

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Plättchenfunktionstestung:

Erwartung und Realität

Akca B, Siller-Matula J

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2013; 20

(5-6), 160-167

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

Veranstungskalender

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

Plättchenfunktionstestung: Erwartung und Realität

B. Akca, J. M. Siller-Matula

Kurzfassung: Innerhalb des vergangenen Jahrzehnts haben die Variabilität in der antithrombotischen Wirkung von Clopidogrel und ihre klinischen Auswirkungen große Bedenken hervorgerufen. Durchschnittlich haben 25 % der Patienten (bis zu 50 %, abhängig vom verwendeten Assay) eine hohe Thrombozytenreaktivität trotz Behandlung („high on treatment platelet reactivity“, HTPR). Das Ausmaß der Hemmung der Plättchenaggregation durch Clopidogrel kann durch Laboruntersuchungen festgestellt werden.

Die vorliegende Arbeit fokussiert auf den Einsatz von unterschiedlichen Testsystemen, die für

das Überwachen der Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern zur Verfügung stehen.

Schlüsselwörter: Clopidogrel, Thrombozytenaggregationshemmer, Thrombozytenfunktionsmessung, Aggregometrie, VerifyNow™, PFA-100, VASP

Abstract: Platelet Function Testing: Expectations and Reality. Within the last decade the variability in the antiplatelet effect of clopidogrel and its clinical impact has caused major

concerns. On average, 25% of patients (up to 50%, depending on the assay used) have high platelet reactivity despite treatment (high on treatment platelet reactivity, HTPR). The degree of clopidogrel induced platelet inhibition can be determined by laboratory tests. The current review focuses on the use of different test systems for monitoring of the effect of antiplatelet agents. **J Kardiol 2013; 20 (5–6): 160–7.**

Key words: clopidogrel, platelet aggregation inhibitors, platelet function measurement, aggregometry, VerifyNow™, PFA-100, VASP

■ Einleitung

Clopidogrel, ein Thienopyridin-Inhibitor der zweiten Generation, der den P2Y₁₂-Rezeptor irreversibel blockiert, ist ein Prodrug und wird durch das Cytochrom P450 (CYP450) in der Leber metabolisiert [1]. Clopidogrel erfordert eine komplexe enterale und hepatische Bio-Aktivierung. Nach der Absorption wird ein großer Teil von Clopidogrel (bis zu 90 %) durch die Esterase-1 zu dem inaktiven Karbonsäurederivat SR26334 verstoffwechselt. Die hepatische Umwandlung von Clopidogrel in seinen aktiven Metaboliten, R-130964, ist ein zweistufiger Prozess, der über die Bildung von 2-Oxo-Clopidogrel erfolgt. In diesen beiden Schritten scheint das CYP2C19 die bedeutendste Rolle zu haben, mit geringerer Beteiligung von CYP2B6, CYP1A2, CYP3A4/A5 und CYP2C9 [2]. Die maximale Hemmung der Thrombozytenaggregation von 40–60 % wird erst innerhalb von 2–6 Stunden nach der Verabreichung von 600 mg Clopidogrel erreicht, was die umfangreiche hepatische Metabolisierung der Prodrug widerspiegelt.

■ Die Variabilität der Clopidogrel-Wirkung

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Clopidogrel-induzierte Thrombozytenaggregationshemmung zwischen den Patienten deutlich variiert [3–5]. Die Messungen der Thrombozytenfunktion bei Patienten unter Clopidogrel-Behandlung haben gezeigt, dass durchschnittlich 25 % der Patienten (bis zu 50 %, abhängig vom verwendeten Assay) trotz Behandlung eine hohe Thrombozytenreaktivität aufweisen („high on treatment platelet reactivity, HTPR). Zu den Faktoren, die mit der Variabilität der Clopidogrel-Wirkung assoziiert sind, zählen klinische und genetische Variablen sowie Arzneimittelinteraktionen. Dies weist auf ihre multifaktorielle Natur hin. Zu den wichtigsten klinischen Faktoren zählen Diabetes mellitus, akutes Koronarsyndrom (ACS), erhöhter Body-mass-

Index (BMI), Niereninsuffizienz, Alter, reduzierte linksventrikuläre Funktion (LVF) sowie generalisierte Entzündungen [6–9]. Arzneimittelwechselwirkungen können ebenfalls die Ursache für die Variabilität im Ansprechen auf die Clopidogrel-Therapie sein. Besonders CYP2C19- und CYP3A4-hemmende Medikamente wie Kalzium-Kanalblocker, Protonenpumpenhemmer (Omeprazol und Esomeprazol), Vitamin-K-Antagonisten, lipophile Statine, Ketoconazol können die Wirksamkeit von Clopidogrel reduzieren [8, 10–17]. Da Clopidogrel eine hepatische Bio-Aktivierung erfordert, spielen auch genetische Polymorphismen der CYP-Isoenzyme in der inter-individuellen Variabilität seiner Wirkung eine Rolle. Die wichtigsten Auswirkungen haben der CYP2C19-Polymorphismus und, in geringerem Ausmaß, die anderen Enzym-Polymorphismen [18].

■ Assoziation zwischen der Variabilität des Ansprechens auf Clopidogrel und dem klinischen Outcome

Das unzureichende Ansprechen auf Clopidogrel wurde zum ersten Mal vor einem Jahrzehnt beschrieben. Seither gibt es diesbezüglich eine große Menge an Daten. Mehr als 40 Studien mit über 20.000 Patienten zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen vermindertem Ansprechen auf Clopidogrel und ischämischen Ereignissen. Die stärkste Assoziation wurde zwischen schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel und kurzfristigen thrombotischen Ereignissen, insbesondere Stentthrombosen, gefunden (OR: 2–10) [19–25]. Mehr als 30 Studien bestätigen, dass die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation den besten etablierten Marker zur Vorhersage von ischämischen Ereignissen in Clopidogrel-„low“- oder „non-responder“-darstellt [3, 26–28]. Mehr als 20 „Outcome“-Studien, einschließlich EXCELSIOR, CLEAR-PLATELETS, POPULAR und RECLOSE 2-ACS, zeigen deutlich, dass eine einzige Thrombozytenfunktionsmessung durch die Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA) bei Patienten nach einem elektiven oder akuten Koronarstenting ungünstige Ereignisse prognostiziert [29–32].

Ähnliche Ergebnisse wurden mit der neuen Generation des Impedanzaggregometrie-Tests (Multiplate) in multiplen Stu-

Eingelangt am 25. März 2013; angenommen nach Revision am 30. April 2013.
Aus der Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. Jolanta Siller-Matula, PhD, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: jolanta.siller-matula@meduniwien.ac.at

dien wie z. B. PEGASUS-PCI gezeigt [19, 21, 33–37]. Weitere Studien mit dem Einsatz von VerifyNow™ wie ARMYDA-PRO und POPULAR bestätigen den Zusammenhang zwischen unzureichendem Ansprechen auf Clopidogrel und erhöhtem Risiko für kardiale ischämische Ereignisse während eines kurz- und langfristigen Follow-up [29, 38–40]. Ähnliches wurde für den durchflusszytometrischen VASP-Assay berichtet [41, 42].

Einige der neueren Studien postulieren, dass es möglicherweise ein therapeutisches Fenster für die P2Y₁₂-Rezeptorblocker gibt. Das bedeutet, dass eine hohe Thrombozytenreaktivität trotz einer Behandlung (HTPR) bei Clopidogrel-„low-respondern“ auftritt und mit thrombotischen Ereignissen assoziiert ist. Im Gegensatz dazu könnte eine niedrige Thrombozytenreaktivität nach einer Behandlung („low on treatment platelet reactivity“, LTPR), wie sie in „super-respondern“ vorkommt, mit Blutungen korrespondieren.

Dementsprechend hat eine Reihe von Berichten einen klaren Zusammenhang zwischen einem verstärkten Ansprechen auf Clopidogrel oder Prasugrel und einem erhöhten Blutungsrisiko gezeigt. Die größte Studie, die diesen Zusammenhang untersuchte, wurde mit 2533 Patienten, die sich einer PCI unterzogen hatten, durchgeführt. Sie hat gezeigt, dass eine „super-response“ auf Clopidogrel – beurteilt durch die Multiplex-Analyse – schwere Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes mit einer Odds Ratio (OR) von 3,5 vorhersagen könnte [34, 35]. Andere Studien mit dem VerifyNow™-Test, der VASP-Analyse oder der LTA fanden ebenfalls eine (nicht-signifikante) Korrelation zwischen einer „super-response“-Rate auf P2Y₁₂-Rezeptorblocker und einem erhöhten Blutungsrisiko [31, 43, 44]. Zum besseren Verständnis der klinischen Bedeutung muss dieser Zusammenhang noch in weiteren Studien bestätigt werden.

■ Phänotypisierung: Einsatz von Testsystemen für die Beurteilung der Wirkung der Thrombozyten-Aggregationshemmer

Der Ausmaß der Hemmung der Plättchenaggregation durch Clopidogrel kann durch Laboruntersuchungen nachgewiesen werden und entspricht dem Phänotyp des Ansprechens. Unterschiedliche kommerzielle Testsysteme stehen für die Überwachung der Wirkung von Thrombozyten-Aggregationshemmern zur Verfügung. Der ideale Test sollte einfach durchzuführen, schnell, gut reproduzierbar und kosteneffektiv sein und prognostische Informationen über das Risiko von ischämischen Ereignissen liefern. Leider gibt es einen solchen Test im Moment nicht. Verschiedene Tests charakterisieren bestimmte biologische Signalwege der Thrombozytenaktivierung; jeder hat spezifische Vor- und Nachteile, da kein einziger Test die Komplexität der Thrombozytenbiologie erfasst. Das Ausmaß der antithrombotischen Wirkung von Arzneimitteln kann aber prinzipiell durch die Verwendung von Plättchenaggregometrie, Durchflusszytometrie, scherabhängigen Analysen sowie durch Thrombozytenauszählung quantifiziert werden.

Die größte Einschränkung der Tests, die zur Phänotypisierung verwendet werden, ist der Mangel an Konsens über den opti-

malen „cut-off“ zur Definition einer erhöhten Thrombozytenreaktivität trotz Behandlung (HTPR). Dementsprechend gibt es auch Unterschiede in der Definition von HTPR, die in der Literatur als Clopidogrel-Resistenz, „non-“, „poor-“, „low-“ oder „hypo-responsiveness“ bezeichnet wird.

Ein weiteres Problem bei der Plättchenfunktionsprüfung ergibt sich daraus, dass einige Faktoren die Ergebnisse beeinflussen können. Zu den Wichtigsten zählen technische (das verwendete Antikoagulum) und chemische Faktoren (der eingesetzte Agonist und dessen Konzentration) [45]. Die Hemmung der Thrombozytenfunktion hängt auch vom Zeitpunkt der Arzneimittelaufnahme bis zur Blutentnahme ab und es bleibt weiterhin unklar, ob einzelne oder serielle Messungen erforderlich sind [46–48]. Basierend auf diesen Aspekten ist eine bessere Standardisierung der Techniken zwingend erforderlich.

Thrombozyten-Aggregometrie

Die Thrombozyten-Aggregometrie ist ein Plättchenfunktionstest, basierend auf der Stimulierung der Thrombozyten-Aggregation mit verschiedenen Agonisten. Dieser kann verwendet werden, um die Plättchenhemmung durch Thrombozytenfunktionshemmer zu überwachen. Es stehen zwei verschiedene Techniken zur Verfügung: die optische Aggregometrie und die Impedanzaggregometrie.

Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA)

Die Licht-Transmissions-Aggregometrie (andere Benennungen: optische oder turbidimetrische Aggregometrie; Lumi Aggregometer [Chrono-log]) war bis vor Kurzem der meist verwendete Thrombozytenfunktionstest. Hierbei wird das Zitratblut zentrifugiert, um plättchenreiches („platelet rich plasma“, PRP) und plättchenarmes Plasma („platelet poor plasma“, PPP) vorzubereiten. In den meisten Laboratorien liegt der zu erreichende Wert für die Thrombozytenzahl im PRP bei 250.000/μl. Die Lichtmenge, die durch das PPP geht, wird definiert als 100%ige Aggregation, das durch das PRP durchgelassene Licht wird als 0%ige Aggregation gedeutet [49]. Um die Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors durch seine Inhibitoren zu detektieren, wird Adenosindiphosphat (ADP) zugegeben, die Änderung der Lichtdurchlässigkeit wird in elektronische Signale umgewandelt. Die verwendeten Parameter sind die maximale Aggregation und die endgültige Aggregation, die in Prozenten ausgedrückt werden.

Der wichtigste Vorteil der optischen Aggregometrie ist eine große Menge von Daten, die eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen und den unerwünschten Ereignissen liefern. Die Nachteile sind die zeitraubenden Zentrifugationsschritte, variable Reproduzierbarkeit, große erforderliche Probenvolumina und eine langwierige Bearbeitungszeit. Dies erfordert hohe technische Fähigkeiten.

Der am meisten vorgeschlagene Normalwert (ohne den P2Y₁₂-Rezeptorblocker) für die maximale ADP-induzierte Aggregation beträgt > 70 %. Dennoch hängt der „cut-off“ von der ADP-Konzentration und der Verwendung der maximalen oder endgültigen Aggregation ab. Die LTA prognostiziert ischämische Ereignisse mit einer Sensitivität von 60–79 % und einer Spezifität von 59–82 % sowie mit einer AUC

(Fläche unter der ROC-Kurve) von 0,73–0,85 % und einem OR von 3–35 [3, 5, 25, 29, 50, 51]. Es wurde ebenfalls berichtet, dass eine gute Voraussage von Stentthrombosen mit der LTA möglich ist (OR = 3–6; AUC: 0,70; Sensitivität: 70 %, Spezifität: 68 %) [20, 22, 24, 25]. Zwei Studien zeigen, dass die LTA auch Blutungen vorhersagt [31, 52].

Impedanzaggregometrie: Multiple-Elektroden-Aggregometrie (MEA)

Die MEA ist eine Impedanzaggregometrie der neuen Generation, die zur Messung der Thrombozyten-Aggregation im Vollblut eingesetzt wird (Multiplate Analyzer, Roche, München, Deutschland). Das System erfasst durch zwei unabhängige Oberflächenelektroden in der Messzelle die elektrische Impedanzänderung, die aufgrund der Adhäsion und Aggregation von Blutplättchen zustande kommt [17, 53, 54]. Für den Nachweis der Wirkung von Clopidogrel können als Agonisten Adenosindiphosphat (ADP) oder Adenosindiphosphat + Prostaglandin E1 (ADP + PGE1) verwendet werden. Einige Arbeiten zeigen, dass die Thrombozytenaggregation, die durch ADP + PGE1 induziert wurde, dem ADP-Test in Bezug auf die Identifizierung von „low-respondern“ überlegen ist [55, 56]. Eine Verdünnung aus mit Hirudin antikoaguliertem Vollblut und 0,9 % NaCl wird in der Messzelle gerührt, ADP + PGE1 oder ADP alleine werden dazu gegeben, die Zunahme der elektrischen Impedanz wird als die Fläche unter der Kurve (AUC) ausgedrückt.

Das MEA-Analysegerät ermöglicht zwei Ausdrucksweisen des AUC: einerseits als AU * min (willkürliche Aggregations-einheiten) oder als U (Units). 10 AU * min entsprechen 1U. Die Empfehlung zur Expression der AUC als U wurde vom Hersteller eingeführt, um die Ergebnisse durch eine einfachere Einheit (U anstelle von AU * min) und auch durch kleinere Zahlen vereinfacht darzustellen. Zugegebenermaßen führt dies zu einer leichten Verwirrung in der Literatur.

Zu den Vorteilen der MEA zählen: Halbautomatisierung, Doppelmessung als interne Kontrolle, Verwendung von Vollblut, kurze Durchlaufzeiten (auch in weniger geübten Händen), schnelle Ergebnislieferung, gute Reproduzierbarkeit und geringe erforderliche Probenvolumina.

Eine gute Reproduzierbarkeit der MEA wurde berichtet (< 6 % Variabilität) [57]. Der Normalwert der ADP-induzierten Aggregation (ohne P2Y₁₂-Rezeptorblocker) beträgt > 46–50 U. Die ADP-induzierte Aggregation von > 46–48 U und die ADP + PGE1-induzierte Aggregation von > 48–54 U stellen sich hinsichtlich der Vorhersagbarkeit von Stentthrombosen als am empfindlichsten heraus [19, 21, 33]. Die Voraussagewert von MEA hinsichtlich Stentthrombosen ist hoch (OR = 9–37; Fläche unter der ROC-Kurve: 0,78–0,92; Sensitivität: 70–90 %; Spezifität: 84–100 %) [19, 21, 33]. Außerdem wurde berichtet, dass MEA schwere Blutungen vorher-sagen kann (Fläche unter der ROC-Kurve: 0,61–0,74; Sensitivität: 72–77 %; Spezifität: 62–66 %) [34, 35, 58, 59].

VerifyNow™

Der VerifyNow™-Test (Accumetrics, San Diego, USA) ist ein optisches System, das durch die Anwendung vom Vollblut die Agonisten-induzierte Aktivierung von Thrombozyten, wel-

che an Fibrinogen beschichtete Polystyrolkugel binden, misst. Wenn die Thrombozyten-Kugel-Komplexe aus der Lösung fallen, erhöht sich die Lichtdurchlässigkeit für Infrarot. Außerdem wird PGE1 verwendet, um den ADP-vermittelten intrazellulären Kalziumspiegel zu unterdrücken, was die Wirkung von P2Y₁ verringert. Dadurch wird der Assay mehr sensitiv und spezifisch für die P2Y₁₂-Hemmung. Der Test gibt die Ergebnisse als P2Y₁₂-Reaktions-Units (PRU) wieder [60].

Folgende Vorteile des VerifyNow™-Tests sind zu nennen: Automatisierung, Verwendung von Vollblut, gute Reproduzierbarkeit, „bed-side“-Einsatz und Verwendung von kleinen Blutvolumina. Allerdings sind die Test-Kits teuer.

Der Normalwert (ohne P2Y₁₂-Rezeptorblocker) beträgt > 235 PRU. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass mit einem Cut-off-Wert von > 208 eine bessere Erfassung von klinischen Clopidogrel-„low-“, oder „-non-respondern“ möglich ist [61–63]. VerifyNow™ kann MACE („major adverse cardiac events“) vorhersagen (OR = 1–6,5; Fläche unter der ROC-Kurve: 0,56–0,87; Sensitivität: 60–80 %; Spezifität: 63–92 % [38, 43, 64]. In einer Studie prognostizierte VerifyNow™ auch starke Blutungen (OR = 0,94; AUC = 0,84; Sensitivität: 81 %; Spezifität: 80 %) [43].

VASP-Phosphorylierung

Das VASP-Phosphorylierungs-Assay (Vasodilatator-stimuliertes Phosphoprotein; BioCytex, Marseille, Frankreich) ist die spezifischste Untersuchung zur Quantifizierung der pharmakodynamischen Wirkung von Clopidogrel [65]. VASP misst die Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors und seine intrazelluläre Signalweiterleitung – die Phosphorylierung von VASP [66, 67]. Die Blutproben werden in Natriumzitat-Röhrchen gesammelt und *in vitro* mit ADP und/oder PGE1 vor der Fixierung inkubiert. Nach 10 Minuten sind die Blutplättchen permeabilisiert; sie werden zuerst mit einem monoklonalen Antikörper gegen Serin 239-phosphoryliertes VASP (Klon 16C2) oder dessen Isotop markiert, gefolgt von einem Fluorescein-Isotiozyanat- (FITC-) konjugierten polyklonalen Ziegen-Anti-Maus-Antikörper. Die mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) wird unter Verwendung eines Durchflusszytometers bestimmt. Die Thrombozytenreaktivität wird als Thrombozytenreaktivitäts-Index („platelet reactivity index“, PRI) ausgedrückt. Dieser wird aus der Formel

$$PRI\% = \frac{GMFI(PGE1) - GMFI(PGE1 + ADP)}{GMFI(PGE1)} \times 100$$
 berechnet.

Die VASP-Analyse ist derzeit die einzige Untersuchung, die in der Lage ist, das Ausmaß der P2Y₁₂-Rezeptorhemmung ohne den Einfluss des P2Y₁-Rezeptors zu bewerten. Daher kann der Test auch verwendet werden, wenn gleichzeitig zu den P2Y₁₂-Antagonisten sogenannte GPIIb/IIIa-Antagonisten eingesetzt werden (Abciximab, Tirofiban oder Eptifibatid). Außerdem kann die Messung noch innerhalb von 48 Stunden nach der Probenentnahme durchgeführt werden. Die Nachteile sind: eine Reihe von Vorbereitungen (Fixierung des Blutes, Detergenz-Lyse von Blutplättchen) und Reagenzien (PGE1, VASP-Antikörper) sind nötig, FACS-Geräte und erfahrendes Laborpersonal müssen vorhanden sein. Darüber hinaus ist berichtet worden, dass das VASP-Assay relativ unempfindlich

für eine geringe P2Y₁₂-Rezeptorhemmung ist, wodurch die Rezeptorhemmung bei solchen Patienten unterschätzt wird [68]. Die logistischen Anforderungen, die mit dem VASP-Assay assoziiert sind, erschweren die Anwendung in der täglichen Praxis.

Das VASP-Assay verfügt über eine hohe Reproduzierbarkeit – selbst nach wiederholten Tests der gleichen Probe über 24 Stunden; der Variationskoeffizient für die doppelte Analyse betrug nur 5 % [69, 70]. Der Normalwert (ohne P2Y₁₂-Rezeptorblocker) des PRI beträgt 69–100 %. PRI-Werte von > 42–62 % waren am empfindlichsten in Bezug auf die Vorhersagbarkeit von ischämischen Ereignissen [67, 71, 72]. Ein positives VASP-Testergebnis entsprach einem OR = 1,04–11,18, eine Stentthrombose oder MACE (Fläche unter der ROC-Kurve: 0,55–0,79) zu erleiden, mit einer hohen Sensitivität (70–100 %), aber einer geringen Spezifität (25–37 %) [21, 33, 72].

Plättchenfunktionsanalyser (PFA-100)

Der PFA-100 (Dade Behring, Marburg, Deutschland) misst die Zeit, die für den Verschluss durch ein Blutgerinnsel („closure time“, CT) unter hohen Scherraten (5000–6000s⁻¹) benötigt wird. Darum wird ein konstantes Vakuum von 40 mbar im System aufrechterhalten, das den Druck in der Kapillare imitiert. Das Instrument aspiriert unter konstantem Vakuum durch eine Kapillare und eine mikroskopische Öffnung (147 µm) in der Membran Blut aus der Blutprobe. Die hohen Scherraten induzieren Gerinnselbildungen [73]. Zum Nachweis der Wirkung von ADP-Antagonisten ist die Membran mit Kollagen/Adenosindiphosphat (CADP) oder Kollagen/Adenosindiphosphat/PGE1 („innovance cartridge“) beschichtet.

Die Vorteile des PFA100 beinhalten die Verwendung von Vollblut, kurze Verarbeitungszeit sowie Auswertung der Plättchenadhäsion und -aggregation unter hoher Scherung, was den *In-vivo*-Vorgängen der Thrombusbildung eher entspricht. Nachteile sind die hohe Abhängigkeit von der von-Willebrand-Faktor-Konzentration sowie eine niedrige Sensitivität des Tests zur Beurteilung des Ausmaßes der Clopidogrel-induzierten Hemmung der Plättchenaggregation. Das macht den klinischen Nutzen des PFA-100-Testsystems fraglich [74].

In Publikationen wurde eine zufriedenstellende Reproduzierbarkeit des Tests nachgewiesen: < 2 % der Proben haben eine Abweichung von > 20 % zwischen den wiederholten Messungen gezeigt [73]. Der Referenzwert für CADP-CT bei Patienten, die nicht mit P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten behandelt wurden, beträgt 65–120s [73]. Einige kleine Studien deuten auf die Nützlichkeit des Gerätes zur Vorhersage von MACE (OR = 3,2–22,9) bei mit Clopidogrel behandelten Patienten hin. Ein „cut-off“ von ≤ 72 s wurde mit einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 76 % für die Erfassung von ischämischen Ereignissen in Verbindung gebracht [75].

Cone and Platelet Analyzer (CPA, ImpactR)

Cone and Platelet Analyzer (DiaMed, Cressier, Schweiz) verwendet Vollblut und testet die Thrombozytenadhäsion und -aggregation unter Strömungsbedingungen. Das Vollblut wird zuerst, während ständiger Durchmischung, für 2 Minuten mit

ADP inkubiert. Anschließend wird das Blut in eine Polystyrol-Vertiefung/Platte („plate“) eingebracht, es wird eine Scherrate von 1800s⁻¹ erzeugt [76]. Es gibt zwei Kontaktflächen für das Blut: „die Platte“ und „den Kegel“. Die adhären-ten Thrombozyten sind gefärbt; der Prozentsatz der Oberflächenbedeckung („surface coverage“, SC) und die durchschnittliche Größe („average size“, AS) der Objekte werden durch einen Bildanalysator bestimmt [77].

Die Vorteile des Assays beinhalten die Verwendung von Vollblut und die Auswertung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation unter hohen Scherraten, die der *In-vivo*-Situation der Thrombusbildung ähnlich sind. Zu den Nachteilen zählen die lange Verarbeitungszeit mit Vorinkubationsschritten, die Durchführung durch eine technische Laborkraft und eine fehlende Standardisierung.

Es wurde berichtet, dass das CPA eine gute Reproduzierbarkeit mit einer Variabilität von < 5 % hat. Folgende Normbereiche wurden vorgeschlagen: Oberflächendeckung (ADP-SC) < 4,6 % und durchschnittliche Größe (ADP-AS) der Aggregate > 46 µm² [74]. Die Anwendbarkeit des CPA hinsichtlich der Vorhersagbarkeit von unerwünschten Ereignissen wurde nur in wenigen Studien getestet. Diese wiesen insgesamt darauf hin, dass der CPA-Test nicht geeignet ist, ischämische Ereignisse bei Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, verlässlich zu prognostizieren (AUC = 0,53–0,62).

Plateletworks

Plateletworks (Helena Laboratories, Beaumont, Texas) basiert auf dem Auszählen von einzelnen Thrombozyten. Es werden Vollblutproben in Röhrchen mit K3-EDTA und Röhrchen mit ADP gesammelt. Von jeder Probe wird die Thrombozytenzahl bestimmt, die Thrombozytenzahl im K3-EDTA-Röhrchen wird als Referenz verwendet. Wenn die aggregierten Thrombozyten nach der Stimulation mit ADP die Schwellengrenze für die Thrombozytenzahl (< 30 fL) überschreiten, werden sie nicht mehr als einzelne Plättchen gezählt. Das Verhältnis zwischen den aggregierten Thrombozyten in der Agonistenprobe und der Thrombozytenzahl in der Referenzröhre × 100 % wird als Maß für die Thrombozytenaggregation verwendet [29].

Die Vorteile des Plateletworks sind kleine Probenvolumina und die schnelle Probenbearbeitung. Nachteil ist der Mangel an Standardisierung.

Eine Studie untersuchte den prädiktiven Wert des Plateletworks für ischämische Ereignisse. In der POPULAR-Studie prognostizierte Plateletworks schwere ischämische Ereignisse mit einer Sensitivität von 63 %, einer Spezifität von 59 % und einer AUC von 0,61 [29].

■ Überlegungen zur Testung

Die Phänotypisierung des Ansprechens auf Clopidogrel stellt eine prädiktive Methode dar (präsymptomatischer Test: das unerwünschte klinische Ereignis ist zum Zeitpunkt der Testung nicht vorhanden), für die es keine etablierten statistischen Verfahren zur Beurteilung der Voraussagekraft gibt. Man muss sich des Umstandes bewusst sein, dass die häufig

verwendeten statistischen Verfahren zur Beurteilung der Voraussagekraft (positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert, Sensitivität, Spezifität, positive „likelihood“-Ratio, negative „likelihood“-Ratio, AUC unter der ROC-Kurve) für diagnostische Tests (symptomatische Tests: das unerwünschte klinische Ereignis besteht zu dem Zeitpunkt des Tests) konzipiert wurden. Die Gegner der Phänotypisierung argumentieren, dass zum Beispiel der positiv prädiktive Wert für das Auftreten einer Stentthrombose bei Clopidogrel-„non-respondern“ relativ niedrig ist. Das kann damit erklärt werden, dass der Voraussagewert eines diagnostischen Tests von der Inzidenz der Krankheit abhängt. Daher ist es nicht überraschend, dass die positiv prädiktiven Werte der Phänotypisierung für das Auftreten einer Stentthrombose niedrig sind, wenn die Beurteilung vor dem Eintritt des Ereignisses erfolgt (präsymptomatischer Test: PPV = 5–15 %), wohingegen der positive Vorhersagewert (PPV) steigt, wenn der Test zum Zeitpunkt des Auftretens der Stentthrombose durchgeführt wird (symptomatischer Test: PPV = 50 %) [78]. Daher sollte die Nützlichkeit von Labortests zur Beurteilung der Wirksamkeit von Clopidogrel nicht generell verworfen werden.

Eine der großen Einschränkungen von *Ex-vivo*-Tests zur Messung der Thrombozytenfunktion sind die unphysiologischen experimentellen Bedingungen, unter denen die meisten dieser Assays durchgeführt werden. Die Thrombozyten werden aus ihrer natürlichen Umgebung entnommen, inaktiviert und anschließend durch einen ausgewählten Stimulus erneut stimuliert, im Falle von ADP-P2Y₁₂-Antagonisten durch das ADP. Diese Verfahren berücksichtigen weder die Vielzahl anderer Thrombozyten-Stimuli noch die sekretorische Funktion der Blutplättchen, wie z. B. die parakrine Freisetzung von Mediatoren (Thromboxan A₂, Serotonin, usw.). Die Tests erlauben Vorhersagen für die pharmakologische Wirksamkeit eines gegebenen Medikaments: ein ADP-Antagonist, der die ADP-induzierte Aggregation *in vitro* nicht blockiert, wird das auch nicht *in vivo* können. Allerdings ist die gegenteilige Schlussfolgerung nicht korrekt, nämlich dass eine Substanz, die *in vitro* wirkt, auch *in vivo* effektiv ist. Aber genau das wollen die Ärztinnen und Ärzte wirklich wissen, zumindest mit einer gewissen prädiktiven Wahrscheinlichkeit. Das Ziel der individualisierten Antiplättchentherapie basierend auf Plättchenfunktionstestung ist es, diese Wahrscheinlichkeit zu verbessern. Hochrisikopatienten unter Clopidogrel-Therapie, wie z. B. Diabetiker, könnten eine Gruppe darstellen, bei der Thrombozytenfunktionstests nützlich sind. Es ist bewiesen, dass die HTPR ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines atherothrombotischen Gefäßverschlusses ist. Allerdings bleibt die Frage offen, ob und inwieweit diese Hyperreaktivität durch ADP-Antagonisten allein reduziert werden kann, oder ob sie weiterhin bestehen bleibt, weil z. B. Non-ADP-Agonisten wie das Thrombin oder Kollagen wichtige Impulse für die Bildung von Blutgerinnsel unter bestimmten klinischen Bedingungen setzen.

■ Studien zur individualisierten Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern

In einigen Studien wurde das klinische Prognosesetting durch die individualisierte Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern untersucht. Es wurden Therapien mit bis zu vier Clopidogrel-Aufsättigungen durchgeführt, die in einer

Reduktion der MACE-Rate resultierten, ohne dabei eine Erhöhung von schweren Blutungskomplikationen zu verursachen [71, 79, 80]. Die MADONNA-Studie zeigte, dass die individualisierte Antiplättchentherapie das Risiko von Stentthrombosen um das 7,9-Fache reduzierte: in der Gruppe der individualisierten Therapie erlitten lediglich 0,2 % der Patienten eine Stentthrombose, während in der Gruppe der nicht-individualisierten Therapie die Stentthrombose bei 1,9 % der Patienten auftrat. Darüber hinaus konnte das Risiko eines akuten Koronarsyndroms mit der individualisierten Antiplättchentherapie gesenkt werden: 0 % vs. 2,5 % [80]. Im Gegensatz dazu führte in der großen GRAVITAS-Studie die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern nicht zu einer Verbesserung des Patienten-Outcomes [61]. In der GRAVITAS-Studie erhielten Clopidogrel-„non-responder“ eine zweite Sättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel und wurden mit einer doppelten Erhaltungsdosis von 150 mg behandelt. Diese Vorgehensweise wurde bei mehr als 2200 Patienten getestet und zeigte während des 6-Monats-Follow-up keine Unterschiede in der Ereignisrate. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte die Tatsache sein, dass 40 % der Patienten in der individualisierten Gruppe nicht auf Clopidogrel ansprachen – trotz hoher Dosierung. Daher ist es nicht überraschend, dass diese unzureichende individualisierte Therapie keinen signifikanten Nutzen zeigte. Die TRIGGER-PCI-Studie, welche bei Patienten mit insuffizientem Ansprechen auf Clopidogrel nach einer elektiven PCI mit Drug-eluting Stent (DES) Prasugrel mit Clopidogrel verglichen wurde nach der Randomisierung von 423 Patienten von der Kommission vorzeitig gestoppt. Eine zwischenzeitliche Analyse zeigte eine geringere (als erwartete) Inzidenz des primären Endpunktes [63] und dass das HTPR durch die Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel verbessert werden könnte. Interessanterweise waren die Ereignisraten für den kombinierten Endpunkt in GRAVITAS oder TRIGGER-PCI wesentlich niedriger als erwartet, ein möglicher Grund, warum die individuelle Anpassung der Therapie nicht effektiv war. Wichtig ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass in der GRAVITAS-Studie die Randomisierung 12–24 Stunden nach dem PCI durchgeführt wurde und in der TRIGGER-PCI-Studie sogar erst 2–7 Stunden nach der ersten Einnahme der Clopidogrel-Erhaltungsdosis am Tag nach der erfolgreichen PCI. Darüber hinaus wurden Patienten mit peri-prozeduralen Ereignissen oder solche mit erfolglosem oder kompliziertem PCI-Verlauf nicht in die GRAVITAS- oder TRIGGER-PCI-Studien eingeschlossen. Die TRILOGY-ACS-Platelet-Substudie zeigte, dass der Einsatz von Prasugrel mit einer niedrigeren Thrombozytenreaktivität assoziiert war als die Therapie mit Clopidogrel. Obwohl die Thrombozytenreaktivität einen Zusammenhang mit dem Auftreten von ischämischen Ereignissen in univariaten Untersuchungen und Überlebensanalysen zeigt, gab es keine unabhängige Assoziation zwischen der Thrombozytenreaktivität und ischämischen Ereignissen [62]. In der TRILOGY-ACS-Platelet-Substudie wurde eine individualisierte Vorgehensweise nicht ausreichend untersucht und hatte einige Einschränkungen, von denen die wichtigste der Zeitpunkt der Randomisierung war, die bei einem Median von 4,5 Tage (2,7–6,6 Tage) verzögert stattfand. Dadurch war das Thromboserisiko bereits durch die Vorbehandlung mit Clopidogrel (in 96 % der Patienten) und durch die zeitliche Verzögerung von der akuten Situation vermindert.

In die „open-label“-ARCTIC-Studie wurden 2440 Patienten, die für einen Koronarstent geplant waren, eingeschlossen. Bei Patienten, die eine individualisierte Therapie erhielten, konnte die Thrombozytenaggregationshemmung bei „poor-respondern“ entweder durch einen zusätzlichen Bolus und eine Erhöhung der Erhaltungsdosis von Clopidogrel oder durch Umstellung auf Prasugrel, durch Erhöhung der Aspirindosis, beziehungsweise durch zusätzliche Behandlung mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren intensiviert werden. Trotz Reduzierung der Thrombozytenreaktivität führte die Strategie der Therapieanpassung, basierend auf Thrombozytenfunktionsmessung, zu keiner Verbesserung des kombinierten Endpunktes aus kardialen ischämischen Ereignissen [81]. Allerdings repräsentierten die Patienten mit NSTEMI-ACS in der ARCTIC-Studie nur 25 % der Studienpopulation. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass nur 3,3 % der Patienten auf Prasugrel umgestellt wurden, während 88 % eine weniger effiziente Dosiserhöhung von Clopidogrel erhielten. Schon das ADAPT-DES-Register hat gezeigt, dass die Messung der Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel bei Patienten mit stabiler KHK keinen Nutzen bringt, im Gegensatz zu Patienten mit einem höheren ACS-Risiko [82].

Wichtig ist weiters zu erwähnen, dass die großen randomisierten, kontrollierten Studien (GRAVITAS, TRIGGER-PCI, ARCTIC, TRILOGY ACS) Hochrisikopatienten von der Studie ausgeschlossen haben, was ebenfalls zum Teil die Ergebnisse erklären könnte. Im Gegensatz zu den unbefriedigenden Ergebnissen der einzelnen Studien zeigte eine Meta-Analyse von 10 randomisierten Studien mit insgesamt 4213 Patienten, dass die individualisierte antithrombozytäre Therapie mit einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, Stentthrombose und Myokardinfarkt assoziiert ist [83]. Außerdem verdeutlicht eine Meta-Regressionsanalyse, dass der klinische Nutzen der intensivierten Behandlung erheblich vom Grundrisiko für Stentthrombosen abhängt.

■ Zukunftsperspektiven

Klinische „Outcome“-Daten haben sich zuletzt bei Patienten nach einer elektiven PCI verbessert, was möglicherweise auf die neuen Entwicklungen in der Stenttechnologie zurückzuführen ist. Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS), die mit Prasugrel oder Ticagrelor behandelt wurden, haben einen Vorteil gegenüber Clopidogrel in Bezug auf die Reduzierung der ischämischen Ereignisse, wobei Ticagrelor zusätzlich auch die Mortalität senkt. Jedoch ist unter der Behandlung mit diesen beiden Medikamenten mit einem Anstieg von spontanen schweren Blutungen von 0,6 % pro Jahr zu rechnen. Daher besteht immer noch Raum für die Optimierung der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, um den klinischen Nettoeffekt („sweet spot“) zu verbessern. Das Konzept der Kontrolle des therapeutischen Fensters für die P2Y₁₂-Rezeptorhemmung, welches mittels individualisierter Antiplättchentherapie basierend auf Thrombozytenfunktionsmessung verwirklicht werden könnte, scheint am besten zuzutreffen [34, 35, 84, 85]. Kardiologen könnten in der Zukunft vor einer neuen Herausforderung stehen: der Individualisierung der Thrombozytenaggregationshemmung zur Verringerung von thrombotischen Ereignissen, ohne dabei die Blutungsereignisse zu erhöhen.

■ Interessenkonflikt

J. Siller-Matula gibt folgenden Interessenkonflikt an: Vortrags- oder Beratungshonorare von AstraZeneca, Daiichi Sankyo und Eli Lilly sowie Forschungs-Grant von Roche Diagnostics. B. Akca hat keinen Interessenkonflikt.

■ Fragen zum Text

- 1) Welcher Polymorphismus spielt in der inter-individuellen Variabilität der Clopidogrel-Wirkung die wichtigste Rolle?
 - a) CYP2B6
 - b) CYP2C19
 - c) CYP1A2
 - d) CYP3A5
 - e) CYP2C9
- 2) Die Wirksamkeit von Clopidogrel wird durch multiple Medikamente beeinflusst, bis auf Ausnahme von:
 - a) Amlodipin
 - b) Omeprazol
 - c) Esomeprazol
 - d) Ketoconazol
 - e) Pantoprazol
- 3) Welche Aussage ist korrekt?
 - a) Die MEA ist eine Impedanzaggregometrie, die zur Messung der Thrombozytenaggregation im Vollblut eingesetzt wird.
 - b) Das VASP-Phosphorylierungs-Assay misst die Thrombozytenadhäsion und -aggregation unter Strömungsbedingungen.
 - c) Die Cone-and-Platelet-Analyser-Methode basiert auf dem Auszählen von einzelnen Thrombozyten.
 - d) Der PFA-100 misst die intrazelluläre Signalweiterleitung des P2Y₁₂-Rezeptors.
 - e) Das VASP-Phosphorylierungs-Assay misst die Zeit, die für den Verschluss durch ein Blutgerinnsel benötigt wird.

Lösung

Literatur:

1. Mangalpally KK, Kleiman NS. The safety of clopidogrel. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 85–95.
2. Schror K, Siller-Matula JM, Huber K. Pharmacokinetic basis of the antiplatelet action of prasugrel. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 39–46.
3. Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets* 2008; 19: 595–604.
4. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–5.
5. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1820–6.
6. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care* 2009; 32: 531–40.
7. Geisler T, Grass D, Bigalke B, et al. The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 54–61.
8. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA* 2011; 306: 1765–74.
9. Neubauer H, Kaiser AF, Endres HG, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance – the BOChum Clopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. *BMC Med* 2011; 9: 3.
10. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1557–63.
11. Harmsze AM, Robijns K, van Werkum JW, et al. The use of amlodipine, but not of P-glycoprotein inhibiting calcium channel blockers is associated with clopidogrel poor-response. *Thromb Haemost* 2010; 103: 920–5.
12. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with

- clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2427–34.
13. Harmsze AM, van Werkum JW, Souverein PC, et al. Combined influence of proton-pump inhibitors, calcium-channel blockers and CYP2C19*2 on on-treatment platelet reactivity and on the occurrence of atherothrombotic events after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1892–901.
14. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, 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.
15. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1149–53.
16. Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2624–41.
17. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1–e5.
18. Yukhanyan L, Freynhofer MK, Siller-Matula J, Schror K, Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy and its clinical implications. *Thromb Haemost* 2011; 105 (Suppl 1): S55–S59.
19. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 849–56.
20. Geisler T, Zurn C, Simonenko R, et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur Heart J* 2010; 31: 59–66.
21. Siller-Matula JM, Christ G, Lang IM, et al. Multiple electrode aggregometry predicts stent thrombosis better than the VASP assay. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 351–9.
22. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312–7.
23. Migliorini A, Valenti R, Marcucci R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease. *Circulation* 2009; 120: 2214–21.
24. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al. Incidence and clinical impact of dual non-responsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 734–9.
25. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1078–82.
26. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2007; 97: 282–7.
27. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 27–33.
28. Gurbel PA, Bliden KP, Saucedo JF, et al. Bivalirudin and clopidogrel with and without eptifibatid for elective stenting: effects on platelet function, thrombelastographic indexes, and their relation to periprocedural infarction results of the CLEAR PLATELETS-2 (Clopidogrel with Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets) study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 648–57.
29. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010; 303: 754–62.
30. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1742–50.
31. Parodi G, Bellandi B, Venditti F, et al. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. *Am J Cardiol* 2012; 15: 214–8.
32. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, et al. Clopidogrel loading with eptifibatid to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation* 2005; 111: 1153–9.
33. Siller-Matula JM, Delle-Karh G, Lang IM, et al. Phenotyping versus genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. *J Thromb Haemost* 2012; doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04639.x.
34. Sibbing D, Steinhilber 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.
35. Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Anti-platelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 250–6.
36. Eshetehardi P, Windecker S, Cook S, et al. Dual low response to acetylsalicylic acid and clopidogrel is associated with myonecrosis and stent thrombosis after coronary stent implantation. *Am Heart J* 2010; 159: 891–8.
37. Dineva D, Paskaleva I, Gotcheva N, Baitcheva V, Georgiev B. Assessment of platelet response with Multiplate impedance aggregometry in patients with coronary stents on Clopidogrel and aspirin treatment. *Kardiologia* 2011; 17: 16–25.
38. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992–1000.
39. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1128–33.
40. Cuisset T, Hamilos M, Sarma J, Sarno G, Wyffels E, Vanderheyden M, et al. Relation of low response to clopidogrel assessed with point-of-care assay to periprocedural myonecrosis in patients undergoing elective coronary stenting for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1700–3.
41. Freynhofer MK, Brozovic I, Bruno V, et al. Multiple electrode aggregometry and vasodilator stimulated phosphoprotein-phosphorylation assay in clinical routine for prediction of postprocedural major adverse cardiovascular events. *Thromb Haemost* 2011; 106: 230–9.
42. Bonello L, Pansieri M, Mancini J, 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.
43. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2474–83.
44. Mokhtar OA, Lemesle G, Armero S, et al. Relationship between platelet reactivity inhibition and non-CABG related major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2010; 126: e147–e149.
45. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007; (5 Suppl 1): 230–7.
46. Kozinski M, Bielis L, Wisniewska-Szmyt J, et al. Diurnal variation in platelet inhibition by clopidogrel. *Platelets* 2011; 22: 579–87.
47. Kozinski M, Bielis L, Wisniewska-Szmyt J, et al. Increased morning ADP-dependent platelet aggregation persists despite dual anti-platelet therapy in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: Preliminary report. *Cardiol J* 2008; 15: 530–6.
48. Siller-Matula JM, Haberl K, Prillinger K, Panzer S, Lang I, Jilma B. The effect of anti-platelet drugs clopidogrel and aspirin is less immediately after stent implantation. *Thromb Res* 2009; 123: 874–80.
49. van Werkum JW, Hackeng CM, Smit JJ, et al. Monitoring antiplatelet therapy with point-of-care platelet function assays: a review of the evidence. *Future Cardiol* 2008; 4: 33–55.
50. Frere C, Cuisset T, Quilici J, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2007; 98: 838–43.
51. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 657–66.
52. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 425–31.
53. Sibbing D, Braun S, Jawansky S, et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost* 2008; 99: 121–6.
54. Scharbert G, Auer A, Kozek-Langenecker S. Evaluation of the Platelet Mapping Assay on rotational thrombelastometry ROTEM. *Platelets* 2009; 20: 125–30.
55. Johnson A, Dovatova N, Heptinstall S. Multiple electrode aggregometry and P2Y12 antagonists. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1127–9.
56. Breguelmans J, Vertessen F, Mertens G, Gadiisseur A, Van der Planken M. Multiplate whole blood impedance aggregometry: A recent experience. *Thromb Haemost* 2008; 100: 725–6.
57. 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.
58. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 168–75.
59. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 123–9.
60. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al. The use of the VerifyNow P2Y12 point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y12 inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Thromb Haemost* 2008; 99: 409–15.
61. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, 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.
62. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRIL-OGY ACS platelet function substudy. *JAMA* 2012; 308: 1785–94.
63. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, 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.
64. Marcucci R, Gori AM, Panizza R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009; 119: 237–42.
65. Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P, et al. Specific impairment of human platelet P2Y12(AC) ADP receptor-mediated signaling by the anti-platelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2007–11.
66. Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, Huber K. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2007; 97: 385–93.
67. Blindt R, Stellbrink K, de Taeye A, et al. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1329–34.
68. Judge HM, Buckland RJ, Sugidachi A, Jakubowski JA, Storey RF. Relationship between degree of P2Y12 receptor blockade and inhibition of P2Y12-mediated platelet function. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1210–7.
69. Siller-Matula JM, Panzer S, Jilma B. Reproducibility and standardized reporting of the vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay. *Platelets* 2008; 19: 551–4.
70. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 85–92.
71. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 5–10.
72. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1630–6.
73. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 152–63.

74. Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Lang IM, et al. Phenotyping vs. genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 529–42.
75. Campo G, Valgimigli M, Frangione A, Tebaldi M, Ferrari R. Prognostic value of serial platelet reactivity measurements on long-term clinical outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1824–6.
76. Panzer S, Eichelberger B, Koren D, Kaufmann K, Male C. Monitoring survival and function of transfused platelets in Bernard-Soulier syndrome by flow cytometry and a cone and plate(let) analyzer (Impact-R). *Transfusion* 2007; 47: 103–6.
77. Varon D, Lider O, Dardik R, et al. Inhibition of integrin-mediated platelet aggregation, fibrinogen-binding, and interactions with extracellular matrix by nonpeptidic mimetics of Arg-Gly-Asp. *Thromb Haemost* 1993; 70: 1030–6.
78. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1827–32.
79. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1404–11.
80. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study. *Int J Cardiol* 2012 [Epub ahead of print].
81. Collet JP, Cuisset T, Range G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100–9.
82. Stone G. A large-scale, prospective, multicenter registry examining the relationship between platelet responsiveness and stent thrombosis after des implantation. Results from the ADAPT-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (Suppl B).
83. Aradi D, Komocsi A, Price MJ, 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* 2012 [Epub ahead of print].
84. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhilb SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1822–34.
85. Bonello L, Mancini J, Pansieri M, et al. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at one year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1999–2005.

Richtige Lösung von S. 165: 1b; 2e; 3a

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

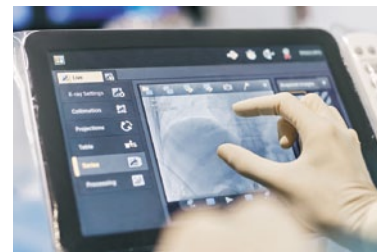
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)