

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

"Aspirin and Beyond" -

Antiplättchensubstanzen in der Therapie der koronaren Herzkrankheit

Niessner A, Huber K, Niessner H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9 (3)

77-85

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pacherneegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

„Aspirin and Beyond“ – Antiplättchensubstanzen in der Therapie der koronaren Herzkrankheit

A. Niessner¹, K. Huber¹, H. Niessner²

Acetylsalicylsäure (ASS) ist nach wie vor die Standardtherapie bei der koronaren Herzkrankheit (KHK), wenn auch die Wirksamkeit bei verschiedenen Indikationen unterschiedlich ist. Am eindrucksvollsten sind die Ergebnisse mit ASS bei der instabilen Angina pectoris (IAP) gefolgt vom akuten Myokardinfarkt (AMI) und der Sekundärprävention nach AMI. Eine signifikant positive Wirkung von ASS konnte auch in der Therapie der stabilen AP gezeigt werden, während die Wirkung in der primären Prophylaxe der KHK weniger gut abgesichert ist. Trotz jahrzehntelanger Erfahrung mit ASS muß die Frage einer optimalen Dosierung nach wie vor offen bleiben. Für eine möglichst niedrige Dosierung spricht vor allem die geringere Nebenwirkungsrate. Weitere ungelöste Probleme sind die „ASS-Resistance“ sowie die Interferenz von ASS mit ACE-Hemmern. Dagegen zeigt ASS eine positive synergistische Wirkung mit anderen Pharmaka wie Thrombolytika (Streptokinase beim AMI), Dipyridamol (in der Sekundärprävention nach Schlaganfall), aber auch Heparinen (insbesondere bei der IAP). Positive synergistische Effekte bestehen auch zwischen ASS und GPIIb/IIIa-Blockern sowie zwischen ASS und Thienopyridinen. Die Entwicklung der Thienopyridine hat zweifelsohne bei einigen Indikationen eine signifikante Besserung der Ergebnisse gebracht. Infolge des besseren Nebenwirkungsprofils wird Ticlopidin zunehmend durch Clopidogrel ersetzt. Die Kombination von ASS + Clopidogrel darf bereits jetzt als Standardtherapie nach koronarem Stenting (vier Wochen Clopidogrel) sowie bei der IAP (ASS + Clopidogrel durch drei bis zwölf Monate) bezeichnet werden.

Aspirin is still the most widely used platelet inhibitor in coronary artery disease. The best results have been found in unstable angina with a risk reduction for subsequent myocardial infarction (MI) and death of more than 50 %. Aspirin has also been found to be efficacious in acute MI (about 23 % reduction of mortality), secondary prevention after MI (25 % risk reduction) and stable angina whereas in primary prevention the results are contradictory. Despite numerous clinical trials the optimal dose of aspirin is still an open question. In clinical practice low doses (less than 100 mg daily) are preferable to minimize side effects. Other unsolved problems are the development of aspirin resistance and potential adverse interactions between aspirin and angiotensin converting enzyme inhibitors. Synergism has been found between aspirin and other substances like streptokinase, dipyridamole, heparine, thienopyridines and GPIIb/IIIa blockers. Thienopyridines are meanwhile the standard therapy for some coronary indications. After coronary stenting thienopyridines (for 4 weeks) have been found to be superior to other antithrombotic regimens in preventing stent thrombosis. In unstable angina pectoris long-term therapy (3 to 12 months) with clopidogrel has been shown to be very efficacious in preventing cardiovascular death, MI or stroke. Meanwhile ticlopidine has been replaced widely by clopidogrel due to a better safety profile of the latter one. *J Kardiolog* 2002; 9: 77–85.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, den jetzigen Wissensstand über die Wirksamkeit von Antiplättchensubstanzen in der Prophylaxe und Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) wiederzugeben. Dies erscheint aus mehreren Gründen wünschenswert und gerechtfertigt. So ist es in den letzten Jahren zu einer rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der perkutanen koronaren Intervention (PCI) gekommen; erwähnt seien hier vor allem die PTCA + Stent. Große Fortschritte konnten aber auch mit dem Einsatz neu entwickelter Antiplättchensubstanzen erzielt werden, dies betrifft sowohl die konservative Therapie der KHK, als auch die adjuvante Verabreichung im Rahmen einer PCI. Das Hauptgewicht soll bei den nachfolgenden Ausführungen auf der Acetylsalicylsäure (ASS) sowie auf den Thienopyridinen liegen, während auf GPIIb/IIIa-Blocker nur am Rande eingegangen wird.

Blutplättchen kommt in der Pathogenese der Arteriosklerose und somit auch der KHK eine zentrale Bedeutung zu [1–3]. Es war daher naheliegend, die Wirksamkeit von Antiplättchensubstanzen in der Prophylaxe und Therapie der verschiedenen Manifestationen der KHK anhand von großen klinischen Studien zu untersuchen [4–7]. Es soll nun nachfolgend auf die Bedeutung wichtiger Antiplättchensubstanzen in der Prophylaxe und Therapie der KHK eingegangen werden. Neben klinischen Studienergebnissen wird auch, soweit dies von klinischer Relevanz ist, auf den Wirkmechanismus sowie Nebenwirkungen hingewiesen.

Acetylsalicylsäure (ASS) in der Prophylaxe und Therapie der KHK

ASS gehört zweifelsohne zu den am meisten untersuchten Medikamenten überhaupt. Wenn auch ASS in der Prophylaxe und Therapie der meisten Manifestationen der KHK

unverzichtbar ist [8–16], so ist die Wirksamkeit bei den verschiedenen Indikationen durchaus unterschiedlich. Es soll aber in den nachfolgenden Ausführungen nicht nur auf die klinische Wirksamkeit, sondern auch auf Nebenwirkungen sowie auch auf für den klinischen Alltag wichtige Interaktionen mit anderen Pharmaka eingegangen werden.

Klinische Wirksamkeit von ASS in Prophylaxe und Therapie verschiedener Manifestationen der KHK

ASS in der primären Prophylaxe der KHK

In einer britischen Studie [17] konnte bei einer prophylaktischen Einnahme von 500 mg ASS tgl. kein positiver Effekt festgestellt werden. Dagegen konnte in einer größeren amerikanischen Studie [18] gezeigt werden, daß durch die Einnahme von 325 mg ASS jeden 2. Tag (verglichen mit Placebo) die Myokardinfarktrate nach 5 Jahren um 44 % niedriger war. Es sollte aber darauf hingewiesen werden, daß sich doch ein Trend zu vermehrten zerebralen Blutungen unter ASS zeigte. Aufgrund der bisher vorliegenden Daten kann aber zum jetzigen Zeitpunkt die Wirkung von ASS in der primären Prophylaxe bei KHK nicht als wirklich gesichert angesehen werden. Damit in Übereinstimmung stehen auch die Ergebnisse einer großen Metaanalyse [4]. In einer gemeinsamen Auswertung von etwa 30.000 Patienten mit einem niedrigen vaskulären Risiko – es erscheint gerechtfertigt, hier von einer primären Prävention zu sprechen – ließ sich kein signifikant positiver Effekt durch eine ASS-Einnahme zeigen.

ASS in der Therapie der stabilen Angina pectoris

In der SAPAT-Studie [19] konnte gezeigt werden, daß mit einer tgl. Dosis von 75 mg ASS bei Patienten mit stabiler Angina pectoris eine hochsignifikante Reduktion vaskulärer Ereignisse um 22 % bis 32 % erzielt werden kann. Auch in ei-

Eingelangt am 3. September 2001; angenommen am 22. Jänner 2002.

Aus der ¹Klinik für Innere Medizin II der Universität Wien und der ²l. Medizinischen Abteilung des a. ö. Krankenhauses Wiener Neustadt

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Herwig Niessner, a.ö. KH Wiener Neustadt, I. Interne Abteilung, Corvinusring 3–5, 2700 Wr. Neustadt

ner Subgruppenanalyse der Physicians' Health Study [20] konnte mit ASS (325 mg jeden 2. Tag) bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris die Häufigkeit des 1. Myokardinfarkts in einem Zeitraum von 5 Jahren um 87 % ($p < 0,001$) gesenkt werden. Es darf daher die Wirkung von ASS in der stabilen Angina pectoris als gesichert angesehen werden.

ASS in der Therapie der instabilen Angina pectoris (IAP)

Die hohe Wirksamkeit von ASS in der Therapie der IAP konnte sowohl in Einzelstudien [21, 22] als auch in Metaanalysen [4] gezeigt werden.

Gegenüber Placebo konnte die Gabe von 1mal tgl. 75 mg ASS das Risiko für den untersuchten Endpunkt (Myokardinfarkt und Mortalität) um mehr als 50 % senken, wobei dieser hochsignifikante positive Effekt bereits nach fünf Tagen, aber auch nach einem Monat, nach drei Monaten und nach einem Jahr nachweisbar war [21]. Eine ähnlich gute Wirksamkeit von ASS in der Therapie der IAP im Vergleich zu Placebo fand sich in der Untersuchung von Theroux et al. [22]. Die Autoren zeigten allerdings darüber hinaus, daß in der akuten Phase der IAP unfractioniertes Heparin (UFH) wirksamer ist als ASS [23]. Es kommt aber nach Absetzen von UFH zu einem „Rebound“, wobei dieser negative Effekt durch ASS verhindert werden kann [24]. In guter Übereinstimmung mit den hochpositiven Ergebnissen dieser Einzelstudien steht die gemeinsame Auswertung von sieben Studien mit IAP [4]. Durch ASS kam es zu einer Abnahme des Risikos für einen kombinierten Endpunkt (Myokardinfarkt, zerebrale Ischämie oder vaskulärer Tod) um fast 50 % gegenüber Placebo. Es ist somit ASS nach wie vor entscheidend in der Therapie der IAP (dies gilt auch für den Non-Q-Wave-Infarkt). An dieser Aussage hat sich auch durch neuere therapeutische Möglichkeiten unter anderem schon deshalb nichts geändert, weil, etwa mit GPIIb/IIIa-Blockern, ein additiver Effekt gezeigt werden konnte.

ASS in der Therapie des akuten Myokardinfarkts (AMI)

Die Empfehlung, beim AMI möglichst frühzeitig ASS zu verabreichen, beruht letzten Endes auf einer einzigen prospektiven Studie [25]. In dieser Studie konnte allerdings eindrucksvoll gezeigt werden, daß die tgl. Gabe von 160 mg ASS durch einen Monat hindurch die vaskuläre Mortalität nach fünf Wochen hochsignifikant um 23 % senkt. Damit war die alleinige Gabe von ASS gleich wirksam wie eine thrombolytische Therapie mit Streptokinase. Die kombinierte Gabe von Streptokinase + ASS bewirkte allerdings eine noch unvergleichlich höhere Senkung der vaskulären Mortalität nach fünf Wochen um 40 %. Hervorgehoben sei, daß die Reduktion der Mortalität auch noch nach 24 Monaten nachweisbar war.

ASS in der Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt

Die in den 70er und 80er Jahren durchgeführten Studien mit ASS in der Sekundärprävention nach AMI waren durchwegs negativ. Bei einer gemeinsamen Auswertung von sechs Studien [26] ließ sich eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität um 16 % sowie der Re-Infarkte (tödlich und nichttödlich) um 21 % zeigen. In einer separaten Auswertung von ca. 20.000 Patienten mit AMI [4] fand sich eine hochsignifikante Senkung vaskulärer Ereignisse von 14 % in der Kontrollgruppe auf 10 % in der Gruppe mit einer Antiplättchentherapie. Relativiert werden diese Ergebnisse allerdings durch die stark unterschiedlichen Therapiedauern in den Studien sowie durch die stark variierenden ASS-Dosierungen zwischen 75 mg und 1500 mg tgl. Schließlich sollte noch auf eine weitere

kumulative Metaanalyse [27] hingewiesen werden. Aufgrund dieser Publikation konnten Plättchenhemmer bei der sekundären Prävention des Herzinfarktes eine 10%ige Reduktion der Letalität erzielen ($p = 0,051$), während die Letalität durch orale Antikoagulantien um 22 % reduziert wurde ($p < 0,001$).

Zusammenfassend unterstreichen die auf zahlreichen großen Studien basierenden Ergebnisse die Bedeutung von ASS in der Prophylaxe und Therapie verschiedener Manifestationen der KHK, wenn auch die Wirksamkeit zweifelsohne, je nach Indikation, stark unterschiedlich ist. Auf weitere den Einsatz von ASS beeinflussende bzw. limitierende Faktoren soll in den anschließenden Ausführungen eingegangen werden.

Optimale Dosierung von ASS

So unbefriedigend es auch ist, so muß doch klar gesagt werden, daß es trotz hervorragender theoretischer Untersuchungen und großer klinischer Studien nach wie vor nicht möglich ist, eine optimale Dosierung von ASS anzugeben. Akzeptiert man, daß für eine optimale klinische Wirkung zwar die Thromboxan A₂-Synthese selektiv, nicht aber die Prostazyklinsynthese gehemmt werden soll, so sind niedrige Dosen von weniger als etwa 75 mg ASS tgl. wünschenswert [28–34]. Die klinische Realität sieht allerdings insofern anders aus, als der weitaus größte Teil der Studien mit höheren Dosen zwischen 75 bis zu 1500 mg tgl. durchgeführt wurde [4]. Auch ließ sich in den wenigen mit niedrigeren Dosen durchgeführten Studien keine bessere Wirksamkeit zeigen als mit höheren Dosen.

Neue Aspekte im Hinblick auf die Frage einer optimalen ASS-Dosierung haben sich aus den Untersuchungen über einen prothrombotischen Effekt von Erythrozyten auf die Plättchenreaktivität ergeben [35, 36]. Sollte diesem Effekt auch klinische Bedeutung zukommen, so würde dies wieder für wesentlich höhere Dosen (zumindest initial) sprechen.

Schließlich wird die Frage einer optimalen ASS-Dosierung auch durch die Untersuchungen über die Bedeutung von Entzündungsprozessen in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen beeinflusst [37–40]. Sollte aufgrund dieser Untersuchungen auch ein antiinflammatorischer Effekt wünschenswert sein, so müßte allerdings berücksichtigt werden, daß ASS unvergleichlich stärker die Zyklusoxxygenase 1 (Cox1) als die mit Entzündungsprozessen assoziierte Cox2 hemmt [41]. Diese Ergebnisse würden auch wieder für die Anwendung höherer ASS-Dosen sprechen.

Stark beeinflusst wird aber im klinischen Alltag die Dosierung von ASS letzten Endes von der Frage der Nebenwirkungen (siehe anschließende Ausführungen).

Nebenwirkungen von ASS

Es kann davon ausgegangen werden, daß die gastrointestinale Verträglichkeit und damit auch die Compliance dosisabhängig ist [42, 43]. Nicht eindeutig ist dagegen die Frage zu beantworten, ob auch gastrointestinale Blutungen dosisabhängig sind. So findet sich bei der hohen Dosis von 1 g ASS tgl. [44] eine 10fach häufigere Inzidenz von Magen-/Duodenalulzera. In der großen Übersicht von T. Hohlfeld und K. Schrör [45] wird zwar über ein erhöhtes Blutungsrisiko bei allen Dosierungen berichtet, es wird aber doch eine Dosisabhängigkeit bei Magen- und Duodenalblutungen postuliert. In einer großen rezenten Metaanalyse [46] wurde das Risiko für gastrointestinale Blutungen in 24 randomisierten Studien mit 66.000 Patienten unter-

sucht. Es ließ sich keine signifikante Relation zwischen der verabreichten ASS-Dosis und dem Risiko für eine gastrointestinale Blutung zeigen.

Es kann kein Zweifel bestehen, daß unter ASS ein erhöhtes Risiko für eine intrazerebrale Blutung besteht. In einer rezenten Metaanalyse [47] wird aufgrund der Ergebnisse von 55.000 Patienten über eine Erhöhung des relativen Risikos für einen hämorrhagischen Infarkt um 84 % berichtet. Ein signifikant erhöhtes Risiko für eine intrazerebrale Blutung findet sich auch in der SALT-Studie [48] trotz einer relativ niedrigen ASS-Dosis von 75 mg tgl. Auch T. Hohlfeld und K. Schrör [45] betonen in ihrer großen Übersichtsarbeit, daß das Risiko für schwere intrazerebrale Blutungen unter ASS dosisunabhängig ist. Im Vergleich zu Placebo ist das Risiko etwa 2mal so hoch. Intrazerebrale Blutungen treten im Vergleich zu ASS unter einer oralen Antikoagulantientherapie 3mal so häufig auf.

Im Hinblick auf Nebenwirkungen ist somit eine möglichst niedrige ASS-Dosierung, vor allem wegen der besseren gastrointestinalen Verträglichkeit und der daraus resultierenden besseren Compliance, wünschenswert. Es läßt sich aber der antithrombotische Effekt nicht vom blutungsfördernden Effekt trennen. Dies gilt auf jeden Fall für intrazerebrale Blutungen, wahrscheinlich aber doch auch für gastrointestinale Blutungen. Es sollte jedoch betont werden, daß die Nebenwirkungen, und hier vor allem die erhöhte Blutungsneigung, durch den Benefit einer ASS-Therapie bei korrekter Indikationsstellung bei weitem überkompensiert werden.

ASS-„Resistance“

In den letzten Jahren wurde vor allem bei Schlaganfallpatienten [49–51], aber auch bei kardiologischen Patienten [52] über eine im Labor vorwiegend mit Aggregationsmethoden nachweisbare „Resistance“ gegen ASS berichtet. In den Untersuchungen von E. D. Poggio et al. [52] konnte bei 10 % der Patienten mit tgl. 325 mg ASS, verabreicht durch sieben Tage, keine Plättchenhemmung erzielt werden. In den Untersuchungen von K. H. Grottemeyer et al. [51] waren ein Drittel der 180 Patienten mit Schlaganfall bei der Entlassung „Nonresponder“ auf 1500 mg ASS. Dies erscheint deshalb besonders bemerkenswert, weil bei einem Follow-up von zwei Jahren in 40 % der „Nonresponder“-Gruppe größere vaskuläre Ereignisse auftraten, während bei den „Respondern“ lediglich 4,4 % ein vaskuläres Ereignis durchmachten ($p < 0,0001$). Aufgrund der bisher vorliegenden, allerdings limitierten Daten muß daher doch davon ausgegangen werden, daß es sich nicht nur um einen Laboreffekt handelt, sondern daß eine „Resistance“ gegen ASS anhand von Labortests auch klinische Bedeutung hat. Wenn auch weitere Daten dringend erwünscht sind, so wird doch diskutiert, ob in Fällen mit nachgewiesener ASS-„Resistance“ auf eine andere Antiplättchensubstanz, z. B. ein Thienopyridin, übergegangen werden soll.

Interferenz von ASS mit ACE-Hemmern

In den 90er Jahren sind mehrere Publikationen erschienen, die auf eine negative Interaktion zwischen ASS und ACE-Hemmern hinweisen. Es handelte sich dabei um unterschiedliche Indikationen für die Gabe des ACE-Hemmers, wie akuter Myokardinfarkt [53, 54], PTCA [55] oder kardiale Insuffizienz [56, 57]. Bei gleichzeitiger Gabe von ASS kam es entweder nicht zu den bei Patienten ohne ASS beobachteten positiven Effekten [55–57] oder aber sogar zu einer (signifikant) höheren Mortalität [53, 54]. Es sollte zwar berücksichtigt werden, daß es sich vorwiegend um

Post-hoc-Subgruppenanalysen handelt, dennoch ergibt sich auch hier wieder die Diskussion, ob es gerechtfertigt ist, bei der Gabe eines ACE-Hemmers statt ASS auf ein Thienopyridin auszuweichen, da aufgrund erster Ergebnisse eine Interaktion zwischen Tiklopidin und ACE-Hemmern nicht zu erwarten ist [58].

Synergistische Wirkung von ASS und anderen Pharmaka

In mehreren Studien konnte bei verschiedenen Indikationen ein synergistischer Effekt zwischen ASS und anderen Pharmaka gezeigt werden. Auf die signifikant bessere Wirksamkeit von ASS und Streptokinase im Vergleich zu den Einzelsubstanzen in der ISIS-2-Studie bei akutem Myokardinfarkt wurde bereits hingewiesen [25]. Ein synergistischer Effekt konnte auch zwischen ASS und Dipyridamol in der ESPS-2-Studie in der Sekundärprävention nach Schlaganfall gezeigt werden [59]. Ein weiterer Synergismus ließ sich zwischen ASS und Heparinen (sowohl UFH als auch NMH) insbesondere bei der IAP zeigen [22, 60–62]. Infolge synergistischer Effekte zwischen ASS und GPIIb/IIIa-Blockern wurde in den meisten GPIIb/IIIa-Blocker-Studien auch ASS verabreicht [63–65]. Besonders deutlich ist der synergistische Effekt zwischen ASS und Thienopyridinen ausgeprägt, es sei hier auf die nachfolgenden Ausführungen verwiesen.

Thienopyridine in der Prophylaxe und Therapie der KHK

Wirkmechanismus von Thienopyridinen

Der Wirkmechanismus der beiden klinisch relevanten Thienopyridine, Tiklopidin und Clopidogrel, ist so ähnlich, daß eine gemeinsame Abhandlung gerechtfertigt ist. Thienopyridine bewirken eine selektive und irreversible Hemmung der ADP-induzierten Plättchenaggregation [66, 67]. Durch Thienopyridine wird zwar der GPIIb/IIIa-Komplex nicht modifiziert, es kommt aber doch zu einer starken Reduktion der ADP-induzierten Aktivierung des GPIIb/IIIa-Komplexes. In Übereinstimmung damit kommt es auch zu einer verminderten Bindung von Fibrinogen an Plättchen. Auch konnte gezeigt werden, daß durch eine Vorbehandlung mit Clopidogrel die antiaggregatorische Wirkung des GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab verstärkt wird [68].

Die *kombinierte Gabe von ASS + Clopidogrel* führte weder zu einer verstärkten Hemmung der ADP-induzierten Plättchenaggregation [68] noch zu einer Verlängerung der Blutungszeit [68, 69] im Vergleich zur alleinigen Gabe von Clopidogrel. Dagegen bewirkten Clopidogrel + ASS eine signifikant stärkere Hemmung der kollageninduzierten Plättchenaggregation im Vergleich zu Clopidogrel oder ASS alleine [70]. Ein eindeutiger Synergieeffekt zwischen Thienopyridinen einerseits und ASS andererseits ließ sich in mehreren (tier)experimentellen Thrombosemodellen nachweisen. Das betrifft sowohl Tiklopidin [71] als auch Clopidogrel [72–74]. In Übereinstimmung mit diesen experimentellen Ergebnissen ließ sich auch in zahlreichen klinischen Studien (siehe anschließende Ausführungen) ein Synergieeffekt zwischen Thienopyridinen und ASS zeigen.

Nebenwirkung von Thienopyridinen

Die gemeinsame Auswertung von vier Studien mit Thienopyridinen [75] zeigte weder bei intrakraniellen noch bei extrakraniellen Blutungen einen signifikanten Unterschied gegenüber ASS. Dagegen waren gastrointestinale Blutungen in den Thienopyridingruppen signifikant geringer als

bei Patienten mit ASS-Therapie. Auch war die gastrointestinale Verträglichkeit in den Thienopyridinkollektiven besser. Dagegen wurde über mehr Diarrhoen und auch vermehrt über Exantheme in den Thienopyridingruppen berichtet.

Hervorgehoben werden sollte das insgesamt bessere Nebenwirkungsprofil von Clopidogrel im Vergleich zu Tiklopidin. So kam es unter Clopidogrel wesentlich weniger oft zu Diarrhoen und Exanthenen als unter Tiklopidin. Auch traten Neutropenien unter Clopidogrel mit 0,1 % nicht häufiger als unter ASS (0,2 %) auf, während in den Tiklopidin-Gruppen in 2,3 % eine Neutropenie beobachtet wurde [75]. Die Zahl der berichteten Thrombozytopenien war mit 0,3 % in den Clopidogrel-Gruppen gleich hoch wie in den ASS-Gruppen; vergleichbare Daten mit Tiklopidin liegen nicht vor.

Besonders sei auf die Problematik der berichteten Fälle mit thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) hingewiesen. Unter Tiklopidin wurde von D. K. Chen et al. [76] über 13 Fälle mit TTP berichtet, wovon vier Patienten verstorben sind. In einer Übersichtsarbeit von C. L. Bennet et al. [77] wurden 60 Fälle einer TTP unter Tiklopidin erfaßt. Mittlerweile wurde auch über das Auftreten von elf TTP-Fällen unter Clopidogrel berichtet [78]. Alle Fälle sind innerhalb von zwei Wochen nach Beginn der Clopidogrel-Therapie aufgetreten, ein Patient ist trotz sofortiger Plasmapherese verstorben. Aufgrund des jetzigen Wissensstandes kann man aber davon ausgehen, daß eine TTP unter Clopidogrel noch wesentlich seltener als unter Tiklopidin auftritt und insgesamt ein sehr seltenes Ereignis ist.

In den letzten Jahren wurde bei zahlreichen Indikationen Tiklopidin durch Clopidogrel ersetzt. Da aufgrund der bisherigen Datenlage davon ausgegangen werden kann, daß Tiklopidin und Clopidogrel etwa gleich wirksam sind (siehe nachfolgende Ausführungen), ist für diese Entwicklung wohl in erster Linie das bessere Nebenwirkungsprofil von Clopidogrel verantwortlich zu machen.

Klinische Wirksamkeit von Thienopyridinen in der Kardiologie

Studien mit Tiklopidin

Sieht man von den großen Studien mit Tiklopidin bei neurologischen Indikationen (TIA/ischämischer Hirninfarkt) ab [75], so dominieren in der kardiologischen Literatur vor allem solche nach koronarem Stent. Der Großteil der Studien wurde mit einer Dosis von 2mal tgl. 250 mg Tiklopidin durchgeführt.

- **Tiklopidin bei instabiler Angina pectoris (IAP)**

In einer großen prospektiven Studie (652 Patienten mit IAP) konnte gezeigt werden, daß Tiklopidin im Vergleich zu Placebo einen kombinierten Endpunkt (vaskulärer Tod und nichttödlicher Myokardinfarkt) nach sechs Monaten von 13,6 % (Placebo) auf 7,3 % (Tiklopidin) senkt [79]. Es entspricht dies einer hochsignifikanten Reduktion um 46,3 % ($p = 0,009$). Der Effekt von Tiklopidin läßt sich vergleichen mit der Wirkung von 75 mg ASS in der RISC-Studie [60].

- **Tiklopidin in der Therapie nach intrakoronarem Stenting**

In mehreren großen prospektiven Studien [80–83] konnte eindrucksvoll die hohe Wirksamkeit von Tiklopidin in Kombination mit ASS nach intrakoronarem Stenting gezeigt werden. Diese Kombinationstherapie von zwei Antiplättchensubstanzen war einer konventionellen Antikoagulation sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch

auf die Gefahr von Blutungskomplikationen hochsignifikant überlegen. In einer weiteren Untersuchung der Patienten aus der ISAR-Studie [84] konnte gezeigt werden, daß vor allem Patienten mit einem besonders hohen Risiko für (neue) koronare Ereignisse von dieser Kombinationstherapie profitieren. Erwähnt werden muß, daß in einem Follow-up der ISAR-Studie angiographisch nach sechs Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen der Antiplättchentherapie und der Antikoagulantientherapie nachweisbar war [85]. Die Kombinationstherapie ASS + Tiklopidin hat sich als Standardtherapie nach koronarem Stenting etabliert. Im Hinblick auf Ersatz von Tiklopidin durch Clopidogrel sei einerseits auf die vorangegangenen Ausführungen (Nebenwirkungen), andererseits aber auf das nachfolgende Kapitel über die klinische Wirksamkeit von Clopidogrel verwiesen.

Im Hinblick auf weitere Daten mit Tiklopidin bei KHK sei die Studie von R. Limet et al. [86] erwähnt. In dieser Doppelblindstudie konnte eine verbesserte „patency“ unter Tiklopidin nach venösem koronarem Bypass gezeigt werden.

Studien mit Clopidogrel

Die derzeit empfohlene Dosis, die auch in den meisten Studien verabreicht wurde, beträgt 1mal tgl. 75 mg peroral [87]. Werden 300 mg Clopidogrel als Loading-dose verabreicht, so wird ein antithrombotischer Effekt in einem *Ex-vivo*-Modell innerhalb weniger Stunden erreicht, der sich mit einer tgl. Dosis von 75 mg erst nach mehreren Tagen zeigen läßt [74]. In der CLASSICS-Studie [88] konnte gezeigt werden, daß eine Loading-dose von 300 mg ebenso gut toleriert wird, wie die Gabe von 1mal tgl. 75 mg ohne vorherige Loading-dose (jeweils in Kombination mit ASS). Es wird auch jetzt schon in vielen interventionellen Zentren vor einem koronaren Stenting eine derartige Loading-dose von 300 mg Clopidogrel verabreicht. Es sollte aber betont werden, daß dieses Vorgehen bisher nicht durch prospektive Studien abgesichert ist. In der CLASSICS-Studie konnte zwar, wie bereits erwähnt, gezeigt werden, daß die Loading-dose gut toleriert wird. Es war aber kein Unterschied gegenüber der Gruppe ohne Loading-dose im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit nachweisbar (siehe auch anschließende Ausführungen).

- **Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe bei Hochrisikopatienten mit Atherothrombose**

In der CAPRIE-Studie [89] wurde die Wirkung von 1mal tgl. 75 mg Clopidogrel mit 1mal tgl. 325 mg ASS verglichen. In diese große Studie wurden mehr als 19.000 Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen eingeschlossen. Bei den Einschlusskriterien wurden drei Gruppen unterschieden: mit ischämischem Hirninfarkt (innerhalb einer Woche bis sechs Monate), mit Myokardinfarkt (unter 35 Tagen) oder mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Anamnese. Insgesamt konnte der kombinierte primäre Endpunkt (tödlicher oder nichttödlicher ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt oder andere vaskuläre Todesursachen) durch Clopidogrel im Vergleich zu Aspirin um 8,7 % ($p = 0,043$) innerhalb eines durchschnittlichen Beobachtungszeitraumes von 1,9 Jahren gesenkt werden. Im Hinblick auf die Frage der Wirksamkeit von Clopidogrel bei koronarer Herzkrankheit erscheint es bemerkenswert, daß in einer – allerdings retrospektiven – Analyse [90] die Risikoreduktion für tödliche und nichttödliche Myokardinfarkte mit 19,2 % weitaus am höchsten von allen ausgewerteten Ereignissen war ($p = 0,008$). Außerdem sollte betont werden, daß Clopidogrel

alleine (also nicht in Kombination mit ASS) gegenüber ASS (und nicht Placebo) verglichen wurde.

- **Wirksamkeit von Clopidogrel nach koronarem Stenting**
Aufgrund der guten Ergebnisse von Tiklopidin + ASS in der Prävention von Stentthrombosen einerseits (siehe vorangegangene Ausführungen), aber den zwar seltenen, möglicherweise aber doch schwerwiegenden Nebenwirkungen von Tiklopidin andererseits, war es naheliegend zu prüfen, ob bei dieser Indikation Clopidogrel, ein Thienopyridin mit (noch) weniger Nebenwirkungen, in Kombination mit ASS ebenso wirksam ist. In der CLASSICS-Studie [88] wurde Tiklopidin + ASS mit Clopidogrel + ASS 28 Tage nach koronarem Stenting verglichen. In einer weiteren Clopidogrel-Gruppe erfolgte zusätzlich die Gabe einer Loading-dose von 300 mg Clopidogrel, in beiden Clopidogrel-Gruppen wurde eine Tagesdosis von 75 mg tgl. verabreicht. Die Ergebnisse lassen sich so zusammenfassen, daß die Nebenwirkungen – es war dies der primäre Endpunkt – unter Clopidogrel signifikant geringer waren als unter Tiklopidin (siehe auch vorangegangene Ausführungen). Im Hinblick auf die Wirksamkeit (sekundärer Endpunkt) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Größere kardiologische Komplikationen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisation) traten jeweils in etwa 1 % auf. In guter Übereinstimmung mit der CLASSICS-Studie sind die in einer weiteren prospektiven Studie publizierten Ergebnisse [91]. Wiederum waren die Nebenwirkungen in der Clopidogrel-Gruppe signifikant geringer. Es zeigte sich auch in dieser Studie kein Unterschied bei den kardialen Komplikationen. Dagegen waren nichtkardiale Ereignisse (nichtkardialer Tod, Apoplexie, schwere periphere vaskuläre Ereignisse oder Blutungen) – es war dies ein weiterer primärer Endpunkt – in der Clopidogrel-Gruppe signifikant geringer.

In mehreren weiteren Untersuchungen wurde die Wirkung von Clopidogrel + ASS z. T. mit historischen Patientengruppen mit Tiklopidin + ASS verglichen [66]. Aufgrund all dieser Ergebnisse erscheint es gerechtfertigt, daß in der Stentokklusionsprophylaxe Tiklopidin zunehmend durch Clopidogrel (jeweils in Kombination mit ASS) ersetzt wird [92, 93].

In den meisten der bisherigen Untersuchungen wurde die Wirksamkeit von Clopidogrel + ASS für einen Zeitraum von vier Wochen nach intrakoronarem Stenting untersucht. Ob die Langzeittherapie mit 1mal tgl. 75 mg Clopidogrel + ASS verabreicht über ein Jahr effektiver ist als die Verabreichung von Clopidogrel + ASS durch vier Wochen, wird in der dzt. laufenden CREDO-Studie (clopidogrel for reduction of events during extended observation) geprüft.

- **Wirksamkeit von Clopidogrel bei instabiler Angina pectoris**
In die mittlerweile abgeschlossene CURE-Studie (clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events) wurden über 12.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (IAP oder Myokardinfarkt ohne ST-Hebung) eingeschlossen [94]. Die Patienten erhielten entweder ASS (75 bis 300 mg tgl.) oder ASS + Clopidogrel (300 mg als Loading-dose, anschließend 75 mg tgl.). Die Therapie-dauer in dieser Doppelblindstudie betrug drei bis zwölf Monate. Die Ergebnisse wurden zum ersten Mal bei der 50. Jahrestagung des American College of Cardiology im März 2001 präsentiert [95]. Zu einem primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) kam es in der ASS-Gruppe in 11,47 % gegenüber lediglich 9,28 % in der ASS + Clopidogrel-Gruppe. Es entspricht

dies einer hochsignifikanten ($p = 0,00005$) Senkung des primären Endpunktes durch die kombinierte Gabe von ASS + Clopidogrel. Auch die Zahl der Myokardinfarkte war in der ASS + Clopidogrel-Gruppe hochsignifikant ($p < 0,001$) niedriger als in der ASS-Gruppe (5,19 % versus 6,68 %). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den kardiovaskulären Todesfällen, bei den Schlaganfällen sowie den nichtkardiovaskulären Todesfällen. Die Ergebnisse dieser zweifelsohne besonders wichtigen Studie sind in mehrfacher Hinsicht von großer Bedeutung: Es handelt sich um die ersten Studienergebnisse bei IAP mit der Kombination eines Thienopyridins und ASS, da ja in der Studie von Balsano [79] Tiklopidin allein gegenüber Placebo geprüft wurde (siehe vorangegangene Ausführungen). Weiters wurde im Rahmen der CURE-Studie zum ersten Mal gezeigt, daß eine Langzeittherapie eines Thienopyridins (Clopidogrel) + ASS nicht nur wirksam, sondern auch sicher ist. Schließlich geht aus den Ergebnissen (soweit sie bisher bekannt sind) hervor, daß die positiven Effekte der kombinierten Gabe von ASS + Clopidogrel bereits nach wenigen Stunden nachweisbar sind. Dies unterstreicht auch die klinische Bedeutung der Gabe einer Loading-dose von 300 mg Clopidogrel (+ ASS) peroral. Andererseits sollte aber betont werden, daß in die CURE-Studie nur Patienten mit IAP/MI ohne ST-Hebung eingeschlossen wurden. Es ist daher nicht gerechtfertigt, diese Langzeitergebnisse auf andere Indikationen, wie etwa Patienten nach koronarem Stenting oder akutem Myokardinfarkt, zu übertragen.

- **Wirksamkeit von Clopidogrel bei weiteren kardiologischen Indikationen**

In der WATCH-Studie (warfarin-antiplatelet therapy in chronic heart failure) wird bei Patienten mit chronischer kardialer Insuffizienz (NYHA II bis IV, Auswurffraktion unter 30 %) die Wirkung von ASS (160 mg) versus Clopidogrel versus orale Antikoagulantien verglichen [96]. Es sollen in die prospektive Doppelblindstudie (nur orale Antikoagulantien werden „offen“ verabreicht) etwa 4500 Patienten eingeschlossen werden. Als Therapiedauer sind für die verschiedenen Antithrombotika zwei bis fünf Jahre vorgesehen. Der primäre Endpunkt setzt sich aus Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt zusammen. Außerdem soll in dieser Studie auch die Frage einer (negativen) Interaktion zwischen ASS und ACE-Inhibitoren untersucht werden.

In der COMMIT-Studie wird die Wirkung der kombinierten Gabe von Clopidogrel + ASS beim akuten Myokardinfarkt untersucht. Es sollen in diese Studie, die in China durchgeführt wird, etwa 30.000 Patienten eingeschlossen werden. Die Randomisierung erfolgt innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten des akuten Ereignisses. Clopidogrel + ASS wird durch vier Wochen verabreicht. Als primärer Endpunkt ist die Reduktion sowohl der Mortalität (innerhalb von vier Wochen) als auch von schweren vaskulären Ereignissen vorgesehen.

Zusammenfassend kann wohl kein Zweifel bestehen, daß Thienopyridine bei bestimmten kardiologischen Indikationen hochwirksame Antiplättchensubstanzen sind. Infolge des besseren Nebenwirkungsprofils wird Tiklopidin zunehmend durch Clopidogrel ersetzt. Da Thienopyridine aber im Vergleich zu ASS unvergleichlich teurer sind, sollten diese Substanzen nur bei wirklich bewiesenen Indikationen eingesetzt werden. Standardtherapie ist zum jetzigen Zeitpunkt zweifelsohne die kombinierte Gabe von Clopidogrel (für vier Wochen) + ASS nach koronarem Stenting. Aufgrund der eindrucksvollen Ergebnisse der CURE-Studie erscheint eine Langzeittherapie (drei bis zwölf Monate)

von Clopidogrel + ASS bei Patienten mit IAP/MI ohne ST-Hebung gerechtfertigt. Im Hinblick auf die Frage, ob Clopidogrel (in Kombination mit ASS) auch bei kardialer Insuffizienz oder akutem Myokardinfarkt indiziert ist, hängt viel von den Ergebnissen der noch laufenden Studien ab. Offen bleiben muß zum jetzigen Zeitpunkt auch die Frage, ob durch weitere Kombinationen von Thienopyridinen mit anderen Antiplättchensubstanzen (z. B. GPIIb/IIIa-Blockern) oder (neueren) Antikoagulantien eine weitere Steigerung der Effektivität erzielt werden kann. Zweifels-ohne ist dabei aber auch die Frage der Sicherheit (Blutungen!) zu berücksichtigen. Es kann aber kein Zweifel bestehen, daß sich generell die antithrombotische Prophylaxe und Therapie im Umbruch befinden. Es ist zu hoffen, daß durch die Entwicklung neuer Antithrombotika eine weitere Steigerung der Wirksamkeit bei noch besserem Sicherheitsprofil erzielt werden kann.

Literatur

- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242–50.
- Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–46.
- Narins CR, Topol EJ. Cardiology: Attention shifts to the white clot. *Lancet* 1997; 350 (Suppl 3): SIII2.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
- Bhatt DL, Topol EJ. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 163–79.
- Steinhubl SR. Antiplatelet agents in cardiology: The choice of therapy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 3–8.
- Bennet JS, Mousa S. Platelet function inhibitors in the year 2000. *Thromb Haemost* 2001; 85: 395–400.
- Bertrand ME et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406–32.
- Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of The European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 43–63.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Blood Press* 1998; 7: 262–9.
- Faergeman O. The revised joint guidelines. *Atheroscler Suppl* 2000; 1: 3–7.
- Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation* 1999; 100: 1930–8.
- Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001; 103: 3019–41.
- Spinler SA, Hilleman DE, Cheng JW et al. New recommendations from the 1999 American College of Cardiology/American Heart Association acute myocardial infarctions guidelines. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 589–617.
- ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 505–21.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patient With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092–197.
- Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988; 296: 313–6.
- Steering committee of the physicians health study research group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–35.
- Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. Swedish angina pectoris aspirin trial (SAPAT). *Lancet* 1992; 340: 1421–5.
- Ridker PM, Manson JE, Gaziano M, et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 835–9.
- RISC-Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827–30.
- Theroux P, Quimet H, McCans J et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105–11.
- Theroux P, Waters D, Qiu S et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045–8.
- Theroux P, Waters D, Lam J et al. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141–5.
- ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
- Aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1980; 1: 1172–3.
- Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248–54.
- Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med* 1979; 300: 1142–7.
- Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366–72.
- Fitzgerald GA, Oates JA, Hawiger J et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983; 71: 676–88.
- Weksler BB, Pett SB, Alonso D et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983; 308: 800–5.
- Kallmann R, Nieuwenhuis HK, de Groot PG et al. Effects of low doses of aspirin, 10 mg and 30 mg daily, on bleeding time, thromboxane production and 6-Keto-PGF_{1α} excretion in healthy subjects. *Thromb Res* 1987; 45: 355–61.
- Lorenz RL, Boehlig B, Uedelhoven WM, Wever PC. Superior antiplatelet action of alternate day pulsed dosing versus split dose administration of aspirin. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1185–8.
- Clarke RJ, Mayo G, Price P, Fitzgerald GA. Suppression of thromboxane A₂ but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991; 325: 1137–41.
- Santos MT, Valles J, Aznar J et al. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity reduction by aspirin. *Circulation* 1997; 95: 63–8.
- Valles J, Santos MT, Aznar J et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: The effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1998; 97: 350–5.
- Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischaemic events – exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 1997; 336: 1014–6.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
- Danesh J, Collins R, Appleby P et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477–82.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855–60.
- Schrör K. Aspirin and platelets: The antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Haemost* 1997; 23: 349–56.
- Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 1158–62.
- Prichard PJ, Kitchingman GK, Walt RP et al. Human gastric mucosal bleeding induced by low-dose aspirin but not warfarin. *Br Med J* 1989; 298: 493–6.
- The Aspirin myocardial infarction study research group. The Aspirin myocardial infarction study: final results. *Circulation* 1980; 62 (6 Pt 2): V79–84.
- Hohlfeld T, Schrör K. Azetylsalicylsäure und Thromboxaninhibitoren. *Haemostaseologie* 1998; 18: 161–70.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: Meta-analysis. *Br Med J* 2000; 321: 1183–7.

47. He J, Whelton PK, Vu B et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: A meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1998; 280: 1930–5.
48. The SALT collaborative group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345–9.
49. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24: 345–50.
50. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331–6.
51. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husted IW. Two year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot study including 180 poststroke patients. *Thromb Res* 1993; 71: 397–403.
52. Poggio ED, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al. The prevalence of aspirin resistance in cardiac patients as measured by platelet aggregation and the PFA-100. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 254A.
53. Nguyen KM, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: Subgroup analysis of the cooperative new scandinavian enalapril survival study II (Consensus II). *Am J Cardiol* 1997; 79: 115–9.
54. Peterson J, Lauer MS, Young JB et al. Evidence for an adverse interaction between ACE inhibitors and aspirin following myocardial infarction. The GUSTO-I trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 96A.
55. Peterson J, Lauer MS, Lincoff AM et al. Evidence for a potential adverse interaction between aspirin and angiotensin converting enzyme inhibitors after percutaneous coronary angioplasty. The Epi-log trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 397A.
56. Hall D, Zeitler H, Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1549–55.
57. Al-Khadra AS, Salem DM, Rand WM et al. Antiplatelet agents and survival: A cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 419–25.
58. Spaulding C, Charbonnier B, Cohen-Solal A et al. Acute hemodynamic interaction of aspirin and ticlopidine with enalapril: Results of a double-blind, randomised comparative trial. *Circulation* 1998; 98: 757–65.
59. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
60. Wallentin L for the RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827–30.
61. Wallentin L for the fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561–8.
62. Cohen M, Adams PC, Parry G et al. ATACS: Antithrombotic therapy in acute coronary syndromes. *Circulation* 1994; 89: 81–8.
63. Theroux P. Antiplatelet therapy: do the new platelet inhibitors add significantly to the clinical benefits of aspirin? *Am Heart J* 1997; 134: S62–70.
64. Schrör K. Antiplatelet drugs. A comparative review. *Drugs* 1995; 50: 7–28.
65. Collier BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: Current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 2001; 86: 427–43.
66. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel – a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000; 60: 347–77.
67. McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 1990; 40: 238–59.
68. Klinkhardt U, Kirchmaier CM, Westrup D et al. Ex vivo-in vitro interaction between aspirin, clopidogrel, and the glycoprotein IIb/IIIa inhibitors abciximab and SR121566A. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 305–13.
69. Caplain H, D'Honneur G, Cariou R. Lack of interaction of aspirin (1000 mg) with chronic clopidogrel in volunteers. *Haemostasis* 1996; 26 (Suppl 3): abstract no 557.
70. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 699–705.
71. Bossavy JP, Thalamas C, Sagnard L et al. A double blind randomized comparison of combined aspirin and ticlopidine therapy versus aspirin or ticlopidine alone on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Blood* 1998; 92: 1518–25.
72. Harker LA, Marzec UM, Kelly AB et al. Clopidogrel inhibition of stent, graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in non human primates. *Circulation* 1998; 98: 2461–9.
73. Herbert J, Dol F, Bernat A et al. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998; 80: 512–8.
74. Cadroy Y, Bossavy JP, Sakariassen KS et al. Pharmacodynamics of the antithrombotic effect of aspirin and clopidogrel with or without a loading dose versus aspirin alone in an ex vivo model of arterial thrombosis in man. American Heart Association Meeting, Atlanta (GA), 1999 Nov. 7–10.
75. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779–84.
76. Chen DK, Kim JS, Sutton DMC. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine use. A report of 3 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1999; 159: 311–4.
77. Bennet CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541–4.
78. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773–7.
79. Balsano F, Rizzoni P, Violi F et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990; 82: 17–26.
80. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. ISAR: Intracoronary stenting and antithrombotic regimen trial. A randomized comparison of antiplatelets and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–9.
81. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597–603.
82. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. Stent anticoagulation restenosis study investigators: A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary-artery stenting (STARS). *N Engl J Med* 1998; 339: 1665–71.
83. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high risk patients: The multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126–32.
84. Schühlen H, Hadamitzky M, Walter H et al. ISAR: Intracoronary stenting and antithrombotic regimen trial. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent replacement. *Circulation* 1997; 95: 2015–21.
85. Kastrati A, Schühlen H, Hausleiter J et al. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4 week combined antiplatelet or anticoagulant therapy. 6 month angiographic follow up of the intracoronary stenting and antithrombotic regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997; 96: 462–7.
86. Limet R, David JL, Magotteaux P et al. Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion: beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: a double blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 773–83.
87. Sanofi-Synthelabo Inc. Plavix prescribing information. New York (NY): Sanofi-Synthelabo Inc., 2000 Apr.
88. Bertrand ME, Rupprecht H, Urban P et al. Clopidogrel aspirin stent international cooperative study. CLASSICS. *Circulation* 2000; 102: 624–9.
89. CAPRIE: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
90. Rupprecht HJ, on behalf of the CAPRIE investigators. Consistency of the benefit of clopidogrel across a range of vascular-related endpoints: results from CAPRIE (poster). *Eur Heart J* 1998; 19 (Abstr. Suppl): 52.
91. Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Rosskamm H. A randomised comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590–3.
92. Brookes CIO, Sigwart U. Taming platelets in coronary stenting: ticlopidine out, clopidogrel in (editorial)? *Heart* 1999; 82: 651–3.
93. Steinhubl SR, Topol EJ. Clopidogrel with aspirin is the optimal antiplatelet regimen for intracoronary stenting. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7: 227–31.
94. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
95. Yusuf S on behalf of the OASIS-4 investigators. American College of Cardiology CURE: Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events. 50th Annual Scientific Session, March 18–21, 2001, Orlando, Florida.
96. Massie BM, Armstrong P, Cleland JGF et al. Warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure (WATCH): trial design (poster). *J Card Fail* 1999; 5 (Abstr Suppl): 48.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung