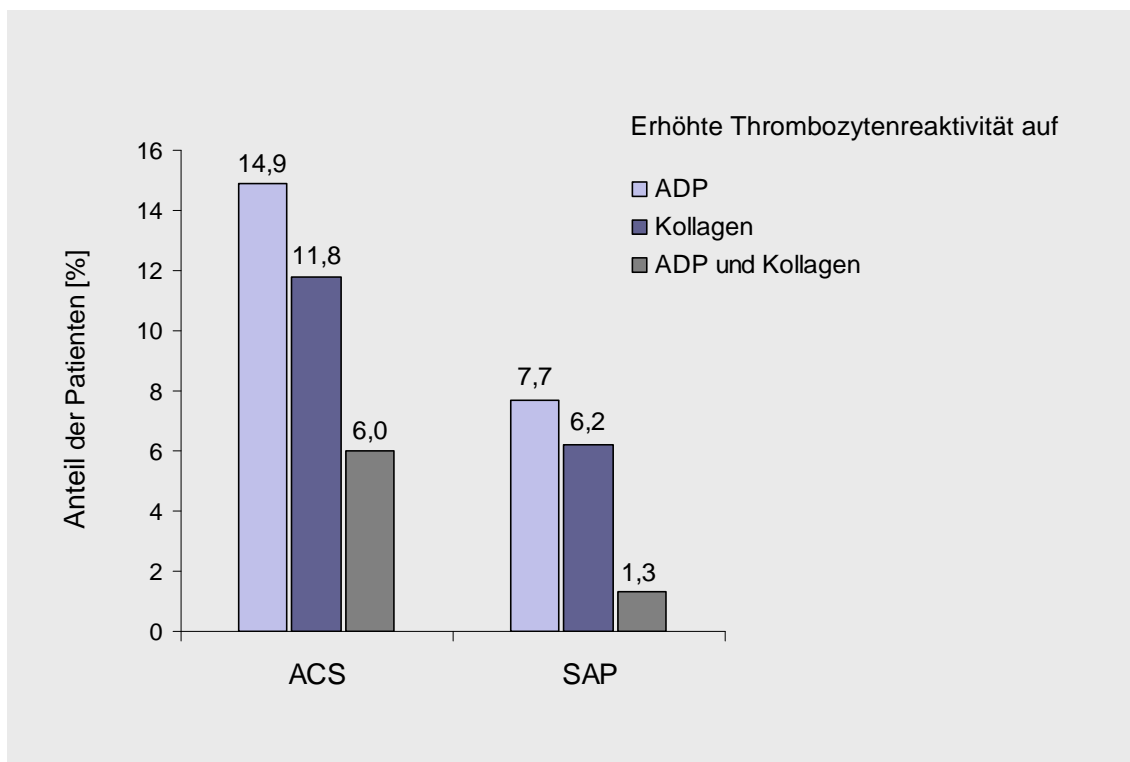


Abb. 12: Vergleich der Prävalenz von erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP, Kollagen sowie ADP und Kollagen bei Patienten mit ACS und SAP

Umgekehrt zeigte sich in der Univariatanalyse, dass Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP und/oder Kollagen signifikant häufiger an ACS litten als Patienten mit normaler Thrombozytenreaktivität (ADP: 62,3 %, Kollagen: 61,9 %, ADP und Kollagen: 78,6 % vs. 43,4 % bei normaler Thrombozytenreaktivität; $p < 0,05$).

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit ACS hatten Myokardinfarkte den größten Einfluss auf die postinterventionelle Thrombozytenreaktivität. In der Gruppe mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP betrug der Anteil der Patienten mit STEMI 35,4 % (vs. 21,0 % im gesamten Kollektiv), derjenigen mit NSTEMI 33,3 % (vs. 15,9 %) und jener mit IAP 2,1 % (vs. 7,4 %); $p < 0,001$.

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf Kollagen belief sich der Anteil der Patienten mit STEMI auf 28,6 % (vs. 21,0 %), derjenigen mit NSTEMI auf 19,0 % (vs. 15,9 %) und derer mit IAP auf 9,5 % (vs. 7,4 %); $p = 0,36$. Unter den Patienten mit kombiniert erhöhter Thrombozytenreaktivität wiesen 46,2 % einen STEMI auf (vs. 21,0 % im gesamten Kollektiv), 30,8% einen NSTEMI (vs. 15,9 %) sowie kein Patient eine IAP (vs. 7,4 %); $p = 0,02$ (Abb. 13).

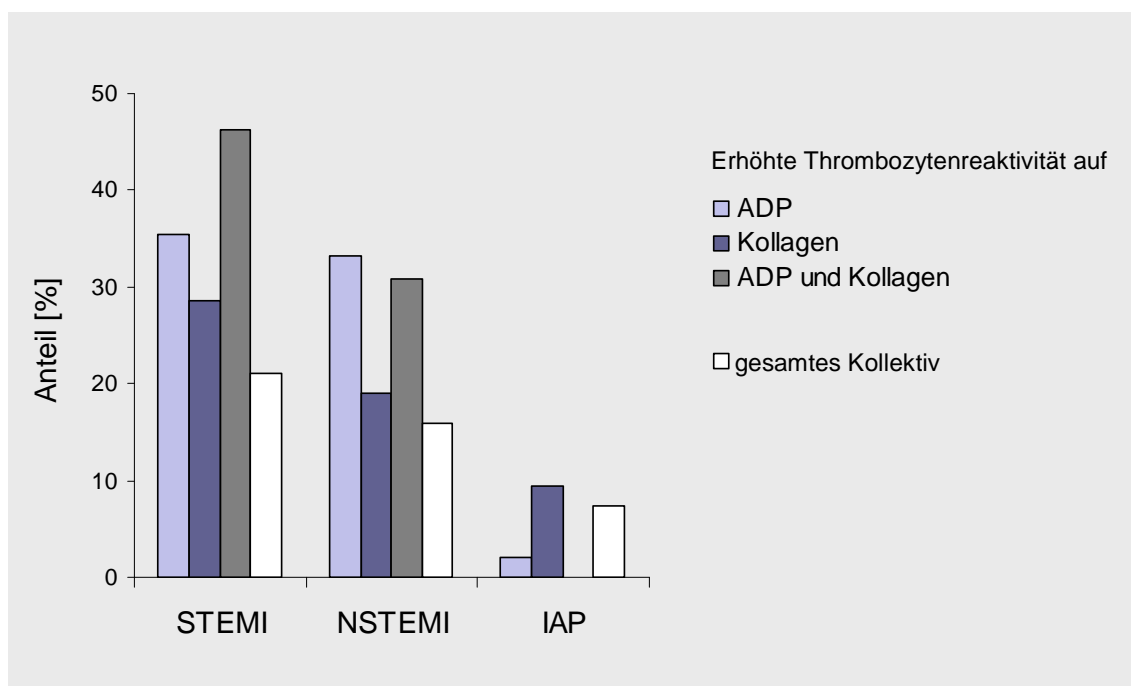


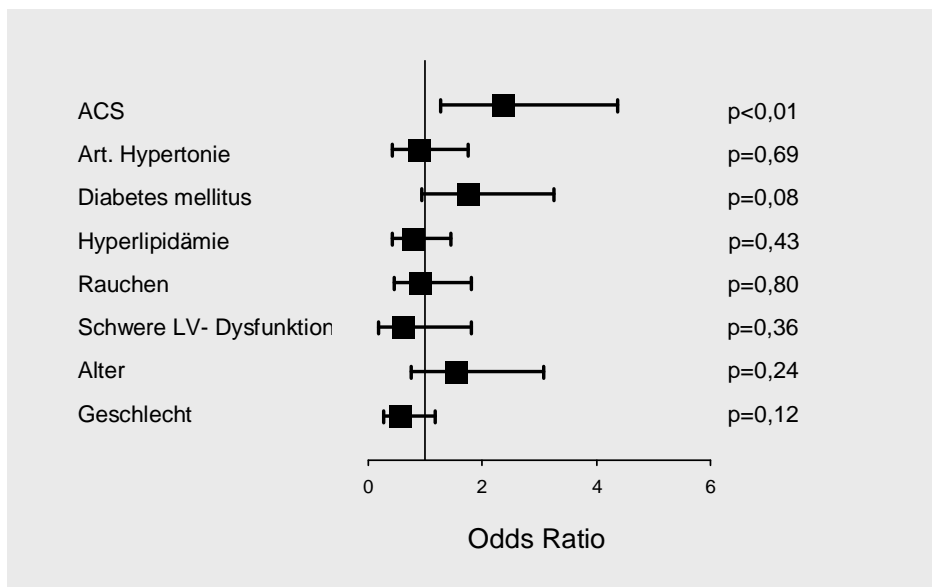
Abb. 13: Prozentualer Anteil der Patienten mit STEMI, NSTEMI und IAP am gesamten Kollektiv und am Kollektiv der Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP und/oder Kollagen

Die Verteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie eingenommener Medikamente zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit erhöhter und denen mit normaler Thrombozytenreaktivität mit der Ausnahme, dass bei Patienten mit normaler Thrombozytenreaktivität die Behandlung mit Beta-Blockern häufiger war (Tabelle 1).

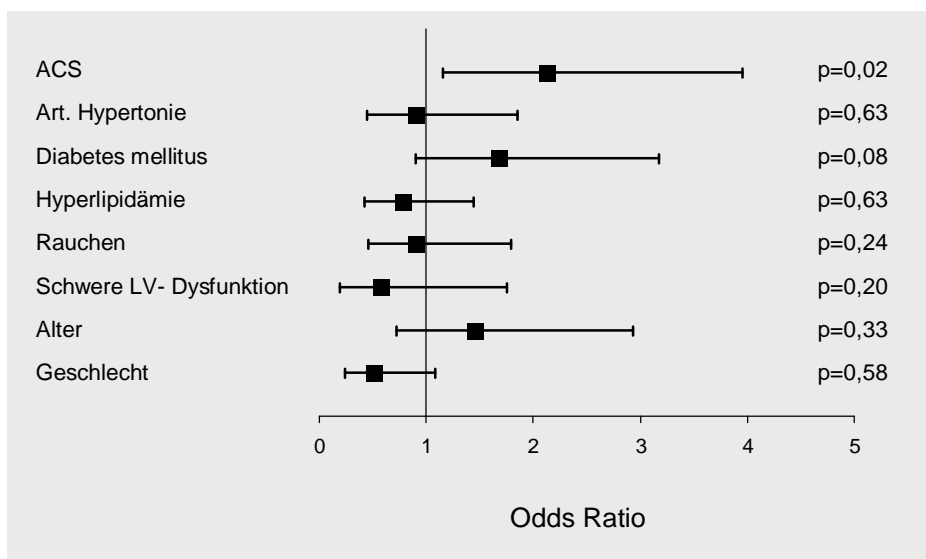
Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass das ACS unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Zigarettenkonsum), schwerer linksventrikulärer Dysfunktion (EF <30 %) sowie von Alter und Geschlecht mit gesteigerter Thrombozytenreaktivität bezüglich ADP, Kollagen und deren Kombination assoziiert ist (Abb. 14a-c).

Unter den nicht signifikanten Faktoren zeigte Diabetes den stärksten Einfluss auf eine erhöhte Thrombozytenreaktivität auf ADP und Kollagen sowie auf deren Kombination (Abb. 14a-c).

a) Erhöhte Thrombozytenreaktivität auf ADP



b) Erhöhte Thrombozytenreaktivität auf Kollagen



c) Erhöhte Thrombozytenreaktivität auf ADP und Kollagen

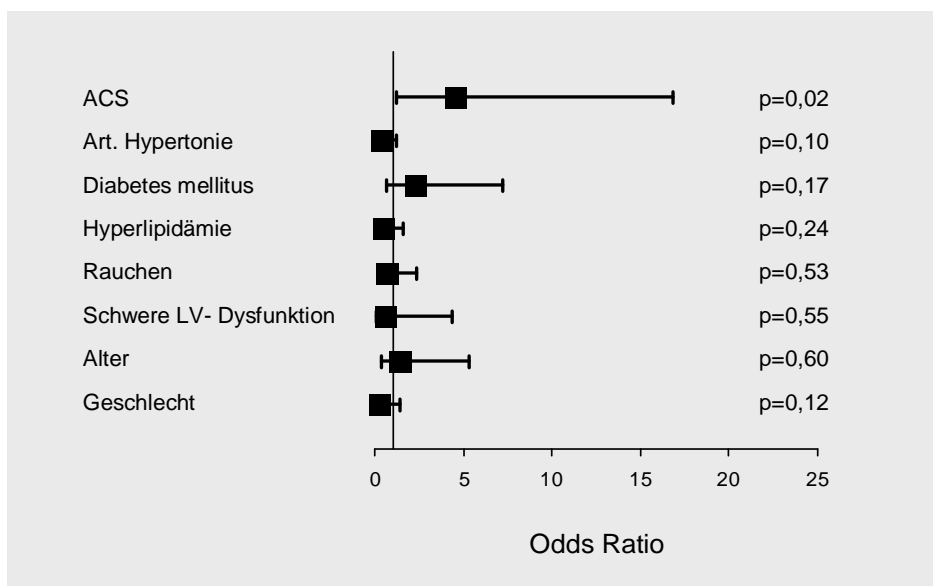


Abb. 14 a-c: Odds Ratios für den Einfluss von ACS, kardiovaskulären Risikofaktoren, schwerer LV-Dysfunktion, Alter (>65 Jahre) und Geschlecht auf die erhöhte Thrombozytenreaktivität auf ADP (a), Kollagen (b) sowie ADP und Kollagen (c);

Odds Ratio >1: positiver Zusammenhang, Odds Ratio <1: negativer Zusammenhang, Odds Ratio = 1: kein Zusammenhang der o.g. Faktoren mit erhöhter Thrombozytenreaktivität

4. Diskussion

Die grundlegende Erkenntnis dieser Studie ist, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom trotz antithrombozytärer Therapie mit ASS und Clopidogrel eine erhöhte Thrombozytenreaktionsbereitschaft haben.

In einer großen Kohorte aus konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit SAP und ACS, die eine koronare Stentimplantation erhalten hatten, wurde die Thrombozytenreaktionsbereitschaft untersucht sowie Faktoren bestimmt, die auf eine erhöhte Thrombozytenreaktivität hinweisen könnten.

Zur Messung der Thrombozytenreaktionsbereitschaft wurde die Methode der Lichttransmissionsaggregometrie verwendet, die ein zuverlässiges Verfahren zur Bewertung der Thrombozytenfunktion darstellt [32]. Zur indirekten Untersuchung der Wirkung von ASS diente Kollagen als Thrombozytenagonist. Aus früheren Arbeiten geht hervor, dass die Kollagen-induzierte Aggregation empfindlich auf ASS ist [35, 36].

Die Wirkung des ADP-Rezeptor-Blockers Clopidogrel wurde mithilfe der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation beurteilt. Es wurde eine hohe ADP-Konzentration (20 $\mu\text{mol/l}$) eingesetzt, um eine endgültige, nicht nur vorübergehende Thrombozytenaggregation zu erzielen. Die ADP-Konzentration in dieser Studie wurde bereits in früheren Arbeiten verwendet [23].

Die Mehrheit der Studienpatienten (ca. 90 %) war bereits bei Einschluss in die Studie dauerhaft mit ASS vorbehandelt. In der Literatur ist die Assoziation einer Dauerbehandlung mit ASS mit einer herabgesetzten thrombozytären Empfindlichkeit gegenüber diesem Medikament beschrieben [37].

Einschränkend ist zu der vorliegenden Studie zu sagen, dass die individuelle Dauer der ASS-Behandlung, welche die Messung der Thrombozytenreaktionsbereitschaft beeinflusst haben könnte, nicht ermittelt werden konnte.

Es zeigte sich eine interindividuelle Variabilität der gemessenen Thrombozytenaggregationswerte und somit ein individuell verschiedenes Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie. Diese Beobachtung machten auch Serebruany und Mitarbeiter bei ihrer Untersuchung des thrombozytären Ansprechens auf Clopidogrel [24].

In einer von Lev et al. veröffentlichten Studie lagen bei 9 % bis 15 % der untersuchten Patienten eine ASS-„Resistenz“ und bei 24 % eine Clopidogrel-„Resistenz“ vor [25]. In einer Untersuchung von Müller et al. wiesen 11 % der Patienten ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel auf [23]. Das Ergebnis der vorliegenden Studie zeigt eine gute Übereinstimmung mit diesen früher veröffentlichten Daten: Reduziertes Ansprechen auf Clopidogrel (erhöhte Thrombozytenreaktivität auf ADP) wurde bei ca. 11 %, reduziertes Ansprechen auf ASS (erhöhte Thrombozytenreaktivität auf Kollagen) bei ca. 9 % und reduziertes Ansprechen auf Clopidogrel und ASS (kombiniert erhöhte Thrombozytenreaktivität) bei ca. 3 % der Patienten gefunden.

Ältere Patienten (>65 Jahre) wiesen gegenüber jüngeren (≤65 Jahre) sowohl unter ADP als auch unter Kollagen signifikant höhere Thrombozytenaggregationswerte auf. Gleichwohl bestand zwischen diesen beiden Altersgruppen kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der erhöhten Thrombozytenreaktivität auf ADP und Kollagen. Umgekehrt waren auch innerhalb der Gruppen mit erhöhter Thrombozytenreaktivität nicht signifikant mehr ältere Patienten. In einer Untersuchung von Gum und Mitarbeitern wurde ein Trend hin zu mehr älteren Patienten unter denjenigen mit ASS-„Resistenz“ bzw. unter den ASS-„Semirespondern“ beobachtet [38].

Weiterhin wurde beobachtet, dass unter den Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf ADP ein relativer Anteil von 26,4 % zusätzlich eine erhöhte Thrombozytenreaktivität auf Kollagen aufwies, also ein kombiniert vermindertes Ansprechen auf ASS und Clopidogrel zeigte.

Bei den Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität auf Kollagen hatte sogar jeder dritte Patient (33,3 %) gleichzeitig eine erhöhte Thrombozytenreaktivität auf ADP. Für Patienten, die vermindert auf eines der beiden antithrombozytären Medikamente ansprechen, bedeutet dies somit ein hohes Risiko für ein kombiniert vermindertes Ansprechen auf ASS und Clopidogrel. Diese Beobachtung stimmt weitgehend mit einer früheren Untersuchung an einem kleineren Patientenkollektiv überein, bei der eine hohe Anzahl (ca. 47 %) von Patienten mit Clopidogrel-„Resistenz“ unter den Patienten mit ASS-„Resistenz“ ermittelt wurde [25].

Dieses kombiniert verminderte Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie könnte ein Problem bei der Behandlung von solchen Patienten darstellen, die aufgrund reduzierten Ansprechens auf ASS oder wegen Kontraindikationen gegen ASS auf dieses Medikament verzichten müssen und daher eigentlich mit Clopidogrel als Therapiealternative behandelt werden würden. Allerdings dürfte dieses Problem in der klinischen Routine aufgrund der verhältnismäßig niedrigen Rate an Patienten mit kombiniert vermindertem Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie nur selten auftreten.

Es zeigte sich, dass das ACS unabhängig von anderen klinischen Faktoren mit einer erhöhten Thrombozytenreaktivität auf ADP/Kollagen assoziiert ist. Eine mögliche Erklärung der beobachteten postinterventionell gesteigerten Thrombozytenaggregationswerte bei Patienten mit ACS könnte eine schon vor PTCA vorhandene erhöhte Thrombozytenaktivität in diesem Patientenkollektiv sein. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass instabile Angina Pectoris [39] und akuter Myokardinfarkt [40] mit gesteigerter Thrombozytenaktivität assoziiert sind.

Eine Untersuchung von Gurbel et al. zeigte eine Korrelation zwischen der Thrombozytenaktivität vor Stentimplantation und thrombozytärem Ansprechen auf Clopidogrel nach Stentimplantation [22]. Dies bedeutet, dass Patienten mit ACS inadäquates Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie teilweise wegen einer präinterventionell erhöhten Thrombozytenaktivität zeigen.

In der vorliegenden Studie wurden weder eine Messung der Thrombozytenaggregationsstärke vor Stentimplantation noch weitergehende Verlaufsmessungen postinterventionell durchgeführt. Letztere erwiesen sich in der Arbeit von Gurbel mindestens über einen Zeitraum von fünf Tagen als variabel.

Dennoch zeigen die Daten der vorliegenden Studie, dass die Therapie mit ASS und Clopidogrel in der akuten Phase, ca. 24 Stunden nach dem koronaren Ereignis, bei einem bedeutenden Anteil der Patienten mit ACS nicht effektiv ist. Es liegt somit eine verminderte Wirksamkeit der konventionellen antithrombozytären Therapie bei einem Teil der Patienten mit ohnehin erhöhtem Risiko für ein erneutes thromboischämisches Ereignis vor.

In dieser Studie bestand keine Assoziation zwischen den erfassten kardiovaskulären Risikofaktoren und einer erhöhten Thrombozytenreaktivität. In der Literatur ist ein Einfluss von Diabetes mellitus Typ II auf das thrombozytäre Ansprechen auf ASS und Clopidogrel beschrieben worden [41-43]. In der multivariaten Analyse der vorliegenden Studie zeigte Diabetes mellitus Typ II den zwar nicht signifikanten jedoch gegenüber anderen Risikofaktoren stärksten Einfluss auf eine erhöhte Thrombozytenreaktivität und damit auf das Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie.

In der Literatur gibt es mehrere Hinweise, dass vermindertes Ansprechen auf die duale antithrombozytäre Therapie mit einer eingeschränkten klinischen Prognose einhergeht. So wurde in einer Untersuchung an einem Patientenkollektiv mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine Assoziation zwischen ASS-„Resistenz“ und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [26] gefunden.

Auch der Arbeit von Gum und Mitarbeitern ist zu entnehmen, dass ASS-„Resistenz“ ein unabhängiger Prädiktor für langfristig auftretende Ereignisse ist [21]. Die Assoziation der Clopidogrel-„Resistenz“ mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten nach STEMI wurde von Matetzky und Mitarbeitern nachgewiesen [44].

Eine größere Studie an Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit zeigte unter den Patienten mit vermindertem Ansprechen auf Clopidogrel ebenfalls eine signifikant höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen kardiovaskulärer Genese als unter Patienten mit normalem Ansprechen auf Clopidogrel [30].

Insgesamt zeigt sich also, dass inadäquates Ansprechen auf ASS und Clopidogrel nachteilige Auswirkungen auf die klinische Prognose der betroffenen Patienten haben kann. Dies lässt die Dringlichkeit erkennen, die pathophysiologischen Vorgänge zur Entstehung des verminderten Ansprechens auf die antithrombozytäre Therapie zu erforschen und nach alternativen Therapiestrategien für diese Patienten zu suchen.

In der Literatur werden verschiedene Ursachen und Mechanismen des verminderten Ansprechens auf ASS und Clopidogrel diskutiert. Zunächst könnte die patientenspezifische intestinale Absorption der Substanzen eine Rolle spielen. Zwar ist zumindest für Clopidogrel bekannt, dass dessen Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme relativ unabhängig von Alter und aufgenommener Nahrung des Patienten ist, dennoch gibt es beträchtliche interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik dieses Medikaments. Trotzdem besteht eine gute Korrelation zwischen der aufgenommenen Dosis an Clopidogrel und dessen maximaler Plasmakonzentration [19].

Bei Clopidogrel könnte die CYP3A4-abhängige hepatische Biotransformation eine Rolle bei der individuellen Variabilität des antithrombozytären Effekts von Clopidogrel spielen. In der Literatur wird berichtet, dass eine geringe Aktivität dieses Enzyms [15] oder eine gleichzeitige Nutzung dieses Metabolisierungswegs durch Statine [45] die antithrombozytäre Wirkung von Clopidogrel abschwächen.

In der vorliegenden Studie wurde kein signifikanter Unterschied der mittleren Aggregationswerte zwischen dem Patientenkollektiv mit und dem ohne Therapie mit Statinen gefunden.

Eine weitere Differenzierung zwischen CYP3A4- und nicht CYP3A4-metabolisierten Statinen wurde nicht vorgenommen, jedoch weisen Daten aus ex vivo Untersuchungen sowie klinischen Studien darauf hin, dass der Metabolisierungsweg von Statinen in konventioneller Dosis keinen signifikanten Einfluss auf die antithrombozytäre Wirkung von Clopidogrel [46, 47] und auch keinen prognoseverschlechternden Effekt [48] bei Patienten unter dualer antithrombozytärer Therapie hat.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit des individuell unterschiedlichen Ansprechens auf Clopidogrel bietet die patientenspezifische Thrombozytenantwort. Die sie beeinflussenden Faktoren sind sicherlich vielfältig. Kürzlich wurden bei gesunden Probanden Gen-Variationen des ADP-Rezeptors [27] sowie des Cytochrom P450-Enzyms [28, 29] mit gesteigerter ADP-induzierter Thrombozytenaggregation in Verbindung gebracht.

Um ein vermindertes Ansprechen auf ASS zu erklären, gibt es ebenfalls verschiedene Ansätze. Denkbar wären Polymorphismen oder Mutationen des Cyclooxygenase-1-Gens, die eine Blockierung der COX-1 durch ASS verhindern könnten. Bisher ist eine derartige Mutation nicht nachgewiesen. Auch könnte eine Rolle spielen, dass kernhaltige Zellen wie beispielsweise Monozyten oder Gefäßendothelzellen den Thrombozyten Prostaglandin H_2 zur Verfügung stellen können oder auch selbst in der Lage sind, Thromboxan A_2 zu produzieren. Außerdem können kernhaltige Zellen im Gegensatz zu Thrombozyten das Enzym COX-1 regenerieren. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit stellt die Prostaglandin H_2 -Synthese über die COX-2 kernhaltiger Zellen dar [26].

Weiterhin ist unklar, wie es zu einem kombiniert verminderten Ansprechen kommt, weshalb also bei einem verminderten Ansprechen gegenüber ASS oder Clopidogrel ein reduziertes Ansprechen auf die jeweils andere antithrombozytäre Substanz relativ häufig ist. Es gibt Hinweise, dass Thrombozyten bei ASS-„resistenten“ Patienten eine gesteigerte Sensitivität gegenüber Agonisten wie ADP aufweisen [49]. Dies könnte eine abgeschwächte Wirkung des ADP-Rezeptor-Blockers Clopidogrel bei ASS-„resistenten“ Patienten erklären.

Bevor jedoch die betroffenen Patienten einer adäquaten Therapie zugeführt werden können, muss ein vermindertes Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie zunächst diagnostiziert werden.

In Zukunft wäre daher eventuell ein geeignetes Screeningverfahren sinnvoll, um Patienten mit vermindertem Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie möglichst frühzeitig zu identifizieren. Der Einsatz so genannter Point-Of-Care-Tests ist derzeit in klinischer Erprobung.

Verschiedene therapeutische Alternativen für Patienten mit reduziertem Ansprechen auf die antithrombozytären Medikamente wären denkbar. Einerseits käme die zusätzliche Gabe von antithrombozytär wirksamen GPIIb/IIIa-Inhibitoren in Betracht. Ein positiver Effekt hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse konnte in der „ISAR-REACT 2-Studie“ bei Patienten mit ACS nachgewiesen werden [50]. Die „CLEAR PLATELETS-Studie“ zeigte eine zusätzliche Hemmung der Thrombozytenreaktionsbereitschaft durch den GPIIb/IIIa-Inhibitor Eptifibatide bei Patienten nach Stentimplantation, die mit einer Clopidogrel-Aufsättigungsdosis von 600 mg behandelt wurden [51].

Eine andere Möglichkeit für die Behandlung von Patienten mit vermindertem Ansprechen auf Clopidogrel könnte eine Dosiserhöhung von Clopidogrel sein. Wie eine Veröffentlichung von Kastrati et al. zeigte, konnte bei Patienten, die mit Clopidogrel als Dauertherapie behandelt wurden, eine Verstärkung der antithrombozytären Therapiewirkung durch zusätzliche Gabe einer Dosis Clopidogrel von 600 mg erreicht werden [52]. Dies bedeutet, dass zumindest eine vorübergehende Steigerung der Thrombozyteninhibition durch Verabreichung höherer Dosen Clopidogrel möglich ist. Ob aus der Erhöhung der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis von 600 mg auf 900 mg eine zusätzliche antithrombozytäre Wirkung resultiert, ist in der Literatur umstritten. So zeigte die Albion-Studie einen positiven Effekt einer Clopidogrel-Aufsättigungsdosis von 900 mg [53], während dies in einer Untersuchung von Von Beckenrath et al. nicht der Fall war [54].

Ein eventuell bestehender positiver Effekt einer gesteigerten Erhaltungsdosis von Clopidogrel und ASS auf die Thrombozytenaggregationsfähigkeit sollte zukünftig in weitergehenden systematischen Studien evaluiert werden.

Allerdings muss bei einer zusätzlichen Dosissteigerung der Thrombozytenaggregationshemmer das Ziel der besseren antithrombozytären Wirkung gegen die dann erhöhte Gefahr von Blutungen abgewogen werden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass ein vermindertes Ansprechen auf die antithrombozytären Medikamente ASS und Clopidogrel ein klinisch relevantes Phänomen ist und dass insbesondere Patienten mit ACS davon betroffen sind. Der Einsatz eines geeigneten Screeningverfahrens, um Patienten mit reduziertem Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie frühzeitig zu erkennen, wäre künftig zu erwägen. Gleichzeitig sollten sich weitergehende systematische Studien anschließen, um alternative Therapieoptionen für die betroffenen Patienten zu untersuchen. In Zukunft wäre eine genaue Klärung der Ursachen des verminderten Ansprechens auf die antithrombozytäre Therapie sinnvoll, nicht zuletzt, weil sich dadurch ebenfalls alternative Behandlungsmöglichkeiten der betroffenen Patienten ergeben, die zu einer Verbesserung der klinischen Prognose führen können.

5. Zusammenfassung

Die antithrombozytäre Wirksamkeit von ASS und Clopidogrel ist bei einem Teil der behandelten Patienten deutlich reduziert. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung von klinischen Faktoren, die Einfluss auf ein vermindertes Ansprechen auf die duale Therapie mit ASS und Clopidogrel haben.

Hierzu wurde konsekutiv bei 480 Patienten, die nach Stentimplantation mit ASS und Clopidogrel behandelt wurden, die Thrombozytenreaktionsbereitschaft mittels Lichttransmissionsaggregometrie gemessen. Als Thrombozytenaggonisten dienten Kollagen und ADP, wobei von einer erhöhten Thrombozytenreaktivität ausgegangen wurde, wenn die Thrombozytenaggregationswerte im oberen Drittel des Messbereichs lagen.

Unter ADP lag bei 53 Patienten (11,0 %) und unter Kollagen bei 42 Patienten (8,8 %) eine erhöhte Thrombozytenreaktivität vor. Bei 14 Patienten (2,9 %) wurden sowohl unter ADP als auch unter Kollagen erhöhte Thrombozytenaggregationswerte gemessen. Es stellte sich heraus, dass das Kollektiv der Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine signifikant größere Zahl an Patienten mit erhöhter Thrombozytenreaktivität aufwies als das Kollektiv der Patienten mit stabiler Angina Pectoris (ADP: 14,9 % vs. 7,7 %; Kollagen: 11,8 % vs. 6,2 %; ADP und Kollagen: 6,0 % vs. 1,3 %).

Insgesamt ergab diese Studie, dass das akute Koronarsyndrom mit erhöhter Thrombozytenreaktivität und somit verminderter Wirksamkeit der antithrombozytären Therapie assoziiert ist. Wie frühere Untersuchungen zeigten, haben Patienten mit vermindertem Ansprechen auf ASS und Clopidogrel eine schlechtere Prognose.

Für den klinischen Alltag könnte es bedeutsam werden, insbesondere bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die antithrombozytäre Therapiewirksamkeit zu überprüfen sowie nach therapeutischen Alternativen für Patienten, die von vermindertem Ansprechen auf ASS und Clopidogrel betroffen sind, zu suchen. Eine Beurteilung des Zusammenhangs zwischen einer Anpassung der Therapie nach Thrombozytenfunktionsdiagnostik und Verbesserung der klinischen Prognose sollte sich anschließen.

6. Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenylatcyclase
ACS	akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
COX	Cyclooxygenase
CYP	Cytochrom P
EF	Ejektionsfraktion
GP	Glykoprotein
IAP	instabile Angina Pectoris
IP3	Inositoltrisphosphat
IQR	mittlerer Quartilabstand
KHK	koronare Herzkrankheit
LAD	left anterior descending coronary artery
LCX	left circumflex coronary artery
LTA	Lichttransmissionsaggregometrie
M	arithmetisches Mittel
Med.	Median
NSTEMI	non-ST-elevation myocardial infarction
PKA	Proteinkinase A
PLC	Phospholipase C
PPP	platelet poor plasma
PRP	platelet rich plasma
PTCA	perkutane transluminale Coronarangioplastie
RCA	right coronary artery
SAP	stabile Angina Pectoris
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
VASP	Vasodilatator-stimuliertes Phosphoprotein

7. Literaturverzeichnis

1. Geisler, T., Bhatt, D.L. (2004)
The role of inflammation in atherothrombosis: current and future strategies of medical treatment
Med Sci Monit, 10, RA308-16
2. Lüscher, A.J. (2000)
Atherosclerosis
Nature, 407, 233-41
3. Ross, R. (1999)
Atherosclerosis--an inflammatory disease
N Engl J Med, 340, 115-26
4. Hansson, G.K. (2005)
Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease
N Engl J Med, 352, 1685-95
5. Abrams, J., Thadani, U. (2005)
Therapy of stable angina pectoris: the uncomplicated patient
Circulation, 112, e255-9
6. King, S.B., 3rd, Meier, B. (2000)
Interventional treatment of coronary heart disease and peripheral vascular disease
Circulation, 102, IV81-6
7. 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, 624-9
8. Luscher, T.F., Steffel, J., Eberli, F.R., Joner, M., Nakazawa, G., Tanner, F.C., Virmani, R. (2007)
Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications
Circulation, 115, 1051-8
9. Massberg, S., Schulz, C., Gawaz, M. (2003)
Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome
Semin Vasc Med, 3, 147-62
10. Awtry, E.H., Loscalzo, J. (2000)
Aspirin
Circulation, 101, 1206-18
11. Antithrombotic Trialists' 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

12. CAPRIE Steering Committee (1996)
A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE).
Lancet, 348, 1329-39
13. Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, S.R., Chrolavicius, S., Tognoni, G., Fox, K.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
14. Steinhubl, S.R., Berger, P.B., Mann, J.T., 3rd, Fry, E.T., DeLago, A., Wilmer, C., Topol, E.J. (2002)
Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial
Jama, 288, 2411-20
15. Lau, W.C., Gurbel, P.A., Watkins, P.B., Neer, C.J., Hopp, A.S., Carville, D.G., Guyer, K.E., Tait, A.R., Bates, E.R. (2004)
Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance
Circulation, 109, 166-71
16. Savi, P., Pereillo, J.M., Uzabiaga, M.F., Combalbert, J., Picard, C., Maftrand, J.P., Pascal, M., Herbert, J.M. (2000)
Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel
Thromb Haemost, 84, 891-6
17. Hankey, G.J., Eikelboom, J.W. (2003)
Antiplatelet drugs
Med J Aust, 178, 568-74
18. Hollopeter, G., Jantzen, H.M., Vincent, D., Li, G., England, L., Ramakrishnan, V., Yang, R.B., Nurden, P., Nurden, A., Julius, D., Conley, P.B. (2001)
Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs
Nature, 409, 202-7
19. Kastrati, A., Schomig, A., Schomig, E. (2004)
Are we making efficient use of clopidogrel?
Eur Heart J, 25, 454-6
20. Muller, I., Seyfarth, M., Rudiger, S., Wolf, B., Pogatsa-Murray, G., Schomig, A., Gawaz, M. (2001)
Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement
Heart, 85, 92-3
21. Gum, P.A., Kottke-Marchant, K., Welsh, P.A., White, J., Topol, E.J. (2003)
A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease
J Am Coll Cardiol, 41, 961-5

22. Gurbel, P.A., Bliden, K.P., Hiatt, B.L., O'Connor, C.M. (2003)
Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity
Circulation, 107, 2908-13
23. Muller, I., Besta, F., Schulz, C., Massberg, S., Schonig, A., Gawaz, M. (2003)
Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement
Thromb Haemost, 89, 783-7
24. Serebruany, V.L., Steinhubl, S.R., Berger, P.B., Malinin, A.I., Bhatt, D.L., Topol, E.J. (2005)
Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals
J Am Coll Cardiol, 45, 246-51
25. Lev, E.I., Patel, R.T., Maresh, K.J., Guthikonda, S., Granada, J., DeLao, T., Bray, P.F., Kleiman, N.S. (2006)
Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance
J Am Coll Cardiol, 47, 27-33
26. Eikelboom, J.W., Hirsh, J., Weitz, J.I., Johnston, M., Yi, Q., Yusuf, S. (2002)
Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events
Circulation, 105, 1650-5
27. Fontana, P., Dupont, A., Gandrille, S., Bachelot-Loza, C., Reny, J.L., Aiach, M., Gaussem, P. (2003)
Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects
Circulation, 108, 989-95
28. Hulot, J.S., Bura, A., Villard, E., Azizi, M., Remones, V., Goyenvalle, C., Aiach, M., Lechat, P., Gaussem, P. (2006)
Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects
Blood, 108, 2244-7
29. Suh, J.W., Koo, B.K., Zhang, S.Y., Park, K.W., Cho, J.Y., Jang, I.J., Lee, D.S., Sohn, D.W., Lee, M.M., Kim, H.S. (2006)
Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel
Cmaj, 174, 1715-22
30. Geisler, T., Langer, H., Wydymus, M., Gohring, K., Zurn, C., Bigalke, B., Stellos, K., May, A.E., Gawaz, M. (2006)
Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation
Eur Heart J, 27, 2420-5

31. Wenaweser, P., Dorffler-Melly, J., Imboden, K., Windecker, S., Togni, M., Meier, B., Haerberli, A., Hess, O.M. (2005)
Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy
J Am Coll Cardiol, 45, 1748-52
32. Yee, D.L., Sun, C.W., Bergeron, A.L., Dong, J.F., Bray, P.F. (2005)
Aggregometry detects platelet hyperreactivity in healthy individuals
Blood, 106, 2723-9
33. Hochholzer, W., Trenk, D., Frundi, D., Blanke, P., Fischer, B., Andris, K., Bestehorn, H.P., Buttner, H.J., Neumann, F.J. (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, 2560-4
34. Born, G.V., Cross, M.J. (1963)
The Aggregation of Blood Platelets
J Physiol, 168, 178-95
35. Kawasaki, T., Ozeki, Y., Igawa, T., Kambayashi, J. (2000)
Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin
Stroke, 31, 591-5
36. Ohmori, T., Yatomi, Y., Nonaka, T., Kobayashi, Y., Madoiwa, S., Mimuro, J., Ozaki, Y., Sakata, Y. (2006)
Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients
J Thromb Haemost, 4, 1271-8
37. Pulcinelli, F.M., Pignatelli, P., Celestini, A., Rioldino, S., Gazzaniga, P.P., Violi, F. (2004)
Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients
J Am Coll Cardiol, 43, 979-84
38. Gum, P.A., Kottke-Marchant, K., Poggio, E.D., Gurm, H., Welsh, P.A., Brooks, L., Sapp, S.K., Topol, E.J. (2001)
Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease
Am J Cardiol, 88, 230-5
39. Fitzgerald, D.J., Roy, L., Catella, F., FitzGerald, G.A. (1986)
Platelet activation in unstable coronary disease
N Engl J Med, 315, 983-9
40. Gawaz, M., Neumann, F.J., Ott, I., Schiessler, A., Schomig, A. (1996)
Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty
Circulation, 93, 229-37

41. Angiolillo, D.J., Fernandez-Ortiz, A., Bernardo, E., Ramirez, C., Sabate, M., Jimenez-Quevedo, P., Hernandez, R., Moreno, R., Escaned, J., Alfonso, F., Banuelos, C., Costa, M.A., Bass, T.A., Macaya, C. (2005)
Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment
Diabetes, 54, 2430-5
42. Geisler, T., Anders, N., Paterok, M., Langer, H., Stellos, K., Lindemann, S., Herdeg, C., May, A.E., Gawaz, M. (2007)
Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation
Diabetes Care, 30, 372-4
43. Watala, C., Golanski, J., Pluta, J., Boncler, M., Rozalski, M., Luzak, B., Kropiwnicka, A., Drzewoski, J. (2004)
Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control
Thromb Res, 113, 101-13
44. Matetzky, S., Shenkman, B., Guetta, V., Shechter, M., Bienart, R., Goldenberg, I., Novikov, I., Pres, H., Savion, N., Varon, D., Hod, H. (2004)
Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction
Circulation, 109, 3171-5
45. Lau, W.C., Waskell, L.A., Watkins, P.B., Neer, C.J., Horowitz, K., Hopp, A.S., Tait, A.R., Carville, D.G., Guyer, K.E., Bates, E.R. (2003)
Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction
Circulation, 107, 32-7
46. Mitsios, J.V., Papathanasiou, A.I., Rodis, F.I., Elisaf, M., Goudevenos, J.A., Tselepis, A.D. (2004)
Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes
Circulation, 109, 1335-8
47. Vinholt, P., Poulsen, T.S., Korsholm, L., Kristensen, S.R., Hallas, J., Damkier, P., Mickley, H. (2005)
The antiplatelet effect of clopidogrel is not attenuated by statin treatment in stable patients with ischemic heart disease
Thromb Haemost, 94, 438-43
48. Saw, J., Steinhubl, S.R., Berger, P.B., Kereiakes, D.J., Serebruany, V.L., Brennan, D., Topol, E.J. (2003)
Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial
Circulation, 108, 921-4
49. Macchi, L., Christiaens, L., Brabant, S., Sorel, N., Allal, J., Mauco, G., Brizard, A. (2002)
Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate
Thromb Res, 107, 45-9

50. Kastrati, A., Mehilli, J., Neumann, F.J., Dotzer, F., ten Berg, J., Bollwein, H., Graf, I., Ibrahim, M., Pache, J., Seyfarth, M., Schuhlen, H., Dirschinger, J., Berger, P.B., Schomig, A. (2006)
Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial
Jama, 295, 1531-8
51. Gurbel, P.A., Bliden, K.P., Zaman, K.A., Yoho, J.A., Hayes, K.M., Tantry, U.S. (2005)
Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study
Circulation, 111, 1153-9
52. Kastrati, A., von Beckerath, N., Joost, A., Pogatsa-Murray, G., Gorchakova, O., Schomig, A. (2004)
Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy
Circulation, 110, 1916-9
53. Montalescot, G., Sideris, G., Meuleman, C., Bal-dit-Sollier, C., Lellouche, N., Steg, P.G., Slama, M., Milleron, O., Collet, J.P., Henry, P., Beygui, F., 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
J Am Coll Cardiol, 48, 931-8
54. von Beckerath, N., Taubert, D., Pogatsa-Murray, G., Schomig, E., Kastrati, A., Schomig, 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, 2946-50

8. Veröffentlichungen und Vorträge

Veröffentlichungen und Vorträge von Teilen dieser Arbeit:

Geisler T., Kapp M., Göhring-Frischholz K., Daub K., Doesch C., Bigalke B., Langer H., Herdeg C., Gawaz M. (2007)

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, Juni 2007

Zürn, C.S., Wydymus, M., Geisler, T., Kapp, M., Göhring, K., Herdeg, C., Gawaz, M. (2007)

Die antithrombozytäre Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten mit Stentimplantation wird von Statinen nicht beeinflusst

In: Heinle, H., Schulte, H., von Eckardstein, A. (Hrsg.): Neue Konzepte, Risikofaktoren und Targets bei Arteriosklerose

Deutsche Ges. f. Arterioskleroseforschung, Tübingen; 216-18

Geisler, T., Wydymus, M., Zürn, Ch., Kapp, M., Göhring, K., Gawaz, M. (2006)

Das Ansprechen auf eine antithrombozytäre Therapie mit Clopidogrel ist vermindert bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Perfusion, 2, 65-6

Zürn, Ch., Wydymus, M., Geisler, T., Kapp, M., Göhring, K., Gawaz, M. (2006)

Die antithrombozytäre Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten nach Stentimplantation wird von Statinen nicht beeinflusst

Perfusion, 2, 86

Geisler, T., Wydymus, M., Zürn, Chr., Kapp, M., Göhring, K., Gawaz, M. (2006)

Das Ansprechen auf Clopidogrel ist vermindert bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Clin Res Cardiol 95: Suppl 5

Geisler, T., Kapp, M., Wydymus, M., Göhring, K., Zürn, C., Langer, H., May, A., Gawaz, M. (2006)

Das Ansprechen auf eine antithrombozytäre Therapie mit Clopidogrel ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom vermindert

Kongress der DGIM, Wiesbaden, 22.-26.04.2006

Geisler, T.

Das Ansprechen auf Clopidogrel ist vermindert bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Jahrestagung der DGK, Mannheim, 20.-22.04.2006

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz für die engagierte Betreuung und lehrreiche wissenschaftliche Begleitung.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Tobias Geisler für seine hilfsbereite Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit sowie Herrn Dr. med. Harald Langer für die Einführung in die Thematik.

Danken möchte ich auch Frau Heike Runge und Frau Kalouda Katrilaka für die tatkräftige Mithilfe bei zahlreichen Messungen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Magdalena Wydymus für die gute Zusammenarbeit.

10. Lebenslauf

Name: Kapp
Vorname: Manuela
Geburtsdatum: 26.05.1982
Geburtsort: Ludwigsburg
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1988 - 1992 Schlösslesfeld-Grundschule, Ludwigsburg
1992 - 2001 Friedrich-Schiller-Gymnasium, Ludwigsburg
2001 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

seit WS 2001/02 Studium der Humanmedizin,
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
08/2003 Physikum
08/2006-06/2007 Praktisches Jahr
08/2006-12/2006 Wahlfach Allgemeinmedizin,
Dr. Kühlbrey, Stuttgart-Feuerbach
12/2006-04/2007 Innere Medizin, Robert-Bosch-
Krankenhaus, Stuttgart
04/2007-06/2007 Chirurgie, Robert-Bosch-
Krankenhaus, Stuttgart
14. Mai 2008 Ärztliche Prüfung