Zeitschrift für
Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie • Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie • Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Inadäquates Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer // Inadequate Response to Antiplatelet Therapy

Gremmel T

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2016;

13 (4), 6-9

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Phlebologie und dermatologische Angiologie

Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

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

Grazer Gefäß- & Gerinnungstage 2025
Donnerstag, 26. Juni 2025
14:30 – 15:00

Vertiefendes Fachwissen

www.amrn.link/aerzte

AMARIN SYMPOSIUM

Ein neuer Angriffspunkt im leitliniengerechten Risikofaktorenmanagement von pAVK- Patient:innen

Dr. Reinhard B. Raggam, Graz

AMARIN

© 2025 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Alle Rechte vorbehalten.
AMARIN Name und Logo sind Marken von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

AT-VAZ-00220, 05/2025

Inadäquates Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer

T. Gremmel

Kurzfassung: Thrombozytenaggregationshemmer zählen zur Standardtherapie in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen und reduzieren insbesondere bei Hochrisikopatienten das Auftreten atherothrombotischer Komplikationen signifikant. Immer wieder erleiden jedoch auch Patienten unter plättchenhemmender Therapie ischämische Ereignisse. Diese Beobachtung hat zu Vermutungen geführt, dass manche Patienten nicht adäquat auf die antiaggregatorische Therapie ansprechen könnten. Mittlerweile konnte mithilfe von Thrombozytenfunktionstests gezeigt werden, dass das Ausmaß der Thrombozytenhemmung interindividuell stark variiert und zudem in direktem Zusammenhang mit dem klinischen Outcome steht: Patienten mit hoher Thrombozytenreaktivität trotz Therapie haben ein erhöhtes Risiko für atherothrombotische Ereignisse, während jene mit besonders stark unterdrückter Thrombozytenfunktion ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Dieser Review soll einen Überblick über die momentane Datenlage geben und eine Interpretationshilfe für die Vielzahl an Studien zu diesem Thema bieten.

Schlüsselwörter: Thrombozytenaggregationshemmer, Aspirin, ADP-Rezeptor-Antagonisten, Ansprechen auf thrombozytenhemmende Therapie

Abstract: Inadequate Response to Antiplatelet Therapy. Antiplatelet agents are a cornerstone in the secondary prevention of cardiovascular disease and significantly reduce the occurrence of atherothrombotic complications, in particular in high-risk patients. However, despite their proven efficacy, many patients suffer ischemic events during antiplatelet therapy. This observation led to the concept that not all patients respond equally well to antiplatelet agents. Indeed, platelet function testing revealed that the response to antiplatelet therapy shows a wide interindividual variability. Moreover, the extent of platelet inhibition is directly associated with clinical outcome: patients with high on-treatment platelet reactivity suffer more atherothrombotic events, while those with very low residual platelet reactivity are at an increased bleeding risk. This review shall provide an overview on the current knowledge regarding the response to antiplatelet therapy and thereby provide guidance for the interpretation of related studies. **Z Gefäßmed 2016; 13 (4): 6–9.**

Key words: antiplatelet agents, aspirin, ADP receptor antagonists, response to antiplatelet therapy

Einleitung

Thrombozytenaktivierung und -aggregation sind entscheidende Schritte in der Pathogenese atherothrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse, welche die häufigste Todesursache weltweit repräsentieren [1]. Aus diesem Grund ist die effektive, medikamentöse Hemmung der Thrombozytenfunktion bei bestehender atherosklerotischer Erkrankung von besonderer Bedeutung. Nach akutem Koronarsyndrom sowie perkutanen endovaskulären Interventionen mit Stentimplantation ist sogar eine duale thrombozytenhemmende Therapie mit Aspirin und einem Adenosindiphosphat- (ADP-) Rezeptor-Antagonisten erforderlich, um Stentthrombosen und damit einhergehenden ischämischen Komplikationen vorzubeugen.

Die Effektivität von Aspirin in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse ist durch große klinische Studien und Meta-Analysen umfassend belegt. Im Detail konnte gezeigt werden, dass durch Aspirin das Risiko für atherothrombotische Ereignisse bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten um 20 % gesenkt werden kann [2]. Die Zugabe des ADP-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel zur Basistherapie mit Aspirin bewirkte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung eine zusätzliche Risikoreduktion von 20 % für ischämische Ereignisse im Vergleich zu Placebo [3]. Durch die neuen ADP-Rezeptor-Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor konnte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu Clopidogrel eine weitere Reduktion von atherothrombotischen Komplikationen im Ausmaß von etwa 20 %, bei allerdings erhöhtem Blutungsrisiko, erreicht werden [4, 5]. Trotz der gut dokumentierten Wirksamkeit der Thrombozytenaggregationshemmer erleiden jedoch nach wie vor zahlreiche Patienten unter plättchenhemmender Therapie weitere atherothrombotische Ereignisse. Unabhängig von der in manchen Fällen sicher unzureichenden Compliance lässt diese Beobachtung vermuten, dass möglicherweise nicht alle Patienten gleich gut auf die Therapie mit Aspirin und/oder einem ADP-Rezeptor-Antagonisten ansprechen.

Testmethoden zur Erfassung des Ansprechens auf Thrombozytenaggregationshemmer

Basierend auf diesen Überlegungen wurden Testsysteme zur Erfassung der Thrombozytenfunktion unter thrombozytenhemmender Therapie entwickelt. Mittlerweile steht eine Vielzahl verschiedener Methoden zur Verfügung, die zum Teil auf völlig unterschiedlichen Konzepten beruhen. Bei den etablierten Testsystemen können sogenannte Thrombozytenaggregationstests von durchflusszytometrischen Tests zur Messung der Thrombozytenaktivierung unterschieden werden [6]. Erstere erfassen Surrogatparameter der Thrombozytenaggregation nach Stimulation der Probe mit dem jeweiligen Agonisten – Arachidonsäure zur Bestimmung des verbliebenen Aggregationpotentials unter Aspirineinnahme bzw. ADP zur Bestimmung des verbliebenen Aggregationspotentials unter Einnahme eines ADP-Rezeptor-Antagonisten [7] – und lassen damit indirekt Rückschlüsse auf das Ausmaß der Thrombozytenhemmung zu. Liegt die Thrombozytenaggregation nach Zugabe des entsprechenden Agonisten unterhalb eines be-

Eingelangt am 31. Mai 2016; angenommen am 6. Juni 2016

Aus der Klinischen Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc. Prof. PD Dr. Thomas Gremmel, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.gremmel@meduniwien.ac.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

stimmten Grenzwerts, so kann von einer adäquaten Hemmung der Thrombozytenfunktion ausgegangen werden. Liegt die Thrombozytenaggregation trotz Einnahme des Plättchenhemmers über dem Grenzwert, so liegt ein fehlendes oder zumindest unzureichendes Therapieansprechen vor.

Als historischer Goldstandard der Aggregationstests gilt die optische Aggregometrie, die die Zunahme der Lichtdurchlässigkeit durch plättchenreiches Plasma nach Zugabe des jeweiligen Agonisten als Kurve aufzeichnet und auf diesem Weg eine Abschätzung der maximalen und finalen Thrombozytenaggregation erlaubt [7].

Als zweites wichtiges Verfahren der Thrombozytenaggregationstests gilt die Impedanzaggregometrie [8]. Diese erfasst die Zunahme des elektrischen Widerstands zwischen zwei Elektroden nach Einsetzen der Thrombozytenadhäsion und -aggregation und rechnet diese in sogenannte Aggregationseinheiten um.

Im Gegensatz zu den Aggregationstests kann mithilfe der Durchflusszytometrie das Ausmaß der Thrombozytenaktivierung *in vivo* sowie nach Stimulation mit verschiedenen Agonisten direkt bestimmt werden [9]. Hierfür wird die Expression sensitiver Aktivierungsmarker, insbesondere P-Selectin und aktiviertes Glykoprotein IIb/IIIa, auf der Thrombozytenoberfläche oder die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten-Aggregaten gemessen. Eine Sonderform bildet der VASP-Test, der die Thrombozytenreaktivität durchflusszytometrisch bestimmt und ausschließlich eine Aussage zum Ansprechen auf ADP-Rezeptorantagonisten ermöglicht. Mittlerweile existieren zahlreiche Studien zu den unterschiedlichen Thrombozytenaggregations- und -aktivierungstests, die einige Schlussfolgerungen zulassen.

Vermindertes Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer

In allen Testverfahren zeigen sich ausgeprägte interindividuelle Schwankungen der unter Therapie induzierbaren Thrombozytenaktivierung und -aggregation, wobei diese auch in hohem Ausmaß vom verwendeten Thrombozytenaggregationshemmer abhängig sein dürften.

Am stärksten variiert die Thrombozytenfunktion unter Clopidogreltherapie [10]. Dies dürfte hauptsächlich der Tatsache geschuldet sein, dass Clopidogrel als „prodrug“ einer zweistufigen Metabolisierung durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber bedarf, um seine plättchenhemmende Wirkung zu entfalten [11]. Durch die notwendige Verstoffwechselung ist Clopidogrel zahlreichen, zumindest laborchemisch nachweisbaren Interaktionen mit anderen Medikamenten unterworfen. So konnten mehrere Studien zeigen, dass die verbliebene Thrombozytenreaktivität in Clopidogrel-behandelten Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp [12], dem Protonenpumpenhemmer Omeprazol [13] sowie auch Vitamin-K-Antagonisten [14], die allesamt ebenfalls durch das hepatische Cytochromsystem metabolisert werden, signifikant erhöht ist. Zudem vermindern bei vielen Patienten genetische Varianten der Cytochrom-Isoenzyme CYP2C9 und CYP2C19, sogenannte „loss-of-function“-Polymorphismen, die Umwandlung von Clopidogrel zu seiner biologisch aktiven Form [15, 16].

Weitere in der Literatur beschriebene Einflussfaktoren für den plättchenhemmenden Effekt von Clopidogrel umfassen das Patientenalter, Diabetes mellitus, Adipositas, chronische Niereninsuffizienz und die gleichzeitige Therapie mit Morphinen [17, 18]. Letztere dürften die intestinale Resorption von Clopidogrel verzögern und damit zu einem verspäteten Wirkungseintritt sowie einer eingeschränkten Thrombozytenhemmung führen [18]. Aufgrund der zahlreichen möglichen Einflussfaktoren findet sich in 30–40 % der Patienten unter Clopidogreltherapie eine inadäquat geringe Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation. Dies wiederum konnte in vielen Studien als starker, unabhängiger Prädiktor für wiederkehrende atherothrombotische Ereignisse, insbesondere nach koronaren Interventionen mit Stentimplantation, identifiziert werden [19]. Mittlerweile existiert ein vielzitiertes Konsensdokument, dem Grenzwerte für jedes Testsystem zur Definition des unzureichenden Ansprechens auf Clopidogrel zu entnehmen sind [19].

Prasugrel ist wie Clopidogrel ein Thienopyridin und eine „prodrug“ [20]. Es bedarf daher ebenfalls einer hepatischen Verstoffwechselung, die allerdings, nach intestinaler „Voraktivierung“ durch Esterasen, in nur einem Schritt erfolgt, wodurch das Interaktionspotential und die sich daraus ergebenden Wirkungsschwankungen deutlich geringer ausgeprägt sein dürften als bei Clopidogrel [21]. Nichtsdestotrotz wurde in einer rezenten Studie eine unzureichende Plättchenhemmung durch Prasugrel bei ca. 25 % der Patienten beschrieben, wobei diese „low responder“ auch ein erhöhtes Risiko für ischämische Komplikationen nach koronarem Stenting aufwiesen [22]. In den meisten anderen Studien, die mit unterschiedlichen Testmethoden durchgeführt wurden, zeigte sich ein vermindertes Ansprechen auf Prasugrel jedoch nur im einstelligen Prozentbereich [23].

Ticagrelor als neuester ADP-Rezeptor-Antagonist wirkt direkt ohne vorherige Metabolisation und dürfte daher kaum Interaktionen unterliegen [20]. Es ist allerdings vorstellbar, dass Faktoren, die die intestinale Resorption von Ticagrelor beeinflussen, zu einer Wirkungseinschränkung führen könnten [24, 25].

Einen Sonderfall stellt das Ansprechen auf Aspirin dar: Wird die Thrombozytenaggregation auf Arachidonsäure gemessen, so findet sich je nach verwendetem Testsystem bei bis zu 40 % der Patienten eine ungenügende Thrombozytenhemmung [26, 27]. Wird hingegen direkt Serumthromboxan-B2 bestimmt, so ist dieses bei fast allen Patienten unter Aspirintherapie stark supprimiert, was einer ausreichenden Hemmung der Cyclooxygenase entspricht und somit einer guten Wirkung von Aspirin gleichzusetzen ist [28]. Diese Diskrepanz lässt vermuten, dass eine hohe Thrombozytenreaktivität auf Arachidonsäure unter Aspirintherapie vor allem durch Cyclooxygenase-unabhängige Mechanismen der Thrombozytenaktivierung zustande kommt [28]. Dies hat zu intensiven Diskussionen darüber geführt, ob ein schlechtes Ansprechen auf Aspirin überhaupt existiert. Wie auch immer man diese Frage beantwortet, in mehreren klinischen Studien wurden erhöhte Ereignisraten

bei Patienten mit hoher Thrombozytenreaktivität auf Arachidonsäure unter Aspirintherapie beschrieben [27, 29–31], sodass eine klinische Relevanz dieses Phänomens außer Frage steht.

Therapeutische Strategien bei unzureichendem Ansprechen

Aufgrund des häufigen Auftretens hoher Thrombozytenreaktivität unter Clopidogreltherapie und des signifikanten Zusammenhangs mit atherothrombotischen Ereignissen wurden bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf Clopidogrel wiederholt Versuche einer Therapieoptimierung anhand von Thrombozytenfunktionstests unternommen. In der GRAVITAS-Studie wurden 2214 Patienten mit hoher Thrombozytenreaktivität unter Clopidogreltherapie nach koronarem Stenting mithilfe des VerifyNow $P2Y_{12}$-Tests identifiziert und für 6 Monate zu Normaldosis-Clopidogrel (75 mg/Tag) oder Hochdosis-Clopidogrel (150 mg/Tag) randomisiert [32]. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose nach 6 Monaten und trat in beiden Therapiegruppen gleich häufig auf, sodass keine Überlegenheit der Clopidogrel-Dosissteigerung nachgewiesen werden konnte. Dieses Ergebnis war insgesamt ernüchternd, wenngleich aufgrund diverser Schwachpunkte im Studiendesign nicht ganz unerwartet: Zum einen wurden größtenteils völlig stabile Patienten eingeschlossen, wodurch die Ereignisraten nach 6 Monaten insgesamt sehr niedrig waren, zum anderen wurde ein wahrscheinlich zu hoher Grenzwert zur Definition der hohen Thrombozytenreaktivität unter Clopidogreltherapie gewählt [33]. Schließlich wurde die plättchenhemmende Therapie nicht anhand wiederholter Messungen individualisiert, sondern die Thrombozytenreaktivität lediglich einmalig gemessen und dann in 2 unterschiedliche Clopidogrel-Dosierungen randomisiert.

Ähnliche Limitationen fanden sich auch bei der TRIGGER-PCI-Studie, in deren Rahmen schlecht auf Clopidogrel ansprechende Patienten zu Clopidogrel (75 mg/Tag) oder Prasugrel (10 mg/Tag) randomisiert wurden und die wegen zu geringer Ereignisraten frühzeitig abgebrochen wurde [34]. In der ARCTIC-Studie wurden 2440 Patienten mit geplantem koronarem Stenting zu 2 Therapiegruppen randomisiert: Eine Gruppe erhielt die konventionelle plättchenhemmende Therapie, während die Thrombozytenhemmung der zweiten Gruppe mithilfe von wiederholten Thrombozytenfunktionstests individualisiert wurde [35]. Auch hier fand sich keine signifikante Reduktion ischämischer Ereignisse in der intensivierten Therapiegruppe.

Während die großen randomisierten Studien keine überzeugenden Argumente für eine Individualisierung der plättchenhemmenden Therapie liefern konnten, zeigten mehrere kleinere Studien mitunter Vorteile einer Therapieumstellung nach Erhebung der Thrombozytenreaktivität [36, 37]. Eine rezente Meta-Analyse kommt sogar zum Schluss, dass durch die Intensivierung der plättchenhemmenden Therapie auf Basis von Thrombozytenfunktionstests eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Rate an Stentthrombosen nach koronaren Interventionen möglich ist [38]. Die Datenlage zur Therapieindividualisierung anhand von Thrombozytenreaktivitätstests ist somit insgesamt heterogen und klare Empfehlungen für oder gegen ein derartiges Vorgehen können zum momentanen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

Gesteigertes Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer

Mittlerweile existieren neben Studien, die ein ungenügendes Ansprechen auf plättchenhemmende Therapie mit ischämischen Ereignissen assoziieren konnten, auch Analysen, die den Fokus auf jene Patienten richten, deren Thrombozytenreaktivität besonders stark durch Thrombozytenaggregationshemmer unterdrückt ist. Bei Letzteren zeigt sich ein Zusammenhang von besonders niedrigen Testwerten, d. h. einer stark gehemmten Thrombozytenreaktivität, mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko [39–41]. Dieser Zusammenhang konnte sowohl bei Clopidogrel-behandelten Patienten als auch bei Patienten, die Prasugrel oder Ticagrelor erhielten, nachgewiesen werden. Die Rate an besonders stark supprimierten Patienten dürfte bei Verwendung eines der beiden neuen ADP-Rezeptor-Antagonisten jedoch deutlich höher sein [40, 41], was letztlich auch das gesteigerte Blutungsrisiko mit Prasugrel und Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel in den großen klinischen Studien erklärt [4, 5]. Die Daten zum gesteigerten Ansprechen auf plättchenhemmende Therapie zeigen deutlich, dass bei der Wahl des Thrombozytenaggregationshemmers nicht nur die Verhinderung atherothrombotischer Ereignisse, sondern auch die Minimierung des Blutungsrisikos im Blick behalten werden sollte.

Die Entscheidung für einen bestimmten Thrombozytenaggregationshemmer sollte daher stets individuell anhand des ischämischen Risikos und Blutungsrisikos des jeweiligen Patienten erfolgen. Inwieweit bei dieser Entscheidung Thrombozytenfunktionstests hilfreich sein können, ist durch die vorliegenden Studien nicht letztgültig geklärt.

Relevanz für die Praxis

Das Ansprechen auf thrombozytenhemmende Therapie zeigt eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität und wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Starke Thrombozytenaktivierung und -aggregation trotz plättchenhemmender Therapie gehen mit einer Zunahme an ischämischen Ereignissen einher, während eine besonders ausgeprägte Thrombozytenhemmung zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt. Möglicherweise gibt es ein therapeutisches Fenster der Plättchenhemmung, das eine optimale Nutzen-/Risikorelation gewährleistet [42]. Bislang haben Versuche einer Individualisierung der thrombozytenhemmenden Therapie jedoch größtenteils keine Vorteile für die behandelten Patienten erbracht, weshalb weitere klinische Studien auf diesem Gebiet unerlässlich sind.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Gremmel T, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. Semin Thromb Hemost 2016; 42: 191–204.

2. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373: 1849–60.

3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.

4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15.

5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–57.

6. Gremmel T, Koppensteiner R, Panzer S. Comparison of aggregometry with flow cytometry for the assessment of agonists – induced platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy. PloS one 2015; 10: e0129666.

7. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962; 194: 927–9.

8. Toth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. Thromb Haemost 2006; 96: 781–8.

9. Michelson AD. Flow cytometry: a clinical test of platelet function. Blood 1996; 87: 4925–36.

10. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 246–51.

11. Cattaneo M. P2Y12 receptor antagonists: a rapidly expanding group of antiplatelet agents. Eur Heart J 2006; 27: 1010–2.

12. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. Heart 2010; 96: 186–9.

13. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 256–60.

14. Sibbing D, von Beckerath N, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, et al. Oral anticoagulation with coumarin derivatives and antiplatelet effects of clopidogrel. Eur Heart J 2010; 31: 1205–11.

15. Gremmel T, Kopp CW, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, et al. Differential impact of cytochrome 2C9 allelic variants on clopidogrel-mediated platelet inhibition determined by five different platelet function tests. Int J Cardiol 2013; 166: 126–31.

16. Gremmel T, Kopp CW, Moertl D, Seidinger D, Koppensteiner R, et al. Influence of cytochrome 2C19 allelic variants on on-treatment platelet reactivity evaluated by five different platelet function tests. Thromb Res 2012; 129: 616–22.

17. Gremmel T, Panzer S. Clinical, genetic and confounding factors determine the dynamics of the in vitro response/non response to clopidogrel. Thromb Haemost 2011; 106: 211–8.

18. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, et al.Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 630–5.

19. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. J Am Coll Cardiol. 2013; 62: 2261–73.

20. Cattaneo M. New P2Y12 blockers. J Thromb Haemost 2009; 7 (Suppl 1): 262–5.

21. Gremmel T, Eslam RB, Koppensteiner R, Lang IM, Panzer S. Prasugrel reduces agonists' inducible platelet activation and leukocyte-platelet interaction more efficiently than clopidogrel. Cardiovasc Ther 2013; 31: e40–5.

22. Bonello L, Pansieri M, Mancini J, Bonello R, Maillard L, et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 467–73.

23. Siller-Matula JM, Akca B, Neunteufl T, Maurer G, Lang IM, et al. Inter-patient variability of platelet reactivity in patients treated with prasugrel and ticagrelor. Platelets 2016; 27: 373–7.

24. Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, Schwameis M, Derhaschnig U, et al. Morphine decreases ticagrelor concentrations but not its antiplatelet effects: a randomized trial in healthy volunteers. Eur J Clin Invest 2016; 46: 7–14.

25. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. Eur Heart J 2016; 37: 245–52.

26. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. J Thromb Haemost 2003; 1: 1710–3.

27. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88: 230–5.

28. Frelinger AL 3rd, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. Circulation 2006; 113: 2888–96.

29. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 961–5.

30. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1122–6.

31. Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Christ G, Neunteufl T, Maurer G, et al. Dual non-responsiveness to antiplatelet treatment is a stronger predictor of cardiac adverse events than isolated non-responsiveness to clopidogrel or aspirin. Int J Cardiol 2013; 167: 430–5.

32. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA 2011; 305: 1097–105.

33. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. Circulation 2011; 124: 1132–7.

34. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 2159–64.

35. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med 2012; 367: 2100–9.

36. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, Jilma B, Maurer G, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study. Int J Cardiol 2013; 167: 2018–23.

37. Aradi D, Tornyos A, Pinter T, Vorobcsuk A, Konyi A, et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1061–70.

38. Aradi D, Komocsi A, Price MJ, Cuisset T, Ari H, et al. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2013; 167: 2140–8.

39. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. Circulation 2010; 121: 512–8.

40. Siller-Matula JM, Hintermeier A, Kastner J, Kreiner G, Maurer G, et al. Distribution of clinical events across platelet aggregation values in all-comers treated with prasugrel and ticagrelor. Vascul Pharmacol 2016; 79: 6–10.

41. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2015; 36: 1762–71.

42. Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, Schomig A, Kastrati A. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 317–8.

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**