

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

Aspirinresistenz - Klinische

Relevanz eines komplexen Phänomens

Gremmel T, Steiner-Böcker S

Kopp CW

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2008;

5 (1), 6-10

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/GEOTitles/SCOPUS

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



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

AT-VAZ-00220, 05/2025

Aspirinresistenz – Klinische Relevanz eines komplexen Phänomens

T. Gremmel, S. Steiner-Böcker, C. W. Kopp

Kurzfassung: Aspirin ist heute das am häufigsten verordnete antithrombotische Medikament. Seine plättchenhemmenden Eigenschaften sind auf die irreversible Inaktivierung der Cyclooxygenase-1 der Thrombozyten und die dadurch bedingte irreversible Hemmung der Thromboxan-A₂-Synthese zurückzuführen. Der klinische Nutzen einer antithrombotischen Therapie mit Acetylsalicylsäure bei Hochrisikopatienten ist durch zahlreiche placebokontrollierte Studien belegt. Dennoch erleiden viele Patienten unter Aspirintherapie ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis. Diese Beobachtung hat zum Begriff der „Aspirinresistenz“ geführt.

Die Ursachen für Aspirinresistenz sind nach wie vor nicht eindeutig geklärt, wenngleich mehrere Theorien existieren.

Zum laborchemischen Nachweis des fehlenden Ansprechens auf Acetylsalicylsäure stehen verschiedene Tests zur Verfügung. Die Prävalenz der Aspirinresistenz variiert dabei in Abhängigkeit vom verwendeten Verfahren und der untersuchten Patientenpopulation zwischen 5 % und 60 %. Bislang ist es nicht gelungen, einen klaren Goldstandard zur Bestimmung der Aspirinresistenz zu definieren, der gleichermaßen biochemische Daten und klinische Ereignisse berücksichtigt und diese in einem reprodu-

zierbaren Verhältnis miteinander verknüpft. Zahlreiche Studien dokumentieren die klinische Bedeutung des fehlenden Ansprechens auf Acetylsalicylsäure und kommen zu dem Schluss, dass eine laborchemisch diagnostizierte Resistenz gegen Aspirin bei kardiovaskulären Patienten mit einem signifikant erhöhten Risiko für wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht.

Größere klinische Studien zum therapeutischen Vorgehen bei Aspirinresistenz fehlen bislang. Aus diesem Grund bleibt offen, ob durch die Erhöhung der täglichen Aspirindosis oder den Umstieg auf andere Thrombozytenaggregationshemmer bei laborchemisch resistenten Patienten ein klinisch relevanter Benefit erzielt werden kann.

Abstract: Aspirin Resistance – Clinical Relevance of a Complex Phenomenon. Aspirin is the most frequently prescribed antiplatelet agent today. It exerts its antiplatelet effect by irreversible inactivation of the platelet cyclooxygenase-1, resulting in an irreversible inhibition of thromboxane-A₂ formation. The clinical benefit of antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid in high-risk patients has been convincingly demonstrated through the results of multi-

ple placebo-controlled trials. Nevertheless, a large number of patients treated with aspirin suffers an adverse cardiovascular event. This observation led to the concept of “aspirin resistance”.

The mechanisms of aspirin resistance remain to be determined, although different theories are being discussed.

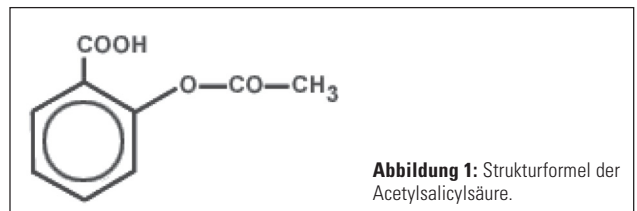
Several tests are used to assess resistance to acetylsalicylic acid in vitro. Depending on which assay is used and which population is tested, the prevalence of aspirin resistance varies between 5 % and 60 %. So far, it was not possible to define a clear gold standard for detecting aspirin resistance, which considers both, biochemical data and clinical events, and correlates them in a reproducible way. The clinical implications of aspirin resistance are well-documented through a lot of studies, which conclude that resistance to aspirin in vitro is associated with a significant increased risk for adverse cardiovascular events in cardiovascular patients.

Large clinical trials dealing with the therapeutic approach to aspirin resistance do not exist so far. Therefore, it remains unclear whether higher dosage of aspirin or the use of other antiplatelet agents may result in a clinically relevant benefit in patients resistant to aspirin. **J Gefäßmed 2008; 5 (1): 6–10.**

■ Einleitung

Aspirin (Abb. 1) nimmt seit vielen Jahren einen bedeutenden Stellenwert in der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen ein. Ursprünglich für ihre analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften geschätzt, wurden erstmals vor mehr als 50 Jahren auch die plättchenhemmenden Eigenschaften der Acetylsalicylsäure beschrieben. Heute ist Aspirin das am meisten verordnete antithrombotische Medikament und wird täglich von Millionen Menschen eingenommen [1].

Pathogenetisch liegen dem Großteil der kardiovaskulären Erkrankungen atherosklerotische Prozesse zugrunde. In der Folge kommt es durch Läsionen des Endothels bzw. die Ruptur atheromatöser Plaquebildungen zur lokalen Plättchenadhäsion und -aktivierung. Dies resultiert schließlich in der Formation eines intravasalen Thrombus mit konsekutivem Gefäßverschluss und einer Ischämie des entsprechenden Versorgungsgebiets. Je nach Lokalisation des Geschehens können sich klinisch Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, ischämischer Insult oder auch eine peripher-arterielle Symptomatik präsentieren.



■ Wirkmechanismus

Die Resorption von Aspirin nach oraler Gabe erfolgt im Magen und im oberen Dünndarm, wobei die höchste Plasmakonzentration etwa 30 Minuten nach der Einnahme erreicht wird.

Die antithrombotischen Effekte der Acetylsalicylsäure sind auf eine Interaktion insbesondere mit der Cyclooxygenase-1 der Thrombozyten zurückzuführen. Durch Acetylierung des Serin-529 der Cyclooxygenase-1 kommt es zu einer irreversiblen Inaktivierung des betreffenden Enzyms. Die anukleären Blutplättchen sind nicht in der Lage, Enzyme zu synthetisieren und die inaktivierte Cyclooxygenase zu ersetzen, weshalb aspirinvermittelte Effekte über die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten von ungefähr 10 Tagen nachweisbar sind. Nach einer Einzeldosis Aspirin erholt sich die Aktivität der Cyclooxygenase, dem normalen Plättchenumsatz entsprechend, somit um ca. 10 % pro Tag [2].

Über Inhibition der Cyclooxygenase-1 verhindert Aspirin die Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandin-G₂ und

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

Korrespondenzadresse: Dr. med. 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@medunivien.ac.at

damit in weiterer Folge die Bildung von Prostaglandin-H₂ und Thromboxan-A₂. Es resultiert ein Abfall des Thromboxan-A₂-Plasmaspiegels. Die antithrombotische Wirkung von Aspirin kommt letztlich also durch das Wegfallen des vasokonstriktischen und aggregationsfördernden Potentials von Thromboxan-A₂ [3] zustande.

Die Wirkung von Aspirin auf die Cyclooxygenase-2 ist in etwa 170-mal schwächer als auf die Cyclooxygenase-1 [4] und zieht in erster Linie entzündungshemmende Effekte nach sich.

■ Einteilung der Aspirinresistenz

Der klinische Nutzen einer adäquaten Aspirintherapie in der Primär- und Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen wird durch die Ergebnisse zahlreicher placebokontrollierter Studien belegt. Eine Metaanalyse sämtlicher placebokontrollierter Aspirin-Studien aus dem Jahr 2002 [5] ergab eine relative Risikoreduktion von rund 25 % für ischämische Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Insult) bei Hochrisikopatienten unter Aspirintherapie. Trotz der dokumentierten antithrombotischen Wirkung von Aspirin erleidet ein beträchtlicher Teil der Patienten unter Aspirintherapie ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis. Diese Beobachtung hat zum Begriff der „Aspirinresistenz“ geführt.

Mittlerweile existieren verschiedene Definitionen und Einteilungen der Aspirinresistenz. Aus klinischer Sicht erscheint die ältere Einteilung nach Wong et al. [6] sinnvoll. Dabei wird zwischen klinischer, biochemischer, pharmakologischer und funktioneller Aspirinresistenz unterschieden:

- Klinische Aspirinresistenz: Auftreten atherothrombotischer Ereignisse unter Aspirintherapie
- Biochemische Aspirinresistenz: Auftreten normaler Laborbefunde unter Aspirintherapie
- Pharmakologische Aspirinresistenz: Persistierende Produktion von Thromboxan-A₂ oder Metaboliten unter Aspirintherapie
- Funktionelle Aspirinresistenz: Persistieren der Thrombozytenaggregation unter Aspirintherapie

■ Mögliche Ursachen

Die Ursachen für Aspirinresistenz sind nach wie vor nicht eindeutig geklärt, wenngleich verschiedene Theorien [7] existieren:

- „Pseudoresistenz“ bei fehlender Einnahme bzw. Non-Compliance
- Unterdosierung
- Resorptionsstörungen
- Interferenz mit anderen Pharmaka
- Beschleunigter Thrombozytenumsatz
- Alternative Wege der Thromboxansynthese
- Erhöhte Plättchensensitivität auf ADP und Kollagen
- Abnahme der Plättchensensitivität auf Aspirin bei Langzeittherapie
- Genetische Polymorphismen
- Diabetes mellitus
- Tabakkonsum und Hypercholesterinämie

Cotter et al. [8] haben gezeigt, dass die fehlende Einnahme von Aspirin, also die Non-Compliance vonseiten der Patienten, als Ursache für das Ausbleiben antiaggregatorischer Effekte nicht unterschätzt werden sollte. Im Rahmen der Studie wurden bei 73 Patienten mit erlittenem Myokardinfarkt und laufender Aspirintherapie Thromboxan-B₂-Messungen durchgeführt. Anhand der erzielten Ergebnisse wurden die Patienten in eine Gruppe mit supprimierter (52 Patienten) sowie in eine Gruppe mit intakter (21 Patienten) Thromboxan-B₂-Produktion eingeteilt. Die Patienten mit intakter Thromboxan-B₂-Produktion wurden eingehend befragt, worauf sich herausstellte, dass mehr als die Hälfte (12 von 21 Patienten) Aspirin nicht oder nur unregelmäßig eingenommen hatte. Im Follow-up von 12 Monaten traten adverse kardiovaskuläre Ereignisse bei diesen „pseudoresistenten“ Patienten am häufigsten auf.

Hovens et al. [9] fanden in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2007 eine signifikant höhere Prävalenz der Aspirinresistenz (36 % vs. 19 %) in Studienpopulationen mit einer täglichen Aspirindosis ≤ 100 mg gegenüber Patientenpopulationen mit einer täglichen Aspirindosis ≥ 300 mg.

Dichiara et al. [10] kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass Patienten mit Diabetes mellitus und KHK bei niedriger Aspirindosis (81 mg/Tag) eine signifikant höhere Prävalenz biochemischer Aspirinresistenz zeigen als Nicht-Diabetiker mit KHK. Durch anschließende Steigerung der täglichen Aspirindosis konnte bei erneuter Bestimmung eine signifikante Abnahme der Resistenzrate in der diabetischen Gruppe erzielt werden.

Diese Daten zeigen zum einen, dass inadäquate Dosierung für das Auftreten laborchemischer Aspirinresistenz verantwortlich sein kann, zum anderen legen sie die Vermutung nahe, dass die für den jeweiligen Patienten optimale Aspirindosis von mehreren Faktoren abhängig ist.

Die Interferenz mit anderen Pharmaka kommt ebenfalls als Ursache für ein fehlendes Ansprechen auf Acetylsalicylsäure in Betracht. Gut dokumentiert ist die Störung der antithrombotischen Wirkung von Aspirin durch die gleichzeitige oder vorangegangene Einnahme von Ibuprofen [11, 12]. Ibuprofen ist ein nicht-selektiver Cyclooxygenaseinhibitor und besetzt an der Cyclooxygenase jene Stelle, an der die Acetylierung durch Acetylsalicylsäure stattfindet (Abb. 2). Ist Ibuprofen vorhanden, erreicht die Acetylgruppe der Acetylsalicylsäure die Cyclooxygenase nicht und Aspirin bleibt wirkungslos. Ibuprofen ist im Gegensatz zu Aspirin ein reversibler Cyclooxygenaseinhibitor, der seine Wirkung nach 6–8 Stunden verliert und somit keine vergleichbare Thrombozytenaggregationshemmung hervorruft. Bei plättchenhemmender Therapie mit Aspirin und gleichzeitiger Therapie mit Ibuprofen sollte die Einnahme von Ibuprofen frühestens 2 Stunden nach der Aspirineinnahme erfolgen. Zudem sollte Ibuprofen in diesem Fall nicht mehrmals täglich eingenommen werden. Interferenzen von Aspirin mit weiteren Medikamenten, insbesondere mit anderen nicht-selektiven Cyclooxygenasehemmern, können nicht ausgeschlossen werden.

In diversen Studien konnte bei als aspirinresistent klassifizierten Patienten ein verstärktes Ansprechen der Thrombozyten

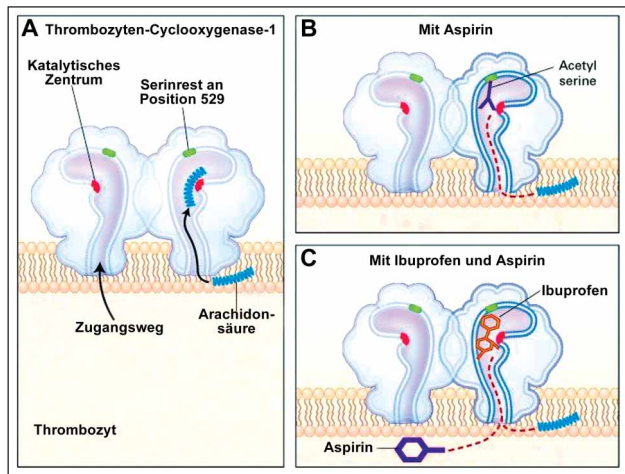


Abbildung 2: A: Cyclooxygenase-1 ohne Acetylsalicylsäure, B: Cyclooxygenase-1 mit Acetylsalicylsäure, C: Cyclooxygenase-1 mit Ibuprofen und Acetylsalicylsäure. Nachdruck mit Genehmigung aus [11]. © 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

auf eine Stimulation mit anderen Aktivatoren als Thromboxan-A2 festgestellt werden. ADP trat dabei als Plättchenaktivator besonders in Erscheinung [13].

Pulcinelli et al. [14] konnten bei 150 Patienten unter Dauertherapie mit Aspirin im 2-Jahres-Follow-up eine fortschreitende Abnahme der Plättcheninhibition durch Acetylsalicylsäure beobachten. Dies lässt den Schluss zu, dass möglicherweise eine Verminderung der Plättchensensitivität auf Aspirin bei antiaggregatorischer Langzeittherapie an der Resistenzentwicklung beteiligt ist.

Genetische Grundlagen für ein fehlendes Ansprechen auf Aspirin sind zwar sehr wahrscheinlich, bislang jedoch nur ansatzweise erforscht [15, 16].

Schließlich müssen Resorptionsstörungen, beschleunigter Thrombozytenumsatz sowie alternative Wege der Thromboxan-A2-Synthese als Ursachen für biochemische Aspirinresistenz in Betracht gezogen werden.

Möglicherweise ist für das tatsächliche Zustandekommen einer klinisch relevanten Aspirinresistenz auch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren verantwortlich.

■ Messverfahren

Zum Nachweis des fehlenden Ansprechens auf Acetylsalicylsäure stehen mehrere Messmethoden zur Verfügung, wobei die Prävalenz der Aspirinresistenz in Abhängigkeit vom verwendeten Testverfahren und der untersuchten Patientenpopulation zwischen 5 % und 60 % [9, 17, 18] variiert. Die gebräuchlichsten Verfahren zur Bestimmung der Aspirinresistenz sind:

- Messung von 11-Dehydro-Thromboxan-B2 im Urin
- Platelet Function Analyzer 100 (PFA-100®)
- Multiple Platelet Function Analyzer (Multiplate-Test)
- VerifyNow™ Aspirin Assay
- Optische Aggregometrie

Beim erstgenannten Verfahren wird die Konzentration des Thromboxan-A2-Metaboliten 11-Dehydro-Thromboxan-B2

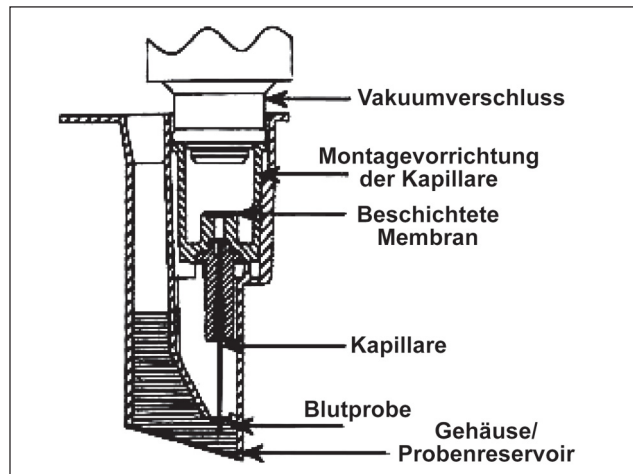


Abbildung 3: Platelet Function Analyzer 100 (PFA-100® Analyzer). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Siemens Healthcare Diagnostics.

im Urin mittels ELISA („Enzyme-Linked Immunosorbent Assay“) bestimmt. Von dieser wird auf die eigentliche Thromboxan-A2-Produktion rückgeschlossen. Liegt der 11-Dehydro-Thromboxan-B2-Spiegel im Harn trotz Aspirintherapie über einem bestimmten Grenzwert, spricht dies für das Vorliegen einer Aspirinresistenz.

Der „Platelet Function Analyzer 100“ (PFA-100®) (Abb. 3) arbeitet mit Natriumcitrat-antikoaguliertem Vollblut. Zunächst wird die Blutprobe durch eine Kapillare angesaugt. Die dabei wirksamen Scherkräfte führen zu einer Aktivierung der Thrombozyten, welche anschließend eine Membran mit zentraler Öffnung passieren.

Die Membran ist mit Kollagen sowie mit Epinephrin oder ADP beschichtet. Durch den Kontakt mit den Agonisten kommt es zur Thrombozytenadhäsion und -aggregation, welche schließlich zur Okklusion der zentralen Öffnung führen. Die gemessene Verschlusszeit ist ein Indikator für die Funktion der Thrombozyten in der Probe und wird in Sekunden angegeben. Ist die Kollagen/Epinephrin-Verschlusszeit unter laufender Aspirintherapie nicht adäquat verlängert, kann ein fehlendes Ansprechen auf Aspirin diagnostiziert werden.

Das Messprinzip des „Multiple Platelet Function Analyzer“ (Multiplate-Test) basiert auf der Impedanzaggregometrie. Voraussetzung für die Multiplate-Analyse ist die Tatsache, dass Thrombozyten im nicht-aktivierten Zustand nicht thrombogen sind, nach ihrer Stimulation jedoch an der Oberfläche Rezeptoren exprimieren, die eine Anheftung an Gefäßverletzungen und körperfremde Oberflächen ermöglichen. Bei der Messung werden Elektroden in citratantikoaguliertes Vollblut eingebracht. Die Aktivierung der Thrombozyten erfolgt durch Zugabe des jeweiligen Agonisten, wobei zum Nachweis eines fehlenden Ansprechens auf Acetylsalicylsäure insbesondere Arachidonsäure verwendet wird. Die aktivierten Thrombozyten heften sich an die Oberfläche der Elektroden und erhöhen auf diese Weise den elektrischen Widerstand zwischen ihnen. Der Impedanzanstieg wird in „Aggregation Units“ (AU) angegeben, kontinuierlich aufgezeichnet und gegen die Zeit aufgetragen. Dadurch entsteht eine Aggregationskurve. Zeigt sich

trotz laufender Aspirintherapie ein weitgehend normaler Anstieg des elektrischen Widerstands über die Zeit, spricht dies für Aspirinresistenz.

Die Analyse der Thrombozytenfunktion in Vollblut ist möglich, da die optisch sehr dichten Erythrozyten die optische Messung der Thrombozytenfunktion stören, eine elektrische Messung jedoch nicht behindern.

Der „VerifyNow™ Aspirin Assay“ ist ein turbidimetrisches optisches System, welches die Agglutination von fibrinogenbeschichteten Beads durch stimulierte Plättchen in citratantikoagulierte Vollblut misst. In den verwendeten Kartuschen fungiert Arachidonsäure als Agonist und die Resultate werden in „Aspirin Reaction Units“ (ARU) angegeben. Ein Wert von ≥ 550 ARU wird vom Hersteller als Aspirinresistenz definiert. Vorteile des Systems sind der geringe Zeit- und Personalaufwand, Nachteil die unverhältnismäßig hohen Kosten im Vergleich zu den anderen Testverfahren.

Bei der optischen Aggregometrie sind zunächst zwei Zentrifugationsschritte zur Gewinnung von plättchenreichem und plättchenarmem Citratplasma notwendig. In weiterer Folge wird die Veränderung der Lichttransmission durch die Probe nach Zugabe des Agonisten, im vorliegenden Fall Arachidonsäure oder ADP, gemessen. Unter Aspirintherapie sollte sich aufgrund der Thrombozytenaggregationshemmung eine deutlich reduzierte Lichttransmission zeigen. Kommt es trotz antithrombotischer Therapie mit Acetylsalicylsäure zur uneingeschränkten Thrombozytenaggregation und dadurch zu einer entsprechenden Zunahme der Lichttransmission durch die Probe über die Zeit, kann von einem fehlenden Ansprechen auf Aspirin ausgegangen werden. Nachteile des Verfahrens sind der große Zeitaufwand und die ausgeprägte Abhängigkeit der Ergebnisse vom jeweiligen Untersucher. Nichtsdestotrotz gilt die optische Aggregometrie nach wie vor als Referenzverfahren zum laborchemischen Nachweis der Aspirinresistenz.

Bislang ist es nicht gelungen, einen klaren Goldstandard zur Bestimmung der Aspirinresistenz zu definieren, der gleichermaßen biochemische Daten und klinische Ereignisse berücksichtigt und diese in einem reproduzierbaren Verhältnis miteinander assoziiert. Dies wird durch eine rezente Studie [19] erneut untermauert, welche zeigt, dass die beschriebenen Tests auch in derselben Studienpopulation zu stark divergierenden Ergebnissen kommen.

■ Klinische Relevanz der Aspirinresistenz

Was den Stellenwert der Aspirinresistenz in der antithrombotischen Therapie von heute betrifft, so lassen mehrere Studien die Tragweite des Phänomens ermessen.

In der Studie von Eikelboom et al. [20] wurden die Basiswerte von 11-Dehydro-Thromboxan-B2 im Urin von 2 Patientengruppen zu je 488 Patienten miteinander verglichen. 11-Dehydro-Thromboxan-B2 ist ein Stoffwechselprodukt von Thromboxan-A2, ein erhöhter TX-B2-Spiegel im Urin unter Aspirintherapie ist ein Hinweis für fehlendes Ansprechen auf Aspirin.

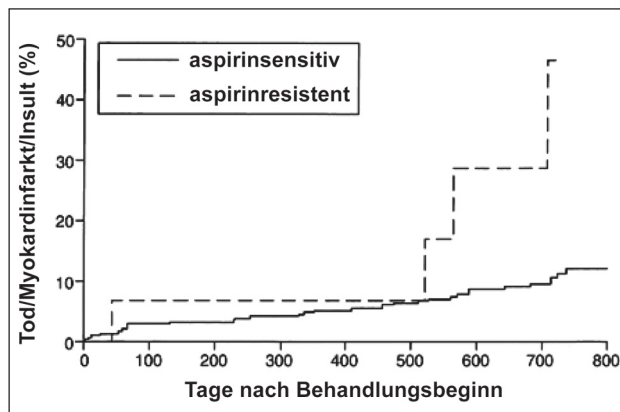


Abbildung 4: Rate an adversen kardiovaskulären Ereignissen über die Zeit bei aspirinresistenten und aspirinsensitiven Patienten mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung. Nachdruck aus [21] mit Genehmigung von Elsevier.

Sämtliche Patienten waren Teilnehmer der HOPE- (Heart Outcomes Prevention Evaluation-) Studie und standen bereits vor Studienbeginn unter permanenter Aspirintherapie. Bei den Patienten der ersten Gruppe handelte es sich um HOPE-Studienteilnehmer, die im 5-Jahres-Follow-up ein adverses kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Insult oder kardiovaskulärer Tod) erlitten hatten. In der Kontrollgruppe befanden sich dagegen HOPE-Teilnehmer, die über den entsprechenden Zeitraum ereignisfrei geblieben waren.

Die nachträgliche Bestimmung der 11-Dehydro-Thromboxan-B2-Werte im Urin der Patienten beider Gruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die HOPE-Studie ergab, dass die Patienten der Ereignisgruppe signifikant höhere Konzentrationen des Thromboxan-A2-Metaboliten im Urin hatten. Anders formuliert: Jene Patienten, die trotz Aspirintherapie erhöhte 11-Dehydro-Thromboxan-B2-Werte im Urin aufwiesen, hatten ein signifikant höheres Risiko für adverse kardiovaskuläre Ereignisse im 5-Jahres-Follow-up.

Gum et al. [21] haben bei 326 stabilen, kardiovaskulären Patienten unter Aspirintherapie die Thrombozytenaggregation mittels optischer Aggregometrie gemessen. Eine fehlende Inhibition der Plättchenaggregation trotz Aspirintherapie wurde als Aspirinresistenz definiert. Insgesamt wurden 17 der 326 Patienten (5,2 %) als aspirinresistent eingestuft. Im weiteren Follow-up von im Mittel 679 Tagen zeigte sich bei den als aspirinresistent klassifizierten Patienten ein signifikant höheres Risiko für adverse kardiovaskuläre Ereignisse (24 % bei Aspirinresistenz vs. 10 % bei adäquatem Therapieansprechen; $p = 0,03$) (Abb. 4).

Chen et al. [22] haben den Einfluss funktioneller Aspirinresistenz auf die Inzidenz des Myokardzelluntergangs nach elektiver PTCA bei 151 Patienten unter dualer antithrombotischer Therapie mit Aspirin und Clopidogrel untersucht. Hierfür wurden CK-MB und Troponin I im Anschluss an die Intervention als Marker für den Myokardzelluntergang bestimmt. Zum Nachweis funktioneller Aspirinresistenz wurde der VerifyNow™ Aspirin Assay verwendet, insgesamt wurden 29 Patienten (19,2 %) als resistent eingestuft. Die Inzidenz der CK-MB-Erhöhung betrug 51,7 % bei aspirinresistenten Patienten gegenüber 24,6 % bei aspirinsensitiven Patienten. Ähn-

lich ausgeprägt war die Inzidenz der Troponin-I-Erhöhung (65,5 % vs. 38,5 %). Chen et al. vermuten daher in ihrer Studie, dass Aspirinresistenz, trotz gleichzeitiger Therapie mit Clopidogrel, mit einem signifikant erhöhten Risiko für den Myokardzelluntergang nach elektiver PTCA einhergeht.

Im Rahmen einer rezenten Studie [23] wurde bei 468 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und laufender Aspirintherapie das Ansprechen auf Acetylsalicylsäure mit Hilfe des VerifyNow™ Aspirin Assay untersucht. Bei insgesamt 128 Patienten (27,4 %) wurde eine Aspirinresistenz diagnostiziert. Im Follow-up von im Mittel 379 Tagen zeigte sich auch hier ein signifikant erhöhtes Risiko der resistenten Patienten für adverse kardiovaskuläre Ereignisse (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Insult, TIA) gegenüber den aspirinsensitiven Patienten (15,6 % vs. 5,3 %; $p < 0,001$).

Eine Metaanalyse von 16 Studien im Hinblick auf die klinische Bedeutung der laborchemischen Diagnose „Aspirinresistenz“ aus 2007 bestätigt den gewonnenen Eindruck. Snoep et al. [24] kommen darin zu dem Schluss, dass sich eine laborchemisch diagnostizierte Resistenz gegen Acetylsalicylsäure bei kardiovaskulären Patienten klinisch in einem signifikant erhöhten Risiko für wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse manifestiert.

Therapeutische Ansätze

Größere klinische Studien zum therapeutischen Vorgehen bei nachgewiesener Aspirinresistenz fehlen bislang, weshalb entscheidende Fragen unbeantwortet bleiben. Wie sieht die optimale antithrombotische Therapie für Patienten mit biochemischer Aspirinresistenz aus? Aufgrund der vorliegenden Daten darf vermutet werden, dass zumindest bestimmte Patientenkollektive [10] von einer Steigerung der täglichen Aspirindosis profitieren könnten.

Macchi et al. [13] wiederum konnten bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Acetylsalicylsäure eine gesteigerte Plättchensensitivität auf ADP nachweisen. Den Ergebnissen ihrer Studie folgend, wäre eine alleinige oder zusätzliche Behandlung von aspirinresistenten Patienten mit Clopidogrel naheliegend.

Diese Hypothese wird durch Daten von Eikelboom et al. [25] gestützt. In ihrer Studie aus dem Jahr 2005 konnten sie die größten antiaggregatorischen Effekte von Clopidogrel bei den Patienten mit der geringsten Plättcheninhibition durch Aspirin beobachten.

Ob jedoch eine Erhöhung der täglichen Aspirindosis oder der Einsatz von anderen Inhibitoren der Thrombozytenaggregation bei laborchemisch resistenten Patienten tatsächlich einen klinisch relevanten Benefit nach sich ziehen, bleibt offen.

Künftige Herausforderungen

Um die Aspirinresistenz in ihrem vollen Umfang zu erfassen, erscheint weitere Ursachenforschung dringend notwendig.

Insbesondere gilt es, das Vorhandensein etwaiger genetischer Grundlagen zu klären.

Von herausragender Bedeutung ist die Suche nach dem bestmöglichen diagnostischen Weg. Welche Messmethode liefert die zuverlässigsten Ergebnisse und korreliert diese optimal mit dem Auftreten von klinischen Ereignissen? Schließlich müssen effektive Therapiestrategien erarbeitet werden, sodass neben der Diagnosestellung auch ein aktives Einschreiten möglich wird. Zur Klärung der offenen Fragen sind prospektiv-randomisierte klinische Studien größeren Umfangs unumgänglich.

Literatur:

1. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997; 350: 437–9.
2. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1978; 61: 314–9.
3. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232–5.
4. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97–120.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
6. Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 456–65.
7. Adriana Méndez RH, Huber AR. Aspirinresistenz - ein komplexes, aber ernstzunehmendes Phänomen. *Schweiz Med Forum* 2006; 6: 898–904.
8. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, Vered Z, Krakover R, Kaluski E, Kornberg A. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; 147: 293–300.
9. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, van der Bom JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007; 153: 175–81.
10. Dichiaro J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, Bailon O, Singla A, Gurbel PA. The Effect of Aspirin Dosing on Platelet Function in Diabetic and Non-Diabetic Patients: An Analysis from the ASPIRIN-Induced Platelet Effect (ASPECT) Study. *Diabetes* 2007; [Epub ahead of print].
11. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–17.
12. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573–4.
13. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Maucio G, Brizard A. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002; 107: 45–9.
14. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 979–84.
15. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol* 2005; 95: 805–8.
16. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, Maucio G, Brizard A. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet P1A1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/Ia) and C-5T Kozak (GP Ibalph) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1115–9.
17. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1710–3.
18. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230–5.
19. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 1702–8.
20. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650–5.
21. 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.
22. 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.
23. Chen WH, Cheng X, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 631–5.
24. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1593–9.
25. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, Claxton A, Yi Q, Gilmore G, Staton J, Barden A, Norman PE. Enhanced antiplatelet effect of clopidogrel in patients whose platelets are least inhibited by aspirin: a randomized crossover trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2649–55.

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](#)