

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

**Die klinische Prognose nach Hauptstammstenting ist
assoziiert mit dem individuellen Ansprechen
auf Clopidogrel**

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

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

vorgelegt von

Julia Sophie Heidlauf, geb. Ebe

aus

Biberach

2010

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Gawaz

2. Berichterstatter:

Professor Dr. Dr. h.c. G. Ziemer

*In Dankbarkeit
meinen Eltern
Hermann Ebe und
Elisabeth Gehweiler-Ebe*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Der Begriff der Hauptstammstenose.....	1
1.2 Möglichkeiten der Stentimplantation	4
1.2.1 Vorteile der Drug-eluting Stents	4
1.2.2 Spezielle Stenttechniken	5
1.2.3 Beitrag der antithrombozytären Therapie	6
1.3 Physiologische Vorgänge der Thrombozyten	7
1.3.1 Primäre Hämostase.....	8
1.3.1.1 <i>Adhäsion</i>	8
1.3.1.2 <i>Aggregation</i>	9
1.3.1.3 <i>Aktivierung</i>	10
1.3.1.4 <i>Sekretion</i>	12
1.3.2 Sekundäre Hämostase.....	13
1.3.2.1 <i>Prokoagulatorische Aktivität der Thrombozyten</i>	13
1.3.2.2 <i>Gerinnselretraktion</i>	14
1.3.3 Fibrinolyse	14
1.3.4 Aufgaben außerhalb der Hämostase.....	14
1.4 Thrombozyten die Pathogenese thromboischämischer kardialer Ereignisse	15
1.4.1 Einfluss der Thrombozyten auf die Atherogenese.....	15
1.4.2 Aggregation und Thrombusbildung	16
1.4.3 Thrombozytenvermittelte Entzündungsreaktion	17
1.5 Antithrombozytäre Therapie.....	18
1.5.1 Azetylsalizylsäure.....	18
1.5.2 Thienopyridine.....	18
1.5.3 GPIIb-IIIa-Antagonisten.....	21

1.6 Variabilität des Ansprechens auf Clopidogrel und mögliche Ursachen...	23
1.7 Fragestellung	25
2. Patienten, Material und Methoden.....	26
2.1 Studienpopulation und Studiendesign	26
2.2 Eingriff und medikamentöse Therapie	27
2.3 Gewinnung und Verarbeitung der Blutproben.....	28
2.4 Aggregometrie	29
2.4.1 Grundlagen über das Verfahren.....	29
2.4.2 Durchführung	30
2.5 Bewertung der Aggregometrieergebnisse.....	32
2.6 Statistische Auswertung.....	33
3. Ergebnisse	34
3.1 Ansprechen auf Clopidogrel.....	34
3.2 Patienteneigenschaften	34
3.3 Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse.....	35
3.4 Assoziation von residueller Thrombozytenaktivität und Prognose	38
4. Diskussion	41
4.1 Bedeutung einer adäquaten antithrombozytären Therapie.....	41
4.2 Stentimplantation bei Hauptstammstenosen.....	43
4.3 Erfolg der individuellen Thrombozytenaggregationsbestimmung.....	45
4.4 Andere Diagnostikmöglichkeiten und Prognosefaktoren	46
4.5 Einschränkungen	48
4.6 Ausblick	50
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	54
7. Anhang	67
7.1 Beispiele von Patientenkasuistiken und zugehörigen Herzkatheterbefunden jeweils vor, während und nach der Dilatation	67
7.2 Patienteninformationsbogen über die Studienteilnahme.....	77
Danksagung	VI
Lebenslauf.....	VII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der epikardialen KoronargefäÙe in einer anterior-posterioren Projektion.	2
Abbildung 2: Strukturformeln der Thienopyridine	19
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Clopidogrel.	20
Abbildung 4: Beispiel einer Aggregationskurve eines gesunden Probanden ohne antithrombozytäre Therapie.....	31
Abbildung 5: Behandlungsstrategien für Patienten mit Hauptstammstenose und Auftreten schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse entsprechend dem Grad der residuellen Plättchenaktivität.	39
Abbildung 6: Kaplan-Meier ereignisfreie Überlebensrate entsprechend dem Grad der residuellen Plättchenaggregation (RPA).....	40
Abbildung 7: Herzkatheterbilder Patient A.....	67
Abbildung 8: Herzkatheterbilder Patient B.....	68
Abbildung 9: Herzkatheterbilder Patient C.....	69
Abbildung 10: Herzkatheterbilder Patient D	70
Abbildung 11: Herzkatheterbilder Patient E.....	71
Abbildung 12: Herzkatheterbilder Patient F.....	72
Abbildung 13: Herzkatheterbilder Patient G	73
Abbildung 14: Herzkatheterbilder Patient H	74
Abbildung 15: Herzkatheterbilder Patient I	75
Abbildung 16: Herzkatheterbilder Patient J	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinische Charakteristika der Patientengruppe in Abhängigkeit von ihrem Ansprechen auf Clopidogrel	35
Tabelle 2: Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse	37

Abkürzungsverzeichnis

ACS	=	akutes Koronarsyndrom
ACVB	=	aortokoronarer Venenbypass
ADP	=	Adenosindiphosphat
ATP	=	Adenosintriphosphat
ASS	=	Acetylsalizylsäure
BMS	=	bare-metal stent
cAMP	=	zyklisches Adenosinmonophosphat
CD	=	Cluster of Differentiation
DES	=	drug-eluting stent
GP	=	Glykoprotein
ICAM	=	intercellular adhesion molecule
IL	=	Interleukin
LAD	=	left anterior descending artery
LCX	=	left circumflex artery
LV-Funktion	=	linksventrikuläre Funktion
MI	=	Myokardinfarkt
NF-κB	=	Nuklear-Faktor-κB
PCI	=	perkutane Koronarintervention
PF3	=	Plättchenfaktor 3
PTCA	=	perkutane transluminare koronare Angioplastie
TxA ₂	=	Thromboxan A ₂
vWF	=	von-Willebrand-Faktor

1.Einleitung

1.1 Der Begriff der Hauptstammstenose

Die koronare Herzkrankheit, die den Stamm der linken Herzkranzarterie betrifft, ist besonders schwerwiegend. Vor der Abzweigung in den Ramus descendens anterior („left anterior descending artery“; LAD) und den Ramus circumflexus („left circumflex artery“; LCX) umfasst der linke Hauptstamm das Versorgungsgebiet der posterioren Hinterwand, des größten Teils des Kammerseptums und der gesamten Vorderwand des linken Ventrikels. Eine atherosklerotische Verengung dieses Gefäßabschnitts hat folglich beträchtlichen Einfluss auf die koronare Perfusion und ist letztlich eine lebensbedrohliche Erkrankung verbunden mit einer hohen Mortalität.

Die Hauptstammstenosen können in proximale, mittlere und distale Stenosen unterteilt werden. Darunter am häufigsten sind die distalen Stenosen. Diese treten oft mit Beteiligung der Bifurkation oder Trifurkation auf. Das bedeutet, dass die Abgänge von LAD, LCX und/oder Ramus intermedius mitbetroffen sind. Solche verkomplizierten distalen Stenosen sind schwieriger zu therapieren (vgl. Kereiakes und Faxon (49)) und haben folglich auch eine schlechtere Prognose.

Abbildung 1 zeigt die beiden Koronararterien mit ihren Abgängen.

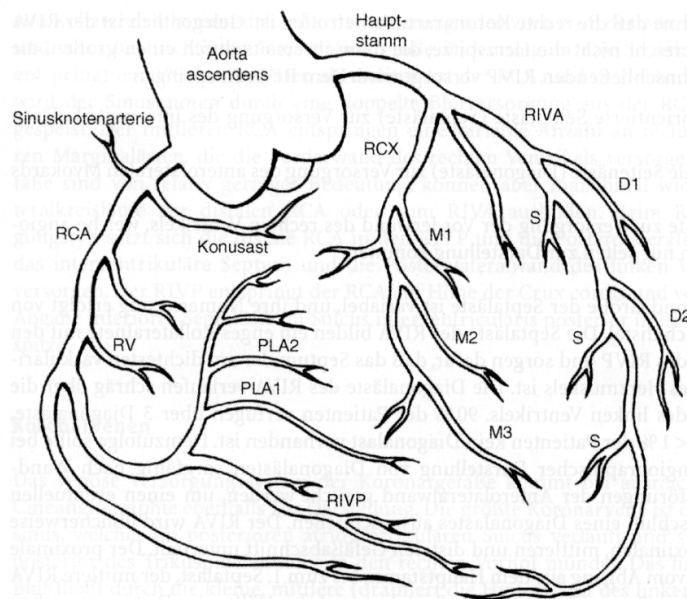


Abbildung 1: Schematische Darstellung der epikardialen Koronargefäße in einer anterior-posterioren Projektion. (Windecker (82))

Abkürzungen: RCX = LCX = left circumflex artery, RIVA = LAD = left anterior descending artery, RCA = right coronary artery, D = Diagonalast, S = Septalast, M = Marginalast, PLA = Posterolateralast, RIVP = Ramus interventricularis posterior, RV = Marginaläste der rechten Koronararterie;

Die Therapie der Wahl bei einer ungeschützten Hauptstammstenose der linken Koronararterie war von jeher die Bypasschirurgie (vgl. unter anderem Chieffo et al. (9)), und eine perkutane Koronarintervention (PCI) galt lange als absolut kontraindiziert. 1978 führte Andreas Grüntzig die erste Ballonangioplastie des Hauptstammes durch (vgl. Kereiakes und Faxon (49)). Seither entwickelte sich die interventionelle Kardiologie zunehmend weiter, sodass heute in vielen Studien die Stentimplantation dem aortokoronaren Venenbypass (ACVB) des linken Hauptstammes gleichwertig zu sein scheint (vgl. Chieffo et al. (9), Palmerini et al. (63)). Dieser Fortschritt ist vor allem auf technische Neuerungen wie der Verwendung von „drug-eluting stents“ (DES), und speziellen Stentkonstruktionen sowie die Weiterentwicklung der antithrombozytären Therapie zurückzuführen. Allerdings muss einschränkend hinzugefügt werden, dass die Wiederver-schlüsse der versorgten Areale und die Anzahl der erneut notwendigen

Revaskularisierungen in der Gruppe der interventionell behandelten Patienten in manchen Studien deutlich höher sind (vgl. Palmerini et al. (63)). Seung et al. (71) verglichen Stentimplantation und ACVB bei Hauptstammstenosen und zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Todesfälle, Myokardinfarkte (MI) oder Schlaganfälle, jedoch eine erhöhte Rate an Restenosen nach Stentimplantation auch unter Verwendung von DES. Es gibt allerdings noch keine abschließenden Ergebnisse aus randomisierten Studien, die die Hauptstammintervention mit ACVB vergleichen. Die FREEDOM-Studie (14), eine prospektive, randomisierte, internationale Multicenterstudie vergleicht derzeit DES mit ACVB bei diabetischen Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung. Die SYNTAX-Studie (62) ist ebenfalls eine laufende, prospektive, randomisierte Multicenterstudie. Diese Studie untersucht die Vorzüge von ACVB oder DES bei Patienten mit 3-Gefäßerkrankung oder Hauptstammstenose. Aufgrund der hohen Rate an Restenosen empfehlen Lozano et al. (54) die DES-Implantation nur dann als gute Alternative für Patienten, wenn diese für die operative Revaskularisierung nicht gut geeignet sind. Kereiakes und Faxon (49) sind gleicher Ansicht und ergänzen die Gruppe noch um die Patienten, die einen ACVB ablehnen. Sie beschränken die DES-Implantation in den ungeschützten Hauptstamm auf die proximalen, die mittleren und die einfacheren Läsionen im distalen Bereich an der Bifurkation. Denn distale Hauptstammstenosen sind ein unabhängiges Prognosemerkmal für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse nach DES-Implantation (vgl. Valgimigli et al. (78)). In akuten Notfallsituationen wie dem kardiogenen Schock stellt die PCI häufig die einzige lebensrettende Therapiemöglichkeit dar (vgl. Rahman et al. (68)).

Zusammenfassend hat in den letzten Jahren die Zahl der PCI im ungeschützten Hauptstamm deutlich zu- und jene der ACVB abgenommen. Dies trifft auf verschiedene klinische Situationen zu, sogar auf elektive Eingriffe. Die DES haben dabei die „bare metal stents“ (BMS) mehr und mehr verdrängt. Dennoch ist der ACVB noch immer die meist gewählte und am besten belegte Methode für die Hauptstammrevaskularisierung (vgl. Huang et al. (43)).

1.2 Möglichkeiten der Stentimplantation

Die Stentimplantation stellt eine Weiterentwicklung der alleinigen perkutanen transluminären koronaren Angioplastie (PTCA) dar. Bei der Ballonkatheterdilatation kann es zu frühzeitigen Gefäßverschlüssen sowie Restenosen kommen, was durch einen im Gefäßlumen befindlichen Stent verhindert werden soll. Mehta et al. (56) haben die Ergebnisse von alleiniger PTCA gegenüber Stentimplantation bei 2087 Patienten verglichen und einen Überlebensvorteil nach einem sowie nach fünf Jahren bei der Patientengruppe mit Stentimplantation festgestellt. Der vorteilhafte Effekt der Stentimplantation war bei Hochrisikopatienten besonders ausgeprägt. Auch Agostoni et al. (1) zeigen die Überlegenheit der Stentimplantation gegenüber alleiniger Ballonangioplastie auf. In ihrer Studie sind kardiale Ereignisse, Restenosen und erneute Revaskularisationen nach Stentimplantation seltener. Besonders geeignet für interventionelle Vorgehensweisen sind „isolierte, kurzstreckige und nicht verkalkte Stenosen in großkalibrigen Koronararterien“ (vgl. Bleese (7)). Auch bei Patienten mit Myokardinfarkten, so Bleese (7), ist die PCI von besonderer Bedeutung, weil dabei die myokardiale Reperfusion schneller erreicht werden kann als bei der ACVB-Chirurgie.

1.2.1 Vorteile der Drug-eluting Stents

Mit der Verbreitung der Stentimplantation gewann aber auch die Problematik der In-Stent-Restenose an Bedeutung (vgl. Garcia-Garcia (18)). Und so war laut Garcia-Garcia (18) „die Erfindung der DES eine der größten Revolutionen in der interventionellen Kardiologie“. DES sind Stents, deren Gerüst mit Medikamenten beschichtet ist. Die Medikamente brauchen ein Trägermedium, meist ein Polymer, welches die Wirkstoffe speichert und abgibt. An die Medikamente selbst werden hohe Anforderungen gestellt: sie sollen zum einen die Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen verhindern, um eine Intimaverdickung zu vermeiden, zum anderen sollen sie aber die Reendothelialisierung fördern, um einer späten Stentthrombose entgegenzuwirken (vgl. Vaina et al. (77)). Des Weiteren soll die antiinflammatorische Antwort nach der arteriellen Verletzung durch den Ballonkatheter unterdrückt werden. Geeignete Medikamente sind derzeit die Immunsuppressiva Sirolimus und Paclitaxel und seit kurzem ABT-

578 (vgl. Garcia-Garcia (18)). Während die In-Stent-Restenoserate bei den konventionellen BMS noch bei $\geq 20\%$ liegt, ist sie sowohl bei „sirolimus-eluting stents“ als auch bei „paclitaxel-eluting stents“ auf unter 7 % gesunken (vgl. Philippe et al. (65)). Auch Qiao et al. (66) bezeichnen die Implantation von DES im Vergleich zu BMS als „sicherer und mit besseren klinischen Ergebnissen assoziiert“. Nun treten aber auch nach DES-Implantation Restenose-Ereignisse auf. Yanagi et al. (87) haben klinische und interentionelle Faktoren gefunden, die wahrscheinlich mit einer erneut erforderlichen Revaskularisierung im selben Areal nach DES-Implantation assoziiert sind. Es handelt sich dabei um Hämodialyse, frühere MI, frühere ACVB, Lokalisation der Läsion am Ostium und hohe prozentuale Durchmessererringerung im Stent. Es ist noch nicht endgültig geklärt, ob einer In-Stent-Restenose bei DES mit Stentimplantation desselben DES, eines anderen DES, einer höheren Dosis des Immunsuppressivums oder alternativen Applikationsformen (lokale Gabe des Immunsuppresivums in löslicher Form oder über einen beschichteten Ballon) begegnet werden sollte (vgl. Vaina et al. (77), Herdeg et al. (40)).

1.2.2 Spezielle Stenttechniken

Die Entwicklung von DES hat dazu geführt, dass sich häufiger Hochrisikopatienten einer PCI unterziehen. Lev et al. (53) beschreiben vermehrt Stentimplantationen bei Patienten mit langen Läsionen ($>20\text{mm}$), LAD-Läsionen und Läsionen mehrerer Gefäße zugleich. Die durchschnittliche Stentlänge nahm in den letzten Jahren zu, der durchschnittliche Stentdurchmesser nahm dagegen ab (vgl. Lev et al. (53)). Die interventionelle Behandlung komplizierter Läsionen, wie auch speziell der Hauptstammstenosen mit Bifurkationsbeteiligung, macht die Entwicklung von geeigneten Stenttechniken notwendig.

Für die Revaskularisierung einfacherer, distaler Hauptstammstenosen mit Bifurkationsbeteiligung können beispielsweise „V-“, „T-“ oder „kissing-“ Stents eingesetzt werden. „Crush-Stenting“ mit „kissing-Ballon-Dilatation“ hat im Vergleich zur „T-Stenting“-Technik in der Studie von Ge et al. (28) eine geringere Restenoserate bewiesen. Costa et al. (11) und Ge et al. (27) betonen aber auch, dass der Erfolg von „culotte-“ oder „crush-Stenting“ wesentlich von der Erfahrung

und Fertigkeit des Operateurs abhängt und eine nicht optimale Platzierung des Stents in besonderem Maße zu subakuten oder späten Komplikationen führen kann.

Um Restenosen zu verhindern, ist es wichtig, dass sowohl das Stentgerüst als auch die Medikamentenbeschichtung gleichmäßig der Läsion in der Gefäßinnenwand anliegen. Bei Bifurkationsstenosen ist häufig der Abgang der Seitenäste nicht gleichmäßig bedeckt und die Gefahr der Restenose ist an der Rückseite der Karina besonders ausgeprägt (vgl. Williams und Abbott (80) und Iakovou et al. (45)). Costa et al. (11) zeigen, dass eine bessere Abdeckung des Seitenastabgangs beispielsweise durch „culotte-“, „crush-“ oder „kissing-“ Stents eine mehrfache Metall- und Polymerschicht mit sich bringt. Dies wiederum ist mit einem erhöhten Risiko der Stentthrombose assoziiert, wie Ge et al. (27) darstellen. Denn eine dickere Fremdkörperschicht erschwert die Reendothelialisierung. Aus diesem Grund werden verschiedene Stents entwickelt, die für die Anwendung an Haupt- oder Seitenästen mit einer gleichmäßigen Gerüst- und Medikamentenverteilung und weniger Material ausgestattet sind. Kereiakes und Faxon (49) fordern daher, dass, wenn solche speziell dafür konzipierten Stents verfügbar sind, distale Hauptstamm- und Bifurkationsstenosen nur noch mit diesen versorgt werden dürfen, weil damit bessere Ergebnisse erzielt werden können, als mit den gewöhnlichen DES. Sie versprechen sich von diesen Neuerungen große Erfolge für die Langzeitprognose nach perkutaner Hauptstammrevaskularisierung.

Ein Beispiel unter vielen aus der aktuellen Forschung ist der neu entwickelte konisch geformte Nickel-Titan Axxess Plus biolimus A9-eluting stent. Grube et al. (36) haben damit nach sechs Monaten Beobachtung positive Ergebnisse verzeichnet.

1.2.3 Beitrag der antithrombozytären Therapie

Die antithrombozytäre Therapie ist für den Erfolg der interventionellen Revaskularisierung existentiell. Das Risiko der Stentthrombose ist vor allem in der ersten Zeit nach der Intervention hoch, wenn der Prozess der Reendothelialisierung noch nicht abgeschlossen ist. Und ebenso auch dann, wenn die neugebildete

Endothelschicht, die den Stent innen auskleiden soll, sich nicht vollständig schließt. Ein verspäteter oder unvollständiger Endothelüberzug tritt bei DES häufiger auf als bei BMS, besonders wenn sich mehrere Stents überlappen (vgl. Finn et al. (15)). Auch sind die Ausbildung eines kompletten Endothelüberzugs und die endoluminale Heilung weniger wahrscheinlich, wenn die angewandte Stenttechnik komplizierter ist (vgl. Kereiakes und Faxon (49)). Speziell Stenting von Bifurkationsstenosen mit DES ist, laut Kucholakanti et al. (50), ein signifikanter Prognosefaktor für das Auftreten von Stentthrombosen. Ohne eine gute antithrombozytäre Therapie wären die perkutanen koronaren Eingriffe und Stentimplantationen folglich nicht möglich.

Die Verknüpfung von schlechtem Ansprechen auf die antithrombozytären Medikamente mit schlechterer Langzeitprognose nach Stentimplantation macht den Einfluss der effektiven Thrombozytenhemmung auf den Therapieerfolg zusätzlich deutlich (vgl. Geisler et al. (33) und Buonamici et al. (8)). Steinhubl et al. (72) und Mehta et al. (57) haben außerdem gezeigt, dass die Ergebnisse nach PCI besser sind, wenn die Thienopyridine zum Zeitpunkt der PCI bereits wirksam sind. Nach Möglichkeit sollte also mit der antithrombozytären Medikation rechtzeitig vor Beginn der Intervention angefangen werden, was in Notfällen natürlich nicht immer möglich ist.

1.3 Physiologische Vorgänge der Thrombozyten

Die Hämostase ist ein komplizierter und empfindlicher Vorgang. Die Thrombozyten spielen dabei eine wesentliche Rolle, in Interaktion mit vielen Faktoren und Strukturen in Plasma und Gewebe. Die Regulation dieser Vorgänge zielt darauf ab, Blutungen bei Verletzungen zu stillen ohne dabei Blutfluss und Blutversorgung zu gefährden. Daher existieren viele Mechanismen zur Förderung und Hemmung der Hämostase, die sich gegenseitig beeinflussen. Dieses Zusammenwirken der pro- und antithrombotischen Reaktionen muss physiologisch im Gleichgewicht sein, um sowohl überschießendes Thrombuswachstum als auch Blutungsneigungen zu verhindern.

In diesem Kapitel werden die thrombozytären Vorgänge der Hämostase in Kürze dargestellt. Grundlagenliteratur hierfür ist „Das Blutplättchen“ von Meinrad Gawaz (16).

1.3.1 Primäre Hämostase

Bei der primären Hämostase wird der primäre plättchenreiche hämostatische Thrombus gebildet. Dieser ist noch sehr empfindlich und löst sich auch leicht von der Gefäßwandläsion ab.

1.3.1.1 Adhäsion

Es wird zwischen der primären und der sekundären Adhäsion unterschieden. Die primäre Adhäsion bezeichnet die Anlagerung von noch ruhenden Blutplättchen an die verletzte Stelle der Gefäßwand. Im Verlauf der primären Adhäsion kommt es zur Formveränderung, Spreizung und Aktivierung der Thrombozyten. Im Anschluss erfolgen dann die Sekretion von Granulainhaltsstoffen und die Plättchenaggregation. Die sekundäre Adhäsion benennt die Anlagerung von bereits aktivierten Thrombozyten an subendotheliale Strukturen.

Grundlage des Adhäsionsvorgangs sind zahlreiche verschiedene membranständige Rezeptoren der Blutplättchen, die ganz spezifisch Strukturen der extrazellulären Matrix im subendothelialen Bereich und in der Media erkennen.

Zu Beginn der primären Adhäsion, in der **Kontaktphase**, interagiert der thrombozytäre Rezeptor für den von-Willebrand-Faktor (vWF), das Glykoprotein (GP) Ib-V-IX, mit dem im Kollagen der Gefäßwand immobilisierten vWF. Die hohe Affinität zwischen Rezeptor und Substrat ist in diesem Fall von großer Bedeutung. Denn es müssen starke Scherkräfte überwunden werden, damit die Thrombozyten entgegen dem arteriellen Blutstrom an der Gefäßwand haften bleiben können. In der sich anschließenden **Stabilisierungsphase** wird die Plättchenadhäsion durch Bindung weiterer Adhäsionsrezeptoren verfestigt. Diese Rezeptoren gehören zur Gruppe der Integrine und sind zum Beispiel Kollagen-, Fibronectin- und Lamininrezeptoren. Vor allem die Kollagenbindung, die über den Rezeptor GPVI vermittelt wird (vgl. Gawaz (25)), führt zum Übergang in die **Aktivierungsphase** der anhaftenden Thrombozyten und zum „**shape**

change“, ihrer Formveränderung. Die Formveränderung ist durch die Ausbildung von Pseudopodien geprägt. Diese sind wichtig für die Abdichtung der Endothelläsion. Verstärkt wird die Aktivierung der Thrombozyten autokrin durch die Thromboxan A₂ (TxA₂) -Freisetzung aktivierter Thrombozyten. Auch Granulainhaltsstoffe werden während der Adhäsion sezerniert. Sie verstärken ebenfalls autokrin die Aktivierung, wirken aber auch parakrin auf noch ruhende Thrombozyten ein, welche dadurch aus der Zirkulation „rekrutiert“ und zur Aggregation mit bereits adhärenenten Thrombozyten angeregt werden. Ihre Interaktion erfolgt über den GPIIb-IIIa-Rezeptor. Dieser Rezeptor ist auch für die **Spreizung** der Thrombozyten verantwortlich. Wenn die Spreizung komplett vollzogen ist und die Thrombozyten die Gefäßläsion gegenüber dem Blutfluss abdichten, ist die Adhäsion abgeschlossen.

1.3.1.2 Aggregation

Die Aggregation ist die Koadhäsion zweier Thrombozyten. Auch hier gibt es eine primäre und eine sekundäre Phase. Die primäre Aggregation verbindet die Thrombozyten über Fibrinogenbrücken nur locker miteinander. Sie ist reversibel. Die sekundäre Aggregation beginnt etwas später und zwar zu dem Zeitpunkt, an dem die Granulainhaltsstoffe sezerniert werden. Nach etwa 10-30 Minuten stabilisiert sie die Fibrinogenbindung irreversibel.

Schon während der Adhäsionsphase werden Thrombozyten zur Aggregation angeregt. Lösliche Agonisten wie etwa Adenosindiphosphat (ADP) oder TxA₂ binden an thrombozytäre Rezeptoren und führen zu Aktivierung und Formveränderung, einer Voraussetzung für die Aggregation.

Für die Aggregation weiterhin unerlässlich sind:

- Scherkraft
- Ca²⁺ und
- Fibrinogen.

Wenn eines davon fehlt, kann die Aggregation nicht ablaufen. Die Scherkraft ist notwendig, damit die Thrombozyten mit größerer Wahrscheinlichkeit aufeinander treffen und Kontakt bekommen. Ca²⁺ und Fibrinogen sind im normalen Plasma in ausreichender Menge vorhanden. Zusätzlich liegen beide in den

dichten Granula der Thrombozyten in hoher Konzentration vor und werden während der Aggregation daraus freigesetzt.

Die Fibrinogenbindung zwischen den Thrombozyten erfolgt über den GPIIb-IIIa-Komplex auf der Oberfläche der Thrombozyten. Dieser Komplex beinhaltet Fibrinogenbindungsstellen, die aber erst nach Aktivierung der Thrombozyten freigelegt werden. Das Fibrinogenmolekül besitzt an seinen α - und γ -Ketten Bindungsregionen, die spezifisch entsprechende Bindungsstellen zweier GPIIb-IIIa-Moleküle auf zwei verschiedenen Thrombozyten erkennen. Die Bindung zwischen Fibrinogen und den beiden GPIIb-IIIa-Komplexen der Thrombozyten kann jedoch nur eingegangen werden, wenn Ca^{2+} vorhanden ist. Die Fibrinogenbindung entspricht einer Brücke zwischen den Thrombozyten und bildet aus zwei Thrombozyten ein Mikroaggregat, das nach Degranulation irreversibel verfestigt wird.

1.3.1.3 Aktivierung

Die Aktivierung der Thrombozyten wird durch lösliche Agonisten vermittelt. Der Vorgang beinhaltet metabolisch-biochemische Veränderungen, Formveränderung, Aktivierung von Oberflächenrezeptoren und Änderung der Ausrichtung der Membranphospholipide.

Viele verschiedene Agonisten, teils vom Thrombozyten selbst gebildet, teils aus dem Plasma oder dem umliegenden Gewebe stammend, wirken auf spezifische Rezeptoren an der Thrombozytenoberfläche ein. Die aktivierten Rezeptoren verstärken G-Protein-gekoppelt die Aktivierung der Thrombozyten. Signaltransduktionswege der Agonisten werden häufig von Phospholipase C und Phospholipase A_2 katalysiert. Die Signalproteine vermitteln letztlich einen Ca^{2+} -Anstieg, die Sekretion der Granula und die Aktivierung des Fibrinogenrezeptors im GPIIb-IIIa-Komplex. Zum Teil verläuft diese Reaktionskaskade auch über die thrombozytäre Bildung von TxA_2 . Der intrazelluläre Ca^{2+} -Gehalt spiegelt den Aktivierungszustand des Thrombozyten wieder und seine Zunahme ist von der Art des Agonisten abhängig. Antagonisten der Thrombozytenaktivierung vermitteln ihre inhibitorische Wirkung über Aktivierung der Adenylatzyklase. Beispiele

für Antagonisten sind Prostazyklin und Theophyllin. Beispiele für Plättchenagonisten sind Thrombin, ADP, Kollagen, Thromboxan, Adrenalin, Vasopressin und der Plättchen aktivierende Faktor.

Die Wirkungsweise des Agonisten ADP wird im Folgenden etwas detaillierter beleuchtet, weil sie für den Wirkungsmechanismus von Clopidogrel von Bedeutung ist. Es existieren mehrere ADP-Rezeptoren auf der Thrombozytenmembran. Darunter die purinergen Rezeptoren. Der $P2X_1$ -Rezeptor vermittelt den Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle und die Formveränderung des Thrombozyten. Der Rezeptor $P2Y_1$ ist an ein aktivierendes G-Protein gekoppelt und induziert über die Phospholipase C und Inositoltriphosphat eine gesteigerte Ca^{2+} -Freisetzung aus dem tubulären System der Thrombozyten. Der $P2Y_{12}$ -Rezeptor schließlich ist an ein inhibierendes G-Protein gebunden und hemmt dadurch bei Aktivierung durch ADP die Adenylatzyklase. Dies hat zur Folge, dass der hemmende Einfluss von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) auf die Proteinkinase wegfällt und das Protein Vasodilatatorstimuliertes Phosphoprotein phosphoryliert wird. Dieses Protein wiederum aktiviert in phosphoryliertem Zustand das Glykoprotein GPIIb-IIIa, welches in aktivierter Form genau wie Ca^{2+} für den Aggregationsvorgang notwendig ist (zu diesem Abschnitt vgl. Geisler und Gawaz (30)). Die Wirkungsweise der ADP-Rezeptoren ist in Abbildung 2 in Kapitel 1.5.2 dargestellt.

Ab einer bestimmten Ca^{2+} -Konzentration beginnt der Thrombozyt seine Form zu verändern und Pseudopodien auszubilden. In diesen Pseudopodien ist die Mikrotubulianzahl erhöht und G-Aktin polymerisiert zu F-Aktin. Die Plasmamembran wird stabilisiert und die Bildung von Aktomyosin gewährleistet die dynamische Formveränderung der Thrombozyten. Zudem vergrößert die Oberflächenzunahme die Reaktionsfläche mit dem Plasma.

Die Aktivierung der Oberflächenrezeptoren ist am bedeutungsvollsten für den Fibrinogenrezeptor im GPIIb-IIIa-Komplex. Dieser ändert durch Aktivierung seine Form, was eine Bindung erst ermöglicht. Außerdem wird die Dichte der

GP1Ib-IIIa-Moleküle auf der Thrombozytenoberfläche aus internen Speichern erhöht.

Die Änderung der Orientierung von Membranphospholipiden ermöglicht die Anlagerung von Gerinnungsfaktoren an die Thrombozytenoberfläche und die Bildung des Prothrombinasekomplexes. Es werden vermehrt negativ geladene Phospholipide wie etwa Phosphatidylserin auf die Membranaußenseite exponiert. Dadurch besitzt die aktivierte Thrombozytenmembran eine stärkere Bindungsaktivität für plasmatische Gerinnungsfaktoren. Diese Vorgänge sind von größter Bedeutung für den Ablauf der sekundären Hämostase.

1.3.1.4 Sekretion

Die Sekretion der Granulainhaltsstoffe beginnt während der Phase der Adhäsion und Formveränderung. Sie ist abhängig von der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Bei Erreichen des Ca^{2+} -Schwellenwertes werden zunächst die dichten Granula mit Adenosintriphosphat (ATP), ADP, Ca^{2+} , Serotonin, Phosphat und Guaninnukleotiden freigesetzt. Mit weiter zunehmender Ca^{2+} -Konzentration folgen die α -Granula mit Enzymen, adhäsiven Proteinen, Wachstumsfaktoren, zytokinähnlichen Proteinen und Koagulationsfaktoren. Zuletzt werden auch die lysosomalen Enzyme aus den Lysosomen freigegeben. Die Degranulation erfordert Energie in Form von ATP. Sie erfolgt entweder durch Verschmelzung der Granula mit dem offenen kanalikulären System der Thrombozyten oder mit der Plasmamembran, also durch Exozytose.

Die Granulasekretion verstärkt die Thrombozytenaktivierung und ermöglicht die irreversible, sekundäre Aggregation. Speziell ADP hat großen Einfluss auf die Aktivierung und Rekrutierung ruhender Thrombozyten zum Plättchenaggregat. Es wird aber auch zusätzlich von Endothelzellen und Erythrozyten im Bereich der Läsion abgegeben. ATP dagegen wirkt als kompetitiver Antagonist von ADP aggregationshemmend.

1.3.2 Sekundäre Hämostase

Das Produkt der sekundären Hämostase ist der fibrinreiche sekundäre hämostatische Thrombus, der durch Fibrineinlagerung aus dem primären Thrombus entsteht. Dieser sekundäre Thrombus ist stabil und dichtet die Gefäßwandverletzung gegenüber dem Blutstrom zuverlässig ab. Die sekundäre Hämostase kennzeichnet den Beginn des Heilungsprozesses, sie wird durch zahlreiche inhibitorische Mechanismen der Gerinnungskaskade reguliert.

Der Ablauf der sekundären Hämostase ist an die Aktivierung der Gerinnungskaskade gebunden. Das extrinsische und das intrinsische System der Blutgerinnung münden in eine gemeinsame Endstrecke und führen zur Bildung von Thrombin und Fibrin in der Umgebung des Plättchenthrombus. Das Fibrin lagert sich dem Thrombozytenaggregat an und führt zu dessen Quervernetzung und Verfestigung. Die Vorgänge des extrinsischen Systems laufen deutlich schneller ab, als dies beim intrinsischen System der Fall ist. Es führt also zu einer schnelleren Koagulation.

1.3.2.1 Prokoagulatorische Aktivität der Thrombozyten

Die Oberfläche des aktivierten Thrombozyten trägt wesentlich zur Aktivierung der Gerinnungskaskade bei. Der Plättchenfaktor 3 (PF3) ist hauptsächlich für diese prokoagulatorische Aktivität verantwortlich. Etwa ein Viertel der vorhandenen Menge an Faktor V wird in Granula der Thrombozyten gespeichert und von aktivierten Plättchen freigesetzt. An die Membranphospholipide der Thrombozyten gebunden sind PF3 und Faktor V wichtig, um mit Faktor Xa und Ca^{2+} den Prothrombinasekomplex zu bilden. Dieser Komplex katalysiert die Bildung von Thrombin aus Prothrombin. Auch die vorausgehende Aktivierungsreaktion von Faktor X wird an der Thrombozytenoberfläche katalysiert. Dafür ist der Tenasekomplex verantwortlich, der aus Faktor VIIIa, IXa, Ca^{2+} und wiederum aus PF3 besteht.

Eine weitere Steigerung der prokoagulatorischen Aktivität kann durch die Abschnürung kleiner Membranvesikel von den Thrombozyten erfolgen. Diese Vesikel werden Mikropartikel genannt und binden Faktor V und Faktor VIIIa. Die Bindung dieser Faktoren fördert die Endstreckenreaktionen der Gerinnungskas-

kade, die Aktivierung von Faktor X und die Thrombinbildung. Thrombin wiederum katalysiert schließlich die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Außerdem wirkt Thrombin auch auf die Thrombozyten zurück. Es ist ein starker Plättchenagonist und fördert die Rekrutierung weiterer Thrombozyten.

1.3.2.2 Gerinnselretraktion

Die Gerinnselretraktion ist das Zusammenziehen des Blutpfropfs. Es entsteht ein Gel aus Fibrin, Blutzellen, Thrombozyten und Erythrozyten. Der Vorgang beginnt nach Minuten und hält stundenlang an, wobei immer mehr Serum aus dem Blutkuchen entweicht. Bei diesem letzten Schritt der Gerinnungskaskade interagieren die Pseudopodien der Thrombozyten mit Fibrinmultimeren. Für ihren Kontakt ist auch hier GPIIb-IIIa verantwortlich.

1.3.3 Fibrinolyse

Der hämostatische Thrombus wird während des Heilungsprozesses durch Fibrinolyse zum Teil wieder abgebaut. Dies ist zwar nicht in erster Linie eine Aufgabe der Thrombozyten, aber der Vorgang wird der Vollständigkeit halber erwähnt, weil er als letzter Schritt zur Hämostase gehört.

1.3.4 Aufgaben außerhalb der Hämostase

Thrombozyten haben ein vielfältiges Aufgabenspektrum auch außerhalb der Hämostase. Hier wird nur ein Teil der Zusammenhänge angedeutet.

Ihre Proteine β -Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 können Leukozyten und Fibroblasten chemotaktisch beeinflussen und auf Heparin abschwächend wirken. Durch Sekretion von Wachstumsfaktoren und proinflammatorischen Mediatoren nehmen sie ebenfalls Einfluss auf das umgebende Gewebe. Hyaluronasen, die aus den thrombozytären Lysosomen freigesetzt werden, und Kollagenasen verändern die subendothelialen Strukturen. Und auch die thrombozytäre Elastase und Heparinase wirken verändernd auf die Gefäßwand ein.

1.4 Thrombozyten und die Pathogenese thromboischämischer kardialer Ereignisse

Die Thrombozyten haben zentrale Bedeutung für die Entstehung thromboischämischer Ereignisse. Sie sind von grundlegender Bedeutung für die Atherogenese, die Thrombogenese, die Mikroembolisation, die Vasokonstriktion und tragen auch wesentlich zur Ausbildung der Entzündungsreaktion bei. (Für dieses Kapitel vgl. Gawaz (24)+(22))

1.4.1 Einfluss der Thrombozyten auf die Atherogenese

Die Atherosklerose ist häufig der Vorläufer einer koronaren Herzerkrankung. Der Atherombildung mit Intimaverdickung liegt eine vermehrte Monozyteneinwanderung in die Gefäßwand zugrunde. Die Monozyten differenzieren zu Makrophagen und phagozytieren ebenfalls vermehrt vorhandene Lipideinlagerungen. Dadurch entstehen Schaumzellen, welche mit eingelagerten glatten Muskelzellen und extrazellulären Fibrillen das Atherom bilden. Der Reiz für die Monozyten, in die Gefäßwand einzuwandern, stammt letztlich auch von den Thrombozyten. Aktivierte Thrombozyten geben Entzündungsmediatoren wie etwa Interleukin (IL) -1 oder „Cluster of Determination“ CD40-Ligand ab. Dadurch werden Endothelzellen aktiviert und geben selbst chemotaktische Substanzen wie zum Beispiel „monocyte chemoattractant protein-1“ ab. Außerdem wird die Expression von „intercellular adhesion molecule“ ICAM-1, einem wichtigen Oberflächenrezeptor für die Monozytenadhäsion, induziert. Die Thrombozyten können die genannten Vorgänge steuern, indem sie den Transkriptionsfaktor Nuklear-Faktor- κ B (NF- κ B) stimulieren. Durch Freisetzung des Wachstumsfaktors „platelet-derived growth factor“ (PDGF) regen sie die Proliferation und Einwanderung glatter Muskelzellen an.

Daub et al. (13) konnten aufzeigen, dass sich CD34-positive Vorläuferzellen unter dem Einfluss von Thrombozyten zu Schaumzellen und Endothelzellen differenzieren. Auch dadurch fördern Thrombozyten die Atherogenese und Atheroprogression.

Bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren haben Thrombozyten eine stärkere basale Aktivierung und eine erhöhte Aggregationsbereitschaft. Dies erklärt

u.a., warum Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Nikotinaabus gehäuft zur Ausbildung einer Atherosklerose sowie akuten atherothrombotischen Komplikationen führen können.

1.4.2 Aggregation und Thrombusbildung

Die Ruptur oder der Einriss einer atheromatösen Plaque kann zur Thrombusbildung und dadurch bedingtem Gefäßverschluss führen. Die Endothelschicht wird unterbrochen und die subendotheliale Matrix regt die Thrombozyten zur Adhäsion und Aggregation an, entsprechend den physiologischen Vorgängen der primären Hämostase. Verschließt der entstehende Thrombus das Gefäßlumen, so kann sich dies als akutes Koronarsyndrom (ACS) manifestieren. Vor allem bei rupturierten Plaques mit hohem Lipidanteil ist die Thrombozytenauflagerung stark ausgeprägt.

Es kann aber auch zur Embolisierung thrombotischer Fragmente kommen. Diese können kleinere Gefäßäste verschließen und eine Ischämie der abhängigen Myokardareale hervorrufen. Unterstützt wird dieser Verschluss durch eine periphere Vasokonstriktion, die von Thrombozyten zum Beispiel über TxA₂ und Serotonin vermittelt wird.

Patienten mit ACS weisen eine erhöhte Thrombozytenaktivierung auf (vgl. Fitzgerald et al. (16)). Dies verdeutlicht den Einfluss der Thrombozyten auf die Pathogenese koronarer Ereignisse. Auch Patienten nach Fibrinolysetherapie zeigen eine verstärkte Aktivierung und Aggregationsbereitschaft von Thrombozyten und eine erhöhte Expression von Fibrinogenrezeptoren. Dies kann das Auftreten von Wiederverschlüssen nach Therapie erklären und beruht zumindest zum Teil auf der Freisetzung von Thrombin während der Fibrinolyse. Ebenso sind aber auch nach PTCA die Fibrinogenrezeptoren der Thrombozyten besonders aktiviert und die Sekretion von Granulainhaltsstoffen ist gesteigert (vgl. Scharf et al. (69)). Besonders nach Stentimplantation ist die Aggregationsbereitschaft erhöht. Der Aktivierungszustand vor der Intervention (vgl. Tschöpe et al. (76)) sowie die GPIIb-IIIa-Rezeptordichte vor dem Eingriff sind mit postinterventionellen Komplikationen wie subakuten Stentthrombosen assoziiert. Dies zeigt wiederum den Einfluss von Thrombozyten auf die Entstehung thrombo-

ischämischer Ereignisse. Ebenso die Degranulation der Thrombozyten nach Stentimplantation, die prognostisch für subakute Stentthrombosen ist.

1.4.3 Thrombozytenvermittelte Entzündungsreaktion

Aktiviert Thrombozyten regen die Entzündungsreaktion durch Ausschüttung von Zytokinen wie IL-8 oder IL-6 an. Während einer Entzündungsreaktion ist die ansonsten unphysiologische Adhäsion von Thrombozyten an gesunde Endothelzellen verstärkt zu beobachten. Aktiviert Endothelzellen unterstützen die Adhäsion zirkulierender Thrombozyten. Der Vorgang der Adhäsion ist vergleichbar mit dem Andocken von Lymphozyten an die Gefäßwand. Die Aktivierung der Endothelzellen kann durch die thrombozytengesteuerte Entzündungsreaktion bedingt sein, unter anderem trägt IL-1 β wesentlich zur endothelialen Aktivierung bei. Entzündungsmediatoren und Thrombin vermitteln die gesteigerte Expression von Vitronektinrezeptoren auf der luminalen Seite der Endothelzellen. Unter anderem über diesen Rezeptor ist die Ausbildung von Fibrinogenbrücken zwischen dem Endothel und dem GPIIb-IIIa-Komplex der Thrombozyten möglich. Auch P-Selektin, GPIb-IX-V und ICAM sind am Adhäsionsvorgang beteiligt. Die Thrombozytenanlagerung ans Endothel kann zu Mikro-zirkulationsstörungen und Perfusionsstörungen führen, was gerade auch bei Mikroembolisationen in kleinen Gefäßen ein Problem darstellt. Außerdem fördert der Kontakt von Thrombozyten und Endothelzellen die Ausbreitung der Entzündung.

Bei der Adhäsion werden die Thrombozyten aktiviert und schütten zahlreiche inflammatorische und mitogene Substanzen aus. Diese verändern auch die immunologischen Eigenschaften der Endothelzellen. IL-1 β stimuliert den Transkriptionsfaktor NF- κ B, wodurch Endothelzellen zur Bildung von Mediatoren angeregt werden, die Entzündungszellen anziehen. Viele weitere Stoffe zur Förderung der Entzündungsreaktion werden von Thrombozyten abgegeben. Thrombozytäres Serotonin regt Monozyten zur Ausschüttung von IL-16 an, das wiederum als chemotaktischer Faktor auf T-Lymphozyten wirkt. β -Thromboglobulin wirkt als Chemokin für neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten, aber auch für glatte Muskelzellen und Fibroblasten. Der

Plättchen aktivierende Faktor fördert die Interaktion zwischen Leukozyten und Endothelzellen und die leukozytäre Diapedese. Auch RANTES, CD40-Ligand und P-Selektin tragen zur thrombozytär vermittelten Immunreaktion bei, um nur einige zu nennen. P-Selektin fördert die Adhäsion von aktivierten Thrombozyten an weiße Blutzellen. Dadurch werden auch die Leukozyten aktiviert. Bei Patienten mit ACS sind vermehrt Thrombozyten-Leukozyten-Aggregate zu beobachten.

1.5 Antithrombozytäre Therapie

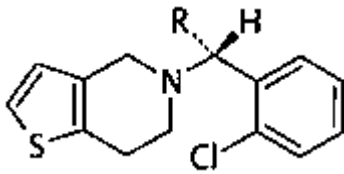
Von der Vielzahl der antithrombozytären Medikamente werden hier nur die Gruppen beschrieben, die in der Therapie der koronaren Herzkrankheit derzeit die größte Bedeutung haben.

1.5.1 Acetylsalizylsäure

Acetylsalizylsäure (ASS) ist ein irreversibler Hemmstoff der Zyklooxygenase. Die Zyklooxygenase katalysiert die Umwandlung von Arachidonsäure in eine Vorstufe der Prostaglandine. In den Thrombozyten wird aus Prostaglandin-Endoperoxiden vorwiegend TxA_2 gebildet. Das Gefäßendothel produziert dagegen das vasodilatierend wirkende Prostaglandin I_2 . Durch ASS wird am N-terminalen Ende der Zyklooxygenase ein Serin acetyliert. Dadurch wird die weitere Reaktionskette unterbrochen. Da die Thrombozyten im Gegensatz zu den kernhaltigen Endothelzellen keine Zyklooxygenase nachbilden können, ist die Wirkung auf die Thrombozyten wesentlich ausgeprägter und nachhaltiger. Die Aggregationshemmung durch ASS hält, entsprechend der Lebenszeit der Thrombozyten, bis zu sieben Tage an. In hoher Dosierung kann ASS auch die Atherogenese beeinflussen, indem es die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B hemmt. (vgl. Gawaz (21))

1.5.2 Thienopyridine

Zu den Thienopyridinen gehören die Wirkstoffe Ticlopidin und Clopidogrel. Abbildung 2 zeigt die Strukturformeln der beiden Moleküle.



Ticlopidin R=H
Clopidogrel R=CO₂CH₃

Abbildung 2: Strukturformeln der Thienopyridine (Gawaz (21))

Die Wirkung der Thienopyridine beruht auf der Hemmung der ADP-vermittelten Plättchenaktivierung. ADP wirkt sowohl autokrin als auch parakrin auf Thrombozyten und fördert ihre Aktivierung, Sekretion und Aggregation. ADP greift an mehreren Rezeptoren auf der Membranoberfläche an. Der wichtigste darunter ist der Rezeptor P2Y₁₂ (vgl. Conley und Delaney (10)).

Die Thienopyridine müssen zunächst in der Leber metabolisiert werden. Cytochrom P450 3A4 und 3A5 wandeln Clopidogrel und Ticlopidin in ihre aktiven Metabolite um. Diese hemmen den P2Y₁₂-ADP-Rezeptor kompetitiv und irreversibel. Dadurch kann ADP nicht mehr zu einer Ablösung der α - und β -Untereinheiten des Rezeptor-gekoppelten G-Proteins führen. Als Folge davon wird die Adenylatzyklase nicht gehemmt und bleibt aktiviert. Ständig vorhandenes cAMP hemmt die Proteinkinase und verhindert dadurch die Phosphorylierung des Vasodilatatorstimulierten Phosphoproteins, welches in phosphoryliertem Zustand den GPIIb-IIIa-Rezeptor aktiviert. Letztlich wirken Clopidogrel und Ticlopidin also über eine Hemmung der ADP-induzierten GPIIb-IIIa-Aktivierung (vgl. Geisler und Gawaz (30)).

Abbildung 3 zeigt den Wirkmechanismus der Thienopyridine.

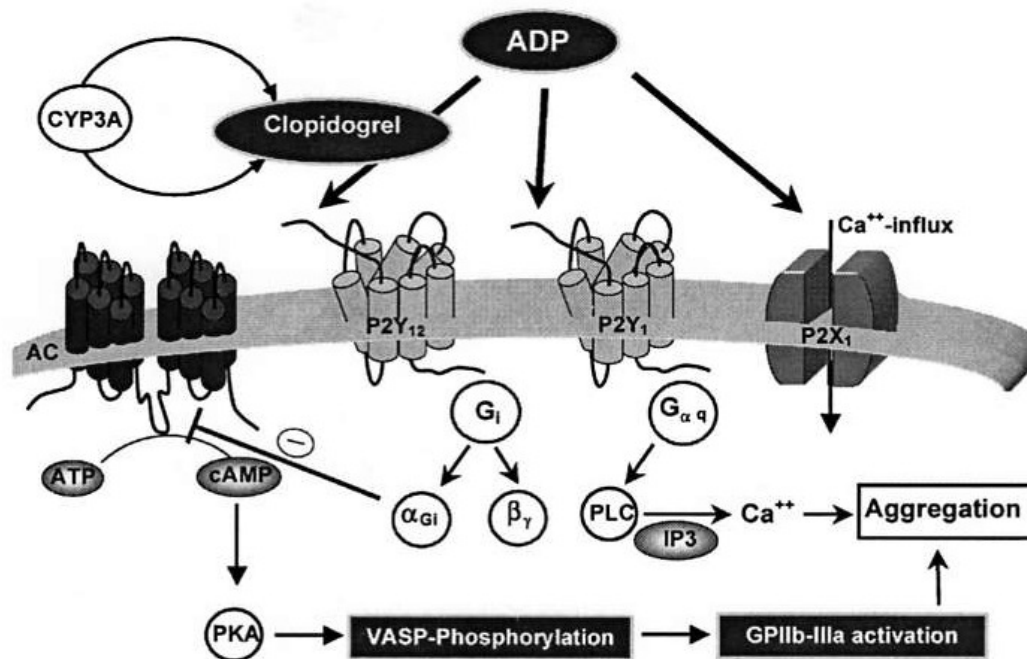


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Clopidogrel. Clopidogrel hemmt kompetitiv und irreversibel den ADP (Adenosin Diphosphat) P2Y₁₂-Rezeptor. Die ADP-induzierte Reaktionskaskade, die schließlich über phosphoryliertes Vasodilatatorstimuliertes Phosphoprotein (VASP) das Glykoprotein (GP) IIb-IIIa aktiviert, wird gehemmt. (Geisler und Gawaz (30))

Abkürzungen: CYP 3A = Cytochrom P450 3A; AC = Adenylatzyklase; ATP = Adenosintriphosphat; cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat; PLC = Phospholipase C; IP3 = Inositoltriphosphat; PKA = Proteinkinase-Aktivierung

Sowohl Clopidogrel als auch Ticlopidin hemmen die ADP-induzierte Adhäsion, Aggregation und Sekretion der Thrombozyten. Sie unterscheiden sich jedoch in ihrer Pharmakokinetik und in ihrem Nebenwirkungsspektrum. Die neuere Substanz Clopidogrel, auf dem Markt erhältlich unter den Namen Plavix® oder Iscover®, erreicht einen schnelleren Wirkungseintritt bei mindestens ebenso guter Wirksamkeit (vgl. Müller et al. (60)). Die häufigsten Nebenwirkungen der Thienopyridine sind Durchfälle, Hautausschläge und Blutungen. Die Häufigkeit der Blutungskomplikationen entspricht in etwa jener unter ASS-Therapie. Unter Ticlopidin, mit Handelsnamen Tiklyd, treten insgesamt häufiger Nebenwirkungen auf als bei Clopidogrel. Von Bedeutung ist, dass unter Ticlopidin-Therapie, wenn auch selten, schwerwiegende Nebenwirkungen wie Neutropenien, Thrombozytopenien und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura auftreten

können (vgl. Gawaz (22)). Diese bedrohlichen Komplikationen wurden unter Clopidogrel-Therapie bisher nicht oder sehr viel seltener beobachtet. Nicht zuletzt deshalb wird heute Clopidogrel zur primären und sekundären Prävention koronarer Ereignisse häufig eingesetzt, während die Anwendung von Ticlopidin stark zurückgegangen ist. Die CLASSICS-Studie zeigte schon 1998 die Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber Ticlopidin (Bertrand et al. (5)). Und Bhatt et al. (6) verzeichnen in einer Metaanalyse der Vergleichsstudien deutlich weniger kardiale Ereignisse nach Stentimplantation, wenn mit Clopidogrel anstatt mit Ticlopidin therapiert wurde. Sie raten deshalb angesichts der geringeren und mildereren Nebenwirkungen von Clopidogrel zum bevorzugten Einsatz dieser Substanz.

1.5.3 GPIIb-IIIa-Antagonisten

Das Prinzip aller GPIIb-IIIa-Antagonisten ist die Blockade des thrombozytären Fibrinogenrezeptors. Durch monoklonale Antikörper gegen den GPIIb-IIIa-Rezeptor kann die Thrombozytenaggregation spezifisch gehemmt werden. Die GPIIb-IIIa-Rezeptoren sind wichtig für die Adhäsion und die Interaktion zwischen Thrombozyten untereinander sowie mit anderen Blutzellen. Die Blockade dieses Rezeptors ist eine wirksame Strategie, unabhängig davon auf welche Weise der Fibrinogenrezeptor aktiviert wurde.

Es existieren verschiedene Wirkstoffe aus der Gruppe der GPIIb-IIIa-Antagonisten. Darunter Abciximab, Eptifibatide, Aggrastat, Tirofiban und Lamifiban. Sie alle haben die wünschenswerte Eigenschaft, dass ihre Wirkung bereits innerhalb von Minuten nach Therapiebeginn einsetzt.

Unter Abciximabtherapie wird die ADP-induzierte Aggregation fast vollständig gehemmt. Die TRAP-induzierte (thrombin receptor activating peptide) Aggregation wird jedoch nur um ungefähr 60 % reduziert. Dies lässt sich durch die vermehrte Freisetzung von intrazellulär gespeicherten GPIIb-IIIa-Rezeptoren erklären, die speziell bei Aktivierung durch Thrombin auftritt. Dieses Phänomen erlangt besondere Bedeutung bei erhöhter Thrombinaktivierung, wie sie zum Beispiel bei Fibrinolysetherapie der Fall ist.

GP1Ib-IIIa-Antagonisten hemmen auch die Mikropartikelbildung an der Thrombozytenoberfläche und die Thrombinbildung. Dies bedingt die antikoagulatorische Wirkung, die die GP1Ib-IIIa-Antagonisten zusätzlich zu ihrer antiaggregatorischen Wirkung aufweisen.

Die Fibrinogenrezeptorantikörper können im Gegensatz zu Fibrinogen an den ruhenden Fibrinogenrezeptor binden. Dies kann allerdings genau wie die Fibrinogenbindung den Funktionszustand von Rezeptor und Thrombozyt verändern. Folge davon können eventuell prokoagulatorische Effekte oder Thrombozytopenien sein.

Abciximab ist im Gegensatz zu den anderen Antagonisten nicht ganz spezifisch für den GP1Ib-IIIa-Rezeptor. Es kann z.B. auch an den Vitronektinrezeptor binden, der außer auf Thrombozyten auch auf Endothelzellen und glatten Muskelzellen vorkommt. Dies bedingt die zusätzliche antiproliferative und antiinflammatorische Wirkung von Abciximab, was als Vorteil dieses Präparates anzusehen ist. (Für diesen Abschnitt vgl. Gawaz (23).)

Die Wirksamkeit dieser Substanzgruppe wurde durch verschiedene Studien belegt, zum Beispiel von Neumann et al. (61). Dabei hat sich nach Topol et al. (75) Abciximab gegenüber Tirofiban als vorteilhaft erwiesen.

Die Herausforderung an eine effektive antithrombozytäre Therapie ist es nun, die einzelnen Substanzen für die Patienten so zu wählen und zu kombinieren, wie sie individuell am besten wirken und sich ergänzen.

1.6 Variabilität im Ansprechen auf Clopidogrel und mögliche Ursachen

Das Ansprechen auf die Therapie mit Clopidogrel weist interindividuell eine große Variationsbreite auf. Zum Beispiel haben Serebruany et al. (70), Geisler et al. (30) und Gurbel et al. (39) dieses Phänomen in ihren Studien untersucht und gezeigt, dass ein Teil der Patienten mit Clopidogrel nicht ausreichend gut therapiert ist. Geisler et al. haben festgestellt, dass unter Patienten mit ACS (32) sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus (29) die Frequenz der Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel höher ist als im Gesamtkollektiv.

Weiter haben nun wiederum viele Studien gezeigt, dass schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel mit einer schlechteren Prognose nach Stentimplantation assoziiert ist (vgl. Gurbel et al. (38), Geisler et al. (33), Hochholzer et al. (41) und Cuisset et al. (12)).

Die Unterschiede im Ansprechen auf Clopidogrel können verschiedene Ursachen haben. Es werden Medikamentenwechselwirkungen vermutet, wobei vor allem Medikamente im Gespräch sind, die ebenfalls von Cytochrom P 450 3A4 metabolisiert werden. Unter diesen werden derzeit besonders HMG-CoA- (3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A) Synthase-Inhibitoren, also Statine, auf Wechselwirkungen mit Clopidogrel untersucht (vgl. Lau et al. (52) und Müller et al. (59)). Die Wechselwirkungen kommen speziell bei hohen Statindosen und geringer Clopidogreldosierung zum Tragen (vgl. Hochholzer et al. (42)).

Eine weitere Ursache für die unterschiedliche Ausprägung der Clopidogrelwirkung könnten genetische Polymorphismen sein. Es wurden genetische Abweichungen in den Genen für das Cytochrom P450 3A5 und für den ADP-Rezeptor P2Y₁₂ gefunden. Und es wurde ein Zusammenhang der genetischen Varianten mit geringem Ansprechen auf Clopidogrel festgestellt (vgl. Lau et al. (51) und Fontana et al. (17)). Suh et al. (73) und Ziegler et al. (89) konnten sogar einen Zusammenhang mit klinischen Ereignissen zeigen. Geisler et al. (34) haben gezeigt, dass der Genotyp Cytochrom P450 2C19*2 mit einem geringeren Ansprechen auf Clopidogrel einhergeht.

Die bei manchen Patienten unzureichende Aggregationshemmung durch Clopidogrel könnte aber zum Teil auch auf andere Mechanismen der Thrombozyte-

naktivierung zurückzuführen sein. Wenn andere Rezeptoren als der P2Y₁₂-Rezeptor verstärkt die Aktivierung und Aggregationsbereitschaft vermitteln, kann Clopidogrel allein nicht ausreichend dagegen einwirken (vgl. Cuisset et al. (12)).

Schließlich ist noch zu beachten, dass zum einen die Clopidogrelwirkung zeit- und dosisabhängig ist, wie Müller et al. (60) dargestellt haben. Und zum anderen dass die enterale Absorption dosisabhängig zunimmt, bis zu einer Maximaldosis von 600mg (vgl. von Beckerath et al. (4)). In der Albion Studie wurde sogar ein zusätzlicher thrombozytenhemmender Effekt bis zu einer Dosis von 900mg beobachtet (Montalescot et al. (58)).

1.7 Fragestellung

Das Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie zeigt eine hohe Variabilität und bisherige Daten zeigen, dass die klinische Prognose maßgeblich durch den Grad der residuellen Thrombozytenaggregation unter einer dualen antithrombozytären Therapie beeinflusst wird. Einer ausreichenden Thrombozytenhemmung kommt bei bestimmten Hochrisikogruppen wie Patienten mit akuten Koronarsyndromen eine gesteigerte Bedeutung zu. Daher muss unbedingt versucht werden, die Therapiestrategien für diese Patientengruppe zu optimieren, um thromboischämische Komplikationen zu minimieren.

Es ist wenig bekannt, inwieweit der Grad der residuellen Thrombozytenaggregation die Inzidenz atherothrombotischer Komplikationen bei Patienten, die eine Stentimplantation in den Hauptstamm erhalten, beeinflusst.

Deshalb soll in dieser Arbeit und in der zugrunde liegenden retrospektiven Beobachtungsstudie der klinische Verlauf von konsekutiven Patienten nach Hauptstammstenting und ein etwaiger Zusammenhang mit dem individuellen Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie analysiert werden.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienpopulation und Studiendesign

Bei 30 Patienten mit Hauptstammstenose wurde im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenstudie an der Universitätsklinik Tübingen eine PCI durchgeführt. Die Eingriffe fanden im Zeitraum von Oktober 2004 bis Oktober 2006 statt. Alle 30 Patienten eigneten sich nicht für die Anlage eines ACVB. Bei 16 Patienten lag ein lebensbedrohlicher Zustand vor, aufgrund eines kardiogenen Schocks (sieben Patienten) oder eines ACS (neun Patienten). Der kritische hämodynamische Zustand dieser Patienten sprach gegen eine Notfalloperation. Dies wurde nach Beratung mit den Herzchirurgen beschlossen. Die 14 weiteren Patienten erhielten geplante Hauptstammstents in stabilem hämodynamischen Zustand. Bei ihnen bestand ein hohes perioperatives Risiko aufgrund von Komorbiditäten oder schwierigen anatomischen Verhältnissen. Von allen Patienten lagen schriftliche Einverständniserklärungen vor. Gegebenenfalls unterschrieb ein naher Verwandter oder der gesetzliche Vormund.

Den Nachverfolgungsdaten liegen Arztbriefe oder persönliche Patientenbefragungen zugrunde.

Der klinische Verlauf aller Patienten wurde weiter beobachtet. Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel zehn \pm sieben Monate. Die Patienten stellten sich entweder in der Ambulanz vor oder wurden telefonisch über ihren Gesundheitszustand befragt. Todesursachen wurden aus Krankenhausbriefen, Autopsieberichten und Arztbriefen der jeweiligen Hausärzte übernommen. Der Schwerpunkt bei der Verlaufsbeobachtung lag auf der Erhebung von schwerwiegenden ungünstigen Ereignissen des Herz-Kreislauf-Systems. Dazu zählten Herztod, akuter MI, Schlaganfall, frühe Stentthrombose und die Notwendigkeit der Revaskularisierung der Ziel-Läsion aufgrund von In-stent-Restenosen. Eine frühe Stentthrombose tritt definitionsgemäß innerhalb des ersten Monats nach Stentimplantation auf und kann nur durch Angiographie oder Autopsie definitiv gesichert werden (vgl. Windecker et al. (81)). Eine erforderliche Revaskularisierung wurde mittels ACVB oder erneuter PCI durchgeführt. Eine In-stent-

Restenose wurde definiert als über 70%ige Restenose und entspricht den Ergebnissen der Kontroll-Angiographie. Zu den kardiovaskulären Todesursachen gehörten plötzlicher ungeklärter Tod, Tod durch akuten MI oder akute Herzinsuffizienz.

2.2 Eingriff und medikamentöse Therapie

Die Patienten erhielten 500 mg ASS intravenös und 600 mg Clopidogrel per os vor der Koronarangiographie. Ein Teil der Patienten war bereits mit einer chronischen Erhaltungsdosis vorbehandelt und erhielt als Aufsättigungsdosis 300 mg Clopidogrel. Patienten im kardiogenen Schock erhielten die Initialdosis im Herzkatheterlabor. Den Glykoprotein-IIb-IIIa-Antagonist Abciximab setzte der Operateur zusätzlich ein, wenn die Notwendigkeit nach seinem Ermessen gegeben war. Insgesamt drei Patienten erhielten Abciximab als intrakoronaren Bolus von 18 mg, gefolgt von einer intravenösen Infusion über 24 Stunden. Als Erhaltungsdosis nach dem Eingriff wurde allen Patienten für einen Monat 150 mg/d Clopidogrel gegeben, anschließend für mindestens elf Monate 75 mg/d. Zusätzlich erhielten alle Patienten dauerhaft 100 mg ASS täglich.

Die Stenosen der Koronararterien wurden im Mittelpunkt vieler Projektionen dargestellt. Dabei wurden die Überlappung von Seitenarmen und die Darstellung wichtiger Koronararterien im Längs- oder Schrägschnitt so gut es ging vermieden, um Unachtsamkeiten und die Bildung schwerer Stenosen an verletzten Stellen zu verhindern. Die Schwere einer Stenose wurde als prozentuale Reduktion des inneren Gefäßdurchmessers angegeben. Dazu wurde der Ausgangswert aus den Innendurchmessern der Gefäßabschnitte kurz vor und hinter der Stenose abgeschätzt. Eine Reduktion des luminalen Gefäßdurchmessers um 75 % und mehr wurde als signifikant gewertet. Zwei erfahrene Kardiologen führten die Auswertung der Angiogramme durch. Sie kannten die Krankengeschichte der Patienten.

Bei einer PCI zur Behandlung einer Hauptstammstenose wurde meist vor der Stentimplantation zunächst prädilatiert. Bei 16 Patienten wurden BMS eingesetzt, die anderen 14 Patienten erhielten DES. Die meisten Läsionen am Os-

tium oder am Schaft ohne Beteiligung der Bifurkation wurden mit einem einzelnen Stent versorgt. Bei Mitbeteiligung der Bifurkation bei Schädigungen der distalen linken Herzkranzarterie wurde nach Ermessen des Operateurs häufig eines der folgenden Verfahren gewählt: „crossover stenting“ mit einem einzigen Stent direkt durch die am Ostium gelegenen Läsionen der LAD oder des LCX, „T stenting“, „kissing stenting“ oder „stent crushing“. Zur hämodynamischen Unterstützung wurde bei zwei Patienten eine intraaortale Ballonpumpe eingesetzt.

2.3 Gewinnung und Verarbeitung der Blutproben

Die Blutentnahme für die aggregometrische Thrombozytenfunktionsprüfung erfolgte mindestens sechs Stunden nach der Initialdosis von 600 mg Clopidogrel. Dieses Vorgehen sollte gewährleisten, dass die maximale antithrombozytäre Wirkung erreicht war. Müller et al. (60) zeigten eine maximale Wirksamkeit bei einer Aufsättigungsdosis von 600 mg nach vier Stunden. Hochholzer et al. (42) geben bei derselben Clopidogreldosis sogar zwei Stunden als ausreichend an. Bei Patienten, die den Glykoprotein-IIb-IIIa-Antagonisten Abciximab erhalten hatten, wurde die Blutentnahme fünf Tage nach Absetzen des Fibrinogenrezeptorantagonisten durchgeführt. Dies war nötig, um den Einfluss von Clopidogrel auf die Thrombozytenfunktion beurteilen zu können.

Die Blutproben wurden in 10 ml 3,8 %-Citratröhrchen (Aktiengesellschaft u. Co. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) entnommen. Daraus wurde durch zehnmütiges Zentrifugieren (1000 Umdrehungen pro Minute bei Raumtemperatur) das plättchenreiche Plasma gewonnen. Ein Teil dieses plättchenreichen Plasmas wurde vorsichtig abpipettiert (Eppendorf-Pipetten, Firma Eppendorf, Hamburg, Deutschland) und in ein 5 ml Kunststoffgefäß (Falcon, Becton Dickinson u. Co., Bedford, USA) gegeben. Anschließend wurde der Plasmaüberstand erneut zehn Minuten zentrifugiert (3500 Umdrehungen pro Minute bei Raumtemperatur), um plättchenarmes Plasma zu erhalten. Inzwischen wurde am Hämatologie-System SE-9000 (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland) die Thrombozytenkonzentration des plättchenreichen Plasmas bestimmt. So konnte bei Thrombozytenkonzentrationen $>2 \times 10^5/\mu\text{l}$ eine Kon-

zentrationsangleichung des plättchenreichen Plasmas mit plättchenarmem Plasma desselben Patienten auf eine Konzentration von $2 \times 10^5/\mu\text{l}$ erfolgen.

2.4 Aggregometrie

2.4.1 Grundlagen des Verfahrens

Die Thrombozytenfunktionsdiagnostik erfolgte durch die Bestimmung der Plättchenaggregation. Die aggregometrische Messung wurde entsprechend dem turbodimetrischen Verfahren nach Born durchgeführt. Das Prinzip dieser Messmethode beruht auf der Veränderung der optischen Dichte des Probemediums während des Aggregationsvorgangs. Mit zunehmender Plättchenaggregation wird die Teilchenzahl im plättchenreichen Probeplasma geringer und die Lichttransmission nimmt demzufolge zu. Als Vergleichswert dient plättchenarmes Patientenplasma, dessen Lichttransmission als Maximalwert gleich 100 % gesetzt wird. Um eine Thrombozytenaggregation zu ermöglichen und anzuregen, muss das Citratplasma konstant gerührt und ein Plättchenagonist zugesetzt werden. Die Lichttransmission des plättchenreichen Plasmas vor Zugabe des Agonisten stellt die Nulllinie dar. Die entsprechende Änderung der Lichttransmission als Reaktion auf die Aggregationstätigkeit wird photometrisch festgehalten und als Kurvenverlauf notiert. Aus dem Erscheinungsbild der Aggregationskurve lassen sich folglich Rückschlüsse auf die Reaktions- und Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten ableiten. Als Plättchenagonisten können verschiedene Substrate zugegeben werden. In unserem Fall wurden alle Untersuchungen mit $20 \mu\text{mol/l}$ ADP vorgenommen. ADP induziert verschiedene Stadien der Thrombozytenaggregation. Zuerst unterliegen die Blutplättchen einer Formveränderung („shape change“). Hierbei nimmt die Lichttransmission ab, was zu einer negativen Aggregationskurve führt. Es schließt sich die reversible Aggregation der Thrombozyten über Fibrinogenbrücken an. Dieser Vorgang geht mit einer verstärkten Lichttransmission einher und ist durch einen Anstieg der Aggregationskurve gekennzeichnet. Dieser Anstieg kann nach einer kurzen Plateauphase einen biphasischen Verlauf nehmen, wenn die Thrombozyten in die sekundäre, irreversible Aggregationsphase eingehen. Dies

ist durch die Freisetzung der thrombozyteneigenen gespeicherten Faktoren bedingt. Der primäre Anstieg kann stattdessen auch wieder abfallen, es wird dann von Deaggregation gesprochen. Maßeinheiten der Aggregation sind die Amplitude der Aggregationskurve, also die maximale Zunahme der Lichttransmission in %, sowie der Aggregationswert fünf Minuten nach Zugabe des Agonisten. Eine weitere Maßzahl stellt die Aggregationsrate dar, das ist die Zunahme der Lichttransmission pro Zeiteinheit. Sie entspricht der Steigung der Aggregationskurve. (Zu diesem Abschnitt vgl. Gawaz (20).)

2.4.2 Durchführung

Die Messung der verbliebenen Plättchenaktivität nach antithrombozytärer Therapie der Patienten erfolgte mit dem optischen Aggregometer Modell 490 der Firma CHRONO-LOG CORPORATION (Havertown, USA). Das Gerät verfügte über eine entsprechende Aggro-Link Software zur Verarbeitung und Berechnung der Messwerte.

Das Aggregometer wurde vorgewärmt, sodass die Blutproben während der Messung auf Körpertemperatur gehalten werden konnten. In eine Glasküvette (CHRONO-LOG CORPORATION, Havertown, PA, USA) wurden 490 µl plättchenreiches Plasma pipettiert und ein Rührer (CHRONO-LOG CORPORATION, Havertown, PA, USA) dazugegeben. Eine zweite Küvette wurde als Referenzküvette mit 500 µl plättchenarmem Plasma befüllt. Beide Küvetten wurden anschließend in den Strahlengang des Aggregometers eingebracht. Das Röhren wurde bei konstanter Frequenz durchgeführt. Nach zwei Minuten erfolgte die Zugabe von 10 µl ADP der Konzentration 20 µmol/l (CHRONO-LOG CORPORATION, Havertown, PA, USA). Die Aggregationstätigkeit wurde über fünf Minuten beobachtet und aufgezeichnet, anschließend ausgewertet.

Ein Beispiel für eine Aggregationskurve zeigt Abbildung 4.

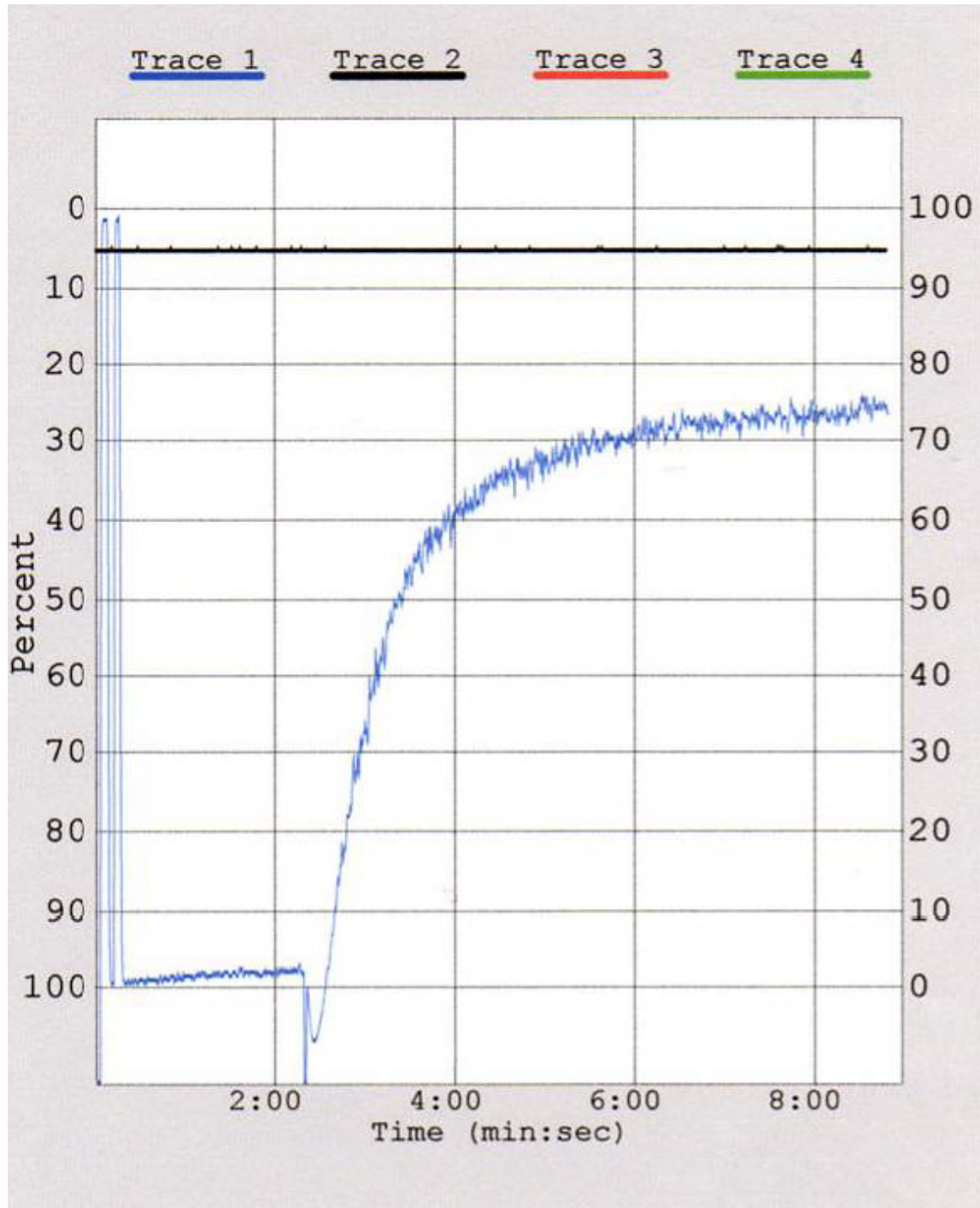


Abbildung 4: Beispiel einer Aggregationskurve eines gesunden Probanden ohne antithrombozytäre Therapie. Die Aggregationswerte induziert durch 20 $\mu\text{mol/l}$ Adenosindiphosphat betragen maximal sowie nach fünf Minuten 72 %.

2.5 Bewertung der Aggregometrieergebnisse

Die verbleibende Thrombozytenaggregation nach antithrombozytärer Therapie mit Clopidogrel und Aspirin wurde an unserer Klinik konsekutiv bei einer großen Anzahl von Patienten gemessen. Anhand dieser Ergebnisse konnten Grenzwerte definiert werden für die normale und die gesteigerte residuelle Thrombozytenaggregation nach Therapie. Die durch 20 $\mu\text{mol/l}$ ADP induzierte Aggregation wurde unterhalb des Medians als normal, darüber als gesteigert eingestuft. Bei unseren Untersuchungen ergaben sich dabei 35 % als Grenzwert:

- < 35 % Aggregation → normale Reaktion
- \geq 35 % Aggregation → gesteigerte Aggregationstätigkeit.

Dabei wurden die Aggregationswerte fünf Minuten nach Zugabe des agonistischen Agens zugrunde gelegt. Sowohl an unserer als auch an anderen Kliniken konnte gezeigt werden, dass eine einzige Bestimmung der Thrombozytenaggregation nach der Therapie die Möglichkeit bietet, Patienten zu erkennen, die von periinterventionellen Ereignissen bedroht sind. Die meisten kardiovaskulären Ereignisse im Zusammenhang mit kardiologischen Eingriffen wurden in Patientengruppen beobachtet, deren verbleibende Thrombozytenaggregation nach Therapie in den oberen beiden Quartilen der Kohorte angesiedelt war (vgl. unter anderem Hochholzer et al. (41)).

2.6 Statistische Auswertung

Alle erwähnten Wahrscheinlichkeitswerte sind zweiseitig. Statistische Signifikanz liegt ab einem Wert von $p < 0,05$ vor. Die statistischen Auswertungen wurden mit SPSS Software der Version 13 für Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Gruppenunterschiede wurden mittels Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen und mittels T-Test für normalverteilte kontinuierliche Variablen und Wilcoxon-Mann-Whitney Zweistichproben Rank-Summen-Test für nicht-normal verteilte kontinuierliche Variablen getestet.

Die Klassifizierung der Krankheitsereignisse führte eine Person durch, für die die Ergebnisse der Thrombozytenfunktionsbestimmung verblindet waren. Der Zusammenhang von geringem Ansprechen auf Clopidogrel und vorbestimmten Endpunkten wie Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache, nichttödlicher MI oder ischämischer Schlaganfall wurde über eine mittlere Zeitspanne von zehn \pm sieben Monaten ausgewertet.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve wurde genutzt, um das ereignisfreie Überleben und das Überleben von kardiovaskulären Todesursachen abzuschätzen. Die Signifikanz für den Gruppenunterschied bezüglich des Überlebens wurde mit dem Log-Rank Test ausgedrückt.

3. Ergebnisse

3.1 Ansprechen auf Clopidogrel

Trotz der antithrombozytären Therapie mit Aspirin und Clopidogrel wiesen 16 der 30 untersuchten Patienten eine erhöhte Thrombozytenaggregation auf. Diese Gruppe der „Clopidogrel-Low-Responder“ zeigte fünf Minuten nach Zugabe des Plättchenagonisten ADP im Mittel Aggregationswerte von $51 \pm 9,6$ % (Mittelwert \pm Standardabweichung). Indessen lagen die Aggregationswerte der 14 „Clopidogrel-Responder“ nach fünf Minuten im Mittel bei $12,8 \pm 9,9$ %.

3.2 Patienteneigenschaften

Wenn die Patienten, die gut auf Clopidogrel ansprachen, hinsichtlich ihrer demographischen und medizinischen Eigenschaften verglichen werden mit den Patienten, die ein geringes Ansprechen auf Clopidogrel vorwiesen, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Beide Patientengruppen zeigten statistisch dieselben kardiovaskulären Risikofaktoren und sie wurden gleich behandelt, was den Eingriff angeht. Auch die Krankheitsbilder und klinischen Allgemeinzustände der Patienten waren vergleichbar.

Tabelle 1 zeigt Charakteristika und interventionelle Daten der Patienten in Abhängigkeit von ihrem Ansprechen auf Clopidogrel.

Tabelle 1: klinische Charakteristika der Patientengruppe in Abhängigkeit von ihrem Ansprechen auf Clopidogrel

*Mittelwert ± Standardabweichung

Abkürzungen: ACVB = aortokoronarer Venenbypass; IABP = intraaortale Ballonpumpe; KHK = koronare Herzkrankheit; MI = Myokardinfarkt;

	gesamt	Ansprechen auf Clopidogrel		p-Wert
		adäquat	gering	
Angaben wenn nicht anders gekennzeichnet in Anzahl Patienten (Anteil in %)	30 (100)	14 (46,7)	16 (53,3)	
Alter (Jahre) *	66.8±11.0	67.3±13.8	66.4±8.6	ns
Männer	24 (80.0)	10 (71.4)	14 (87.5)	ns
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) *	46.4±12.9	52.2±10.9	41.3±14.6	ns
Thrombozytenaggregation (%) *	33.2±9.7	12.8±9.9	51.0±9.6	ns
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Bluthochdruck	27 (90.0)	11 (78.6)	16 (100.0)	ns
Diabetes	10 (33.3)	5 (35.7)	5 (31.3)	ns
Hyperlipidämie	22 (73.3)	12 (85.7)	11 (68.8)	ns
Familienanamnese mit KHK	15 (50.0)	8 (57.1)	7 (43.8)	0.04
Tabakabusus	4 (13.3)	2 (14.3)	2 (12.5)	ns
Krankengeschichte				
1-Gefäß-Erkrankung	1 (3.3)	1 (7.1)	0	ns
2-Gefäß-Erkrankung	6 (20.0)	3 (21.4)	3 (18.6)	ns
3-Gefäß-Erkrankung	23 (76.7)	10(71.4)	13 (81.3)	ns
vorausgegangener MI	9 (30.0)	2 (14.3)	7 (43.8)	ns
vorausgegangener ACVB	14 (46.7)	5 (35.7)	9 (56.3)	ns
Krankheitsbild bei Aufnahme				
Stabile Angina Pectoris	14 (46.7)	6 (42.9)	12 (75.0)	ns
Akutes Koronarsyndrom	16 (53.3)	5 (35.7)	4 (25.0)	ns
Kardiogener Schock	7 (23.3)	3 (21.4)	4 (25.0)	ns
Geschützter Hauptstamm	14 (46.7)	5 (35.7)	9 (56.3)	ns
Ungeschützter Hauptstamm	16 (53.3)	9 (64.3)	7 (43.8)	ns
Bare metal Stent	17 (56.7)	9 (64,3)	8 (50)	ns
Drug eluting Stent	13 (43.3)	5 (35,7)	8 (50)	ns
Cypher – Sirolimus	2 (6.6)	1 (7.1)	1 (6.3)	ns
Endeavor – ABT-578	4 (13.3)	1 (7.1)	3 (18.8)	ns

Taxus – Paclitaxel	7 (23.3)	3 (21.4)	4 (25.0)	ns
Interventionelle Daten				
Läsions-Länge (mm) *	6.71±3.79	6.76±4.49	6.66±3.18	0,067
Stent-Länge * (mm) *	14.36±4.4	14.4±4.9	14.3±4.1	ns
Anzahl Stents in Hauptstamm*	1.1±0.3	1.1±0.3	1.1±0.3	ns
Bifurkations-Stenose	18 (60)	9 (64.3)	9 (56.3)	ns
Thrombus-enhaltende Läsion	2 (6.7)	1 (7.1)	1 (6.3)	ns
Angiographische Daten nach Intervention				
Minimaler Lumendiameter (mm) *	2.54±0.6	2.47±0.57	2.6±0.64	ns
TIMI-Fluss (Grad) *	2.8±0.31	2.75±0.38	2.86±0.23	0,044
Glycoprotein IIb-IIIa Antagonist	3 (10.0)	2 (14.3)	1 (6.3)	ns
Hämodynamische Unterstützung mit IABP	2 (6.7)	1 (7.1)	1 (6.3)	ns

3.3 Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse

Schwerwiegende ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse waren bei neun der 30 Patienten zu verzeichnen:

- Vier Patienten (13,3 %) starben. (Einer am Tag der Intervention, je einer 14 Tage, ein Monat und sechs Monate nach der Intervention.)
- Ein Patient (3,3 %) erlitt einen nichttödlichen Myokardinfarkt.
- Vier Patienten (13,3 %) bekamen eine Instent-Restenose.

In Tabelle 2 wird das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in einem Zeitraum von sechs Monaten nach der Intervention in Abhängigkeit vom Ansprechen auf Clopidogrel dargestellt.

Tabelle 2: Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse

	gesamt	Ansprechen auf Clopidogrel	
		adäquat	gering
Angaben in Anzahl Patienten (Anteil in %)	30 (100)	14 (46,7)	16 (53,3)
Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache	4 (13.3)	1 (7.1)	3 (18.8)
Myokardinfarkt	1 (3.3)	0	1 (6.2)
Instent-Restenose	4 (13.3)	0	4 (25.0)
Schlaganfall	0	0	0
Stentthrombose	0	0	0

3.4 Assoziation von residueller Thrombozytenaktivität und Prognose

Bei Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel definiert durch erhöhte Thrombozytenaggregation trotz plättchenhemmender Therapie, traten häufiger unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse auf als bei Patienten, deren Thrombozytenaggregation im gewünschten Ausmaß gehemmt werden konnte. Von den neun Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen gehörten acht zur Gruppe der Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel. Auch unter den vier Todesfällen waren drei Patienten mit erhöhter Thrombozytenaggregation nach Therapie. Das heißt, es waren zu 88,9 % Patienten mit geringem Ansprechen auf Clopidogrel, die an postinterventionellen Ereignissen litten sowie 75 % Patienten mit hoher Thrombozytenaggregation nach Therapie in der Gruppe der verstorbenen Patienten, gegenüber 28 % Patienten mit geringem Therapieansprechen unter den Patienten, die nach dem Eingriff ereignisfrei blieben. Dies weist darauf hin, dass der Grad der Thrombozytenaggregationshemmung in deutlichem Zusammenhang steht mit der Inzidenz unerwünschter Ereignisse, inklusive Todesfälle. Die residuelle Thrombozytenaktivität ist assoziiert mit dem postinterventionellen Komplikationsrisiko.

Abbildung 5 zeigt die verschiedenen Therapiestrategien und unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse unter Berücksichtigung der Patienten, die eine hohe residuelle Thrombozytenaggregation aufwiesen. Dabei wird deutlich, dass in unserem Patientenkreis Patienten mit und ohne kardiogenen Schock, sowie mit geschütztem und ungeschütztem Hauptstamm unter unerwünschten Ereignissen litten, wenn auch mit etwas unterschiedlicher Häufigkeit. Patienten mit adäquatem Ansprechen auf Clopidogrel erlitten dagegen erheblich seltener postinterventionelle Komplikationen als Patienten mit hoher residueller Thrombozytenaggregation.

Abbildung 6 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurve für ereignisfreies Überleben, abhängig von der residuellen Thrombozytenaggregation.

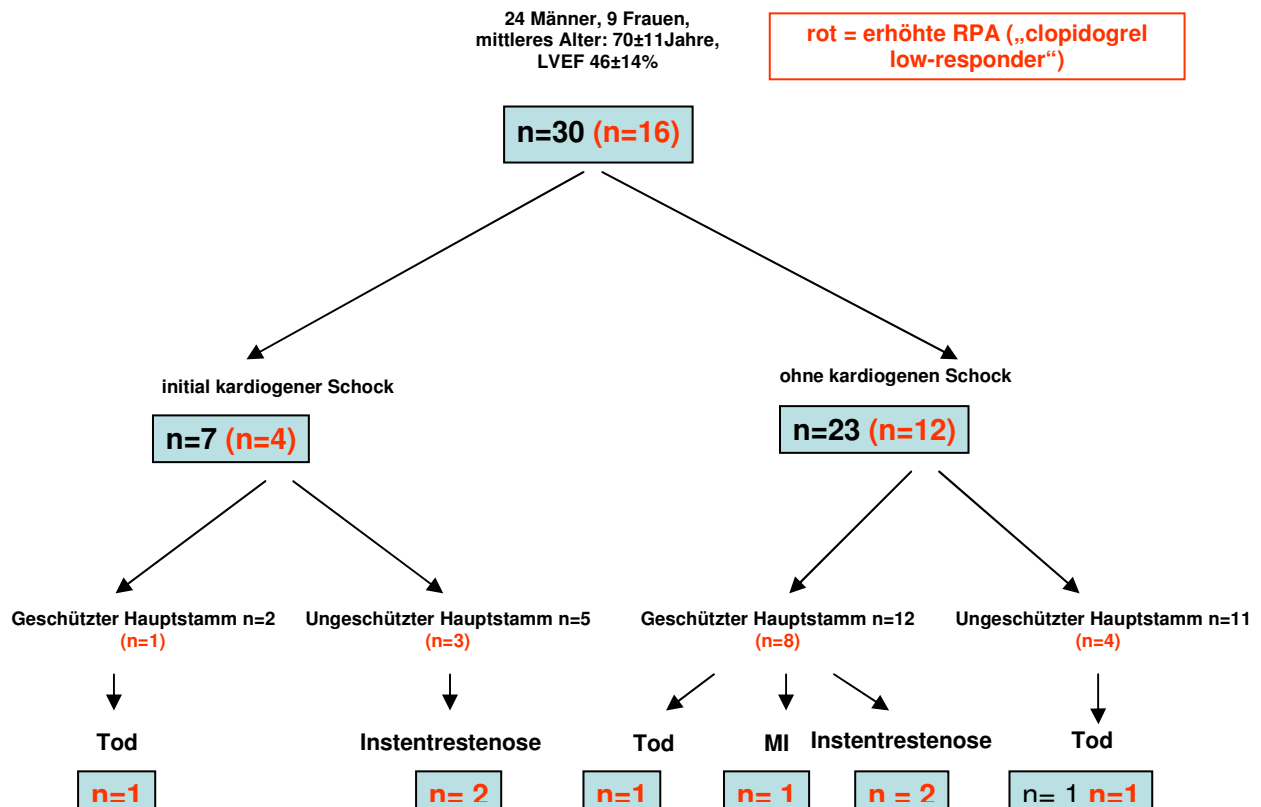
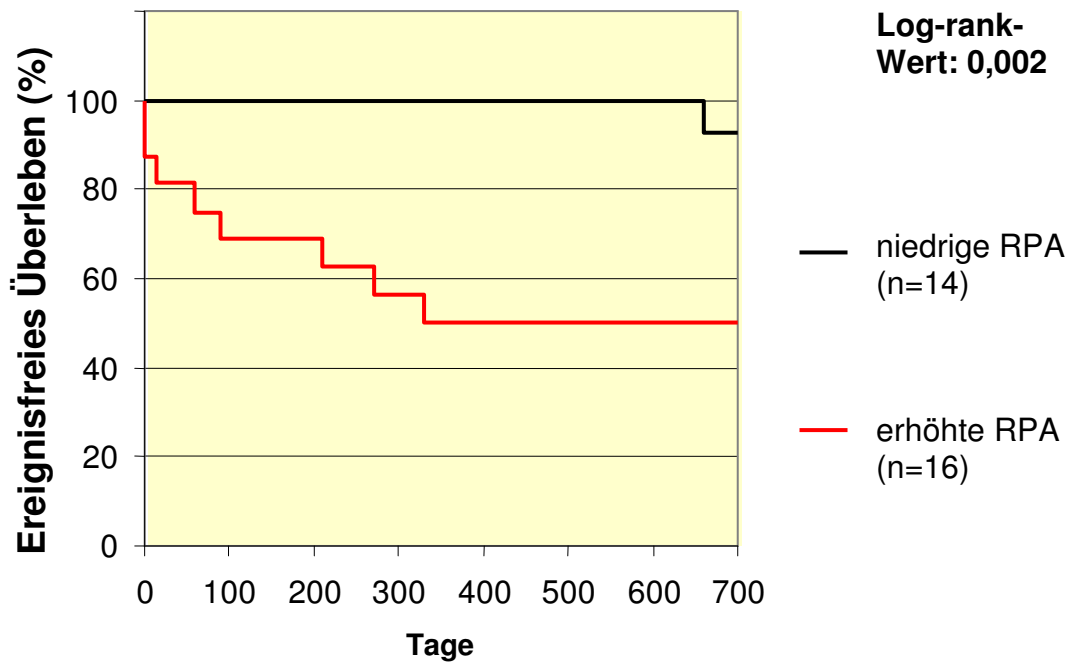


Abbildung 5: Behandlungsstrategien für Patienten mit Hauptstammstenose und Auftreten schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse entsprechend dem Grad der residuellen Plättchenaktivität.

Abkürzungen: LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion;
MI = Myokardinfarkt;
RPA = residuelle Plättchenaktivität;



Residuelle Plättchenaggregation	Ereignisfreies Überleben						
Niedrig	14	14	14	14	14	14	13
Erhöht	16	11	10	9	8	8	8

Abbildung 6: Kaplan-Meier ereignisfreie Überlebensrate entsprechend dem Grad der residuellen Plättchenaggregation (RPA).

Mittlere Beobachtungsdauer 10 ± 7 Monate.

4. Diskussion

4.1 Bedeutung einer adäquaten antithrombozytären Therapie

Die Ergebnisse der vorliegenden Beobachtungen zeigen eine auffällige Verknüpfung des Erfolges der Thrombozytenaggregationshemmung mit der postinterventionellen Prognose der Patienten.

Die Erkenntnis der Prognoseverbesserung nach PCI durch antithrombozytäre Therapie ist lang etabliert. Die bessere Wirksamkeit der dualen antithrombozytären Therapie mit ASS und zusätzlich Clopidogrel bei Patienten mit ACS wird durch die CREDO Studie (72) und die PCI-CURE Studie (57) ausreichend belegt. Auch Bhatt et al. (6) und Yusuf et al. (88) zeigen den zusätzlichen Nutzen von Clopidogrel zur Verhinderung der Entstehung einer Stentthrombose. Dennoch treten trotz intensiver thrombozytenaggregationshemmender Medikation in 8,5 % bis 8,8 % der Fälle erneut ischämische Ereignisse auf, wie die CREDO- und PCI-CURE Studie aufzeigen (72), (57). Akute oder subakute Stentthrombosen sind bei 1-2 % der behandelten Patienten zu beobachten (vgl. Beckerath et al. (3)). Dies ist nicht zuletzt auf individuell unterschiedliches Ansprechen auf antithrombozytäre Substanzen zurückzuführen. Ein Phänomen, welches Quick (67) schon 1966 erwähnte. Geringes Ansprechen auf Clopidogrel wurde in letzter Zeit mehrfach beschrieben und untersucht. Sereburany et al. (70) zeigen, dass das Ansprechen auf Clopidogrel einer starken Variabilität unterliegt und eine normale glockenförmige Verteilungskurve darstellt. Geisler und Gawaz (30) weisen in ihren Untersuchungen nach, dass geringes Ansprechen auf Clopidogrel postinterventionell mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergeht. Ebenso stellen auch Hochholzer et al. (41) dar, dass eine starke Thrombozytenaggregation zum Zeitpunkt der PCI mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Komplikationen vergesellschaftet ist. Wenaweser et al. (79) zeigen den Zusammenhang von geringem Ansprechen auf antithrombozytäre Therapie und vermehrtem Auftreten von Stentthrombosen.

In der Patientengruppe von Wenaweser et al. beträgt die Inzidenz von „Clopidogrel-Low-Respondern“ 39 %. Die Zahlenwerte für Patienten mit vermindertem oder fehlendem Ansprechen auf Clopidogrel variieren in der Literatur, abhängig von der jeweiligen Definition und dem entsprechenden Aggregationszeitpunkt. Gurbel et al. (39) finden einen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenaktivität vor Therapie mit Clopidogrel und der Aggregation nach Therapie. Hohe Werte vor Therapie sind, so Gurbel, mit starker posttherapeutischer Thrombozytenaktivität assoziiert. Er misst einen Ausgangswert und definiert Clopidogrel-Resistenz als Verringerung des Aggregationswertes bei 5 $\mu\text{mol/l}$ ADP nach Therapie um ≤ 10 %. Mit diesem Vorgehen ermittelt er nach fünftägiger Therapie 31 % und nach 30 Tagen 15 % „Clopidogrel-Non-Responder“. Serebruany et al. (70) dagegen gehen von einer Normalverteilung der Variabilität im Ansprechen auf Clopidogrel aus und vertreten daher die Meinung, dass derzeit nicht von Clopidogrel-Resistenz, sondern nur von geringem Ansprechen auf Clopidogrel die Rede sein kann und zwar dann, wenn die Aggregationswerte um die doppelte Standardabweichung über dem Mittelwert liegen, was in ihren Untersuchungen bei 4,8 % der Patienten der Fall ist.

In der vorliegenden Studie wurde die residuelle Thrombozytenaktivität nach Therapie gemessen und auf eine Bestimmung des Ausgangswertes verzichtet. Zum einen ist dies im klinischen Alltag besser durchzuführen, weil die Studienpatienten zum Teil notfallmäßig versorgt werden müssen. Zum anderen hat aber auch die einmalige Messung der Thrombozytenreaktivität ihre Aussagefähigkeit bewiesen und berücksichtigt auch die Patienten, die eine hohe residuelle Thrombozytenaktivität nach Behandlung unabhängig vom Ausgangswert aufweisen. In einer monozentrischen Studie konnte an 379 konsekutiven Stent-Patienten gezeigt werden, dass mit einer einzigen Aggregation Patienten mit vermindertem Ansprechen auf Clopidogrel identifiziert werden können, die ein erhöhtes Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen (Geisler et al. (29)). Gleichmaßen haben auch Cuisset et al. (12) festgestellt, dass die posttherapeutischen ADP-induzierten Aggregationswerte allein wertvolle Erkenntnisse hinsichtlich dem Therapieansprechen und den zu erwartenden postinter-

ventionellen Komplikationen liefern. Wie auch Hochholzer et al. (41) gehen wir von absoluten Aggregationswerten aus, nicht von der Differenz zu einem Ausgangswert. Dies wird zusätzlich von unserer Auffassung legitimiert, dass nicht das Ausmaß der Aggregationshemmung für die Prognose des Patienten ausschlaggebend ist, sondern die verbleibende Thrombozytenreaktivität nach Therapie und zum Zeitpunkt der PCI.

Es lässt sich also kurz zusammenfassen, dass es einen nicht zu vernachlässigenden Prozentsatz an Patienten gibt, deren Thrombozytenaggregation sich mit den Standarddosen von Aspirin und Clopidogrel nicht ausreichend hemmen lässt. Sie haben dadurch ein größeres Risiko für thromboischämische Komplikationen und eine insgesamt schlechtere Langzeitprognose.

4.2 Stentimplantation bei Hauptstammstenosen

Die Implantation von Stents in den linken Hauptstamm stellt eine besondere Herausforderung dar. Abgesehen von der technisch sehr anspruchsvollen Vorgehensweise ist gerade bei diesen Patienten auch die Kontrolle der Thrombozytenaktivität eine erschwerte Aufgabe. Als Ursachen für die noch eingeschränkte Anwendung der PCI bei Hauptstammstenosen nennen Chieffo et al. (9) technische Einschränkungen, Stent-Restenosen und das Thromboserisiko. Gruntzig et al. (37) bezeichnen die möglichen Komplikationen des „relativ einfachen Verfahrens“ als „plötzlich und ernst zu nehmend“. Und Takagi et al. (74) stellen schließlich dar, dass die Ergebnisse der klinischen Patientenbeobachtungen nach PCI am Hauptstamm schlechter sind als jene, die nach PCI in anderen Lokalisationen erhoben wurden.

Die schlechtere Prognose der Hauptstammpatienten hängt unter anderem damit zusammen, dass sich diese Patientengruppe zu einem großen Teil in einem kritischen Ausgangszustand befindet. Der Anteil an Patienten, die im kardiogenen Schock in die Klinik kommen oder an akuten koronaren Ereignissen leiden, ist erheblich größer als unter den Patienten, die Stentimplantationen in anderen Arealen erhalten. Nicht zuletzt ermöglichen Hauptstamminterventionen und

technische Voraussetzungen wie DES gerade die interventionelle Behandlung von Hochrisikopatienten. Und unter diesen Umständen gewinnt eine optimale Thrombozytenkontrolle umso größere Bedeutung, wie auch Hochholzer et al. (41) in ihren Empfehlungen betonen.

Bei einer Stentthrombose oder Restenose im Hauptstamm muss immer mit schwerwiegenden, potentiell lebensbedrohlichen Zuständen gerechnet werden. Zudem ist bei Patienten unter akuten ischämischen Bedingungen davon auszugehen, dass bereits vor der Behandlung eine überdurchschnittlich hohe Thrombozytenaktivität vorliegt. So hat Gawaz (25) beschrieben, dass im ischämischen Zustand die Thrombozyten besonders aktiviert sind. Des Weiteren haben Gawaz et al. (26) eine Steigerung der Plättchenaktivierung festgestellt bei Patienten mit akutem MI, die mit direkter PTCA behandelt werden. Dies bedeutet, dass bei den Hochrisikopatienten schwerwiegendere und auch häufigere post-interventionelle thromboischämische Komplikationen zu erwarten sind.

Dazu kommt die Erkenntnis von Geisler et al. (32), dass akute koronare Zustände mit geringem Ansprechen auf Clopidogrel assoziiert sind. Matetzky et al. (55) beschreiben für Patienten mit akutem MI Inzidenzen für verminderte Clopidogrelwirkung von bis zu 25 %. Unter allen Patienten, den stabilen wie den instabilen, finden sich in der gängigen Literatur 4-11 % mit geringem Therapieansprechen auf Clopidogrel, wenn man vergleichbare Untersuchungsstrategien voraussetzt (70).

Die Patienten mit Hauptstammstenosen unterscheiden sich also dadurch von anderen PCI-Patienten, dass wesentlich mehr Patienten an akuten Ereignissen leiden, dass diese Patienten häufig eine gesteigerte Thrombozytenaktivität aufweisen und dass die Ansprechrate auf Clopidogrel bei ihnen geringer ist. Wenn dazu nun noch betrachtet wird, an welcher empfindlicher Stelle die Thrombusbildung bei den Hauptstammpatienten zu befürchten ist, wird klar, wie wichtig gerade bei dieser Hochrisikopatientengruppe eine ausreichende Thrombozytenaggregationshemmung ist.

Die aktuelle Datenlage weist darauf hin, dass die interventionelle Versorgung von Hauptstammstenosen keine wesentlich höhere Ereignisrate aufweist als die ACVB-Operation (vgl. Seung et al. (71) sowie Palmerini et al. (63)). Durch Optimierung der Aggregationshemmung könnten die Langzeitergebnisse der interventionellen Methode noch deutlich verbessert werden. Hierzu sind allerdings kontrollierte Therapiestudien notwendig.

4.3 Erfolg der individuellen Thrombozytenaggregationsbestimmung

Die Tatsache, dass es Patienten gibt, bei denen ASS und Clopidogrel nicht zur gewünschten Thrombozytenaggregationshemmung führen, regt natürlich das Interesse an, genau diese Patienten erkennen zu können. Besonders in der Gruppe der Patienten mit Hauptstammstenosen ist es von großer Wichtigkeit, rechtzeitig über den Aktivierungszustand der Thrombozyten Kenntnisse zu gewinnen. Liegt ein geringes Therapieansprechen unter ASS und Clopidogrel bei einem Patienten vor, kann versucht werden mit anderen antithrombozytären Strategien die gewünschte Aggregationshemmung zu erzielen. Andererseits ist aber auch zu erwägen, ob im Falle einer weiterhin unzulänglichen Thrombozytenkontrolle besser von einer Stentimplantation in den Hauptstamm abgesehen werden sollte, falls die chirurgische Therapie im konkreten Fall noch eine Option darstellt. Dasselbe gilt für Patienten, die ein extrem starkes Ansprechen auf die antithrombozytäre Medikation zeigen. Wenn das Risiko zu groß ist, dass die betroffenen Patienten die Kombinationstherapie aufgrund von Blutungskomplikationen vorzeitig abbrechen müssen, sollte auch hier genau abgewogen werden, welches Vorgehen für den Patienten am besten ist. Denn Iakovou et al. (46) haben in ihrer Studie zeigen können, dass der Abbruch der dualen antithrombozytären Therapie einen beträchtlichen Risikofaktor für potentiell tödliche thromboischämische Komplikationen darstellt. Es ergab sich bei ihren Untersuchungen der unabhängigen Risikofaktoren von Stentthrombosen für frühzeitigen Abbruch der antithrombozytären Therapie eine Hazard ratio von 89,78 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 29,90-269,60; $p < 0,001$.

Wird das individuelle Ansprechen auf Clopidogrel bzw. die nach der Therapie individuell noch erhaltene Thrombozytenaggregation bestimmt, so kann mit diesen Erkenntnissen einerseits die antithrombozytäre Medikation angepasst und optimiert werden. Andererseits kann man versuchen, diesen Prognosefaktor zumindest bei den elektiven Interventionen mit in die Entscheidung einzubeziehen, welches therapeutische Verfahren für welche Patienten am besten geeignet ist. So könnte letztendlich auch das Gesamtergebnis der interventionellen Therapie von Hauptstammstenosen verbessert werden.

Um den Therapieerfolg individuell beurteilen zu können, wurde bei allen Patienten in dieser Studie nach Beginn der Therapie eine Bestimmung der Thrombozytenaggregation durchgeführt. Die Aggregometrie wurde frühestens jeweils sechs Stunden nach Einnahme der Tabletten vorgenommen, um die Entfaltung der maximalen Wirksamkeit zu gewährleisten. Bei der applizierten Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel ist die maximale Wirkung nach den Erkenntnissen von Müller et al. (60) nach vier Stunden erreicht. Hochholzer et al. (42) betrachten unter diesen Umständen sogar zwei Stunden als ausreichend.

4.4 Andere Diagnostikmöglichkeiten und Prognosefaktoren

Abgesehen von der Aggregometrie gibt es noch andere Möglichkeiten, die Thrombozytenfunktionen zu prüfen. Die Aggregometrie stellt für das Monitoring der antithrombozytären Therapie den Goldstandard dar und ist eine relativ praktikable Methode. Auch andere Verfahren haben ihre Vorzüge. So stufen Gurbel et al. (38) die Festigkeit der Blutgerinnsel als prognostisch wertvoller ein als die ADP-induzierte Plättchenaggregation. Diese Festigkeit sowie eine weitere Größe, die Geschwindigkeit der Fibrinbildung, werden von einem Thrombelastographen gemessen. Beide Werte stellen Prognosefaktoren für das komplikationsfreie Überleben der Patienten nach PCI dar. Hohe Thrombusfestigkeit und schnelle Fibrinbildung bezeichnen ein großes thromboischämisches Risiko. Gurbel et al. versprechen sich von diesem Prinzip eine genauere Analyse der patienteneigenen Gerinnungssituation in vivo. Sie sind der Meinung, dass andere Agonisten als ADP ebenfalls eine wesentliche Rolle spielen und daher bei

der herkömmlichen Aggregometrie manche Patienten nicht auffallen, die aber genauso einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unterliegen. Wenn mit diesen Methoden bessere Behandlungsstrategien entwickelt werden können, ist das zu begrüßen. Dennoch ist in der gegenwärtigen Situation das vorrangige Ziel darauf zu beschränken, allen PCI-Patienten, zumindest jedoch Patienten mit Hauptstammstenting eine Untersuchung zu ermöglichen, um zu erkennen, ob ihre antithrombozytäre Therapie den gewünschten Effekt erzielt. Und eine individuelle Thrombozytenaggregationsbestimmung könnte zur Therapieoptimierung beitragen.

In der Forschung zum Thema Hauptstammintervention haben Takagi et al. (74) ihre Untersuchungsergebnisse zur elektiven Intervention am ungeschützten Hauptstamm veröffentlicht. Sie stellten eine hohe thromboischämische Komplikationsrate mit einer relativ hohen Letalität fest. Am besten korrelierten in ihren Langzeitbeobachtungen die Referenz-Gefäßgröße des Hauptstamms und die linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion) mit dem weiteren Verlauf. Dabei gilt die Referenz-Gefäßgröße als Prognosefaktor für schwerwiegende Herzereignisse und die LV-Funktion stellt den einzigen Prognosefaktor für Herztod dar. Auch in unseren Daten ist eine Tendenz zu erkennen, dass Patienten, die kardiale Ereignisse erlitten hatten oder verstorben waren, eine geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufwiesen. Wir fanden jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich der LV-Funktion zwischen Patienten mit adäquatem und verringertem Ansprechen auf Clopidogrel, wohl aber Unterschiede im klinischen Verlauf. Dies legt den Verdacht nahe, dass die postinterventionelle Prognose nicht nur mit der LV-Funktion, sondern doch auch mit der verbleibenden Thrombozytenaggregation nach antithrombozytärer Therapie zusammenhängt. So haben auch Geisler et al. (33) das Ansprechen auf Clopidogrel und die LV-Funktion als unabhängige Einflussfaktoren für ein kombiniertes atherothrombotisches Ereignis beschrieben. Aufgrund der niedrigen Fallzahl konnten wir den Einfluss anderer für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Frage kommenden Faktoren nicht durch multivariate Analyse überprüfen. Sicher kommt es auch bei vielen Patienten vor, dass sowohl eine hohe residuelle

Thrombozytenaggregation als auch eine schlechte linksventrikuläre Leistung vorliegen. Aber es ist wichtig, dass alle verfügbaren Prognose- und Risikofaktoren beachtet werden. Nur so kann möglichst vielen Patienten möglichst umfassend geholfen werden. Geisler et al. (31) haben einen PREDICT-Score entwickelt, der den multivariaten Zusammenhang verschiedener klinischer Faktoren mit der residuellen Thrombozytenaktivität und der Ereignisrate darstellt. Anhand der klinischen Merkmale kann das Ansprechen auf die antithrombozytäre Medikation eingeschätzt und die Therapie gegebenenfalls intensiviert werden.

4.5 Einschränkungen

Eine Limitation dieser Studie besteht in der niedrigen Fallzahl, die mit 30 Patienten zu gering ist, um eine statistisch verlässliche Aussage treffen zu können. Dies liegt vor allem an der relativ geringen Zahl an Patienten, die einer Hauptstamm-Intervention unterzogen werden. Dadurch ist die Rekrutierungsfrequenz in einer monozentrischen Studie relativ niedrig. Auch handelt es sich um eine Beobachtungsstudie mit retrospektivem Charakter. Entsprechend ist der statistische Vorhersagewert dieser Studie vergleichsweise gering. Aber allein die Beobachtung, dass in der Patientengruppe, die eine Hauptstammintervention erhielt, ein unverhältnismäßig großer Anteil an Patienten erhöhte Thrombozytenaggregationswerte nach Therapie aufwies, stellt eine wichtige Erkenntnis dar, die in weiteren Untersuchungen überprüft werden sollte. Die Patienten mit erhöhten Aggregationswerten zeigten ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben als die Patienten, die adäquat auf die antithrombozytäre Therapie ansprachen. Die erhöhte Mortalität, die mit postinterventionellen atherothrombotischen Ereignissen in diesem Hoch-Risikokollektiv einhergeht, sollte vor dem Hintergrund der hier vorgestellten Daten zu einem regelmäßigen Thrombozytenfunktionsmonitoring anleiten, um die Hauptstammintervention unter hämostatisch möglichst günstigen Bedingungen durchzuführen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Studiengruppe sehr heterogen ist. Es sind Patienten im kardiogenen Schock ebenso enthalten wie Patienten, die eine ACVB-Operation ablehnten. Dies macht es schwierig, pauschale Empfehlungen und Erkenntnisse abzugeben. Die wichtigste Erkenntnis dieser Studie ist je-

doch, dass die Beachtung der residuellen Thrombozytenaggregation, dennoch bei allen Patienten sinnvoll ist, die einen Stent in den Hauptstamm implantiert bekommen. Die Ergebnisse sollten Anstoß zur Planung weiterer kontrollierter Therapiestudien geben.

Obwohl die Lichttransmissionsaggregometrie weiterhin der Goldstandard für die Überprüfung der Wirksamkeit antithrombozytärer Substanzen darstellt, hat die Methode selbst Limitationen, insbesondere, was die Bestimmung der Clopidogrel-Wirkung angeht. ADP wirkt an drei Rezeptoren der Thrombozyten. Clopidogrel dagegen wirkt nur auf den P2Y₁₂-Rezeptor. Die ADP-induzierte Aggregation ist daher nicht absolut spezifisch für die Clopidogrelwirkung, sondern misst die Aggregationstätigkeit, die trotz Therapie verbleibt, ob sie nun über die anderen Rezeptoren vermittelt wird oder auf ein mangelndes Ansprechen auf Clopidogrel zurückzuführen ist. Für unsere Absicht ist es jedoch unerheblich, wenn nicht sogar vorteilhaft, über die Gerinnungssituation globaler Aufschluss zu erhalten als rein nur über die spezifische Clopidogrel-abhängige Thrombozytenhemmung. Denn für die große Breite der Patienten ist es unser Anliegen, herauszufinden, ob die antithrombozytäre Therapie ausreicht.

Zuletzt bleibt noch die Problematik der Compliance zu erwähnen. Wenn die konsequente Medikationseinnahme der Patienten nicht gewährleistet ist, sind die Studienergebnisse entsprechend nicht verlässlich. Bei allen Patienten wurde daher die Einnahme der 600mg Aufsättigungsdosis kontrolliert und dokumentiert. Die langfristige Einnahme von Clopidogrel wurde durch telefonische oder persönliche Gespräche mit den Patienten gesichert.

4.6 Ausblick

Das Hauptanliegen ist es, die Effektivität der antithrombozytären Therapie mit ASS und Clopidogrel bei Patienten mit Hauptstammstenting zu kontrollieren und zwar optimal vor der geplanten PCI. Dem zugrunde liegt die schlechte klinische Prognose, die mit einer erhöhten residuellen Thrombozytenaggregation einhergeht. Ein Screening auf das Ansprechen der Therapie bringt dem Patienten aber nur dann wirklich einen Prognosevorteil, wenn es möglich ist, ein schlechtes Ergebnis individuell zu optimieren. Derzeit werden verschiedene Versuche unternommen, wie die Thrombozytenaggregation weiter gesenkt werden kann, wenn die Standardtherapie mit ASS und Clopidogrel nicht ausreicht:

Zunächst ist die doppelte Erhaltungsdosis zu nennen. Geisler et al. (29) zeigten, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 häufiger schlecht auf Clopidogrel ansprechen. Angiolillo et al. (1) konnten dann in einer randomisierten Studie klären, dass eine Erhaltungsdosis von 150 mg/d die Aggregationswerte bei einem großen Teil der diabetischen Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel weiter absenken konnte, jedoch nicht bei allen. Eine weitere Studie zur doppelten Clopidogrel-Erhaltungsdosis führten von Beckerath et al. (3) an elektiven Stent-Patienten durch. Das Ergebnis dieser doppelblinden, randomisierten Studie belegt die bessere antithrombozytäre Wirksamkeit einer täglichen Erhaltungsdosis von 150 mg Clopidogrel. Die Autoren halten die dadurch bedingte Erhöhung des Blutungsrisikos für gering, wenn die erhöhte Erhaltungsdosis den Hochrisikopatienten vorbehalten bleibt. Auch Kereiakes und Faxon (49), in der Behandlung von Patienten mit Hauptstammstenosen tätig, sprechen sich für eine doppelte Erhaltungsdosis aus, wenn geringes Ansprechen auf Clopidogrel oder Resistenz gegen Aspirin vorliegen. Des Weiteren schlagen sie die dauerhafte kombinierte Therapie mit Aspirin und Clopidogrel vor, wenn komplexe DES implantiert wurden.

Ein zweiter Ansatz, um eine schnellere und stärkere Thrombozyteninhibition zu erzielen, ist die Anwendung einer höheren Aufsättigungsdosis. Von Beckerath et al. (3) sind der Ansicht, dass eine Steigerung der Dosis über 600 mg keinen

weiteren Vorteil bringt, weil die intestinale Absorption einzelner Dosen begrenzt ist. Dagegen hat die ALBION-Studie (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis trial) (58) kürzlich gezeigt, dass eine 900 mg Ladungsdosis einen zusätzlichen Effekt erbringt.

Eine weitere Maßnahme ist die wiederholte Gabe einer 600 mg Ladungsdosis bei Patienten, die bereits unter chronischer Clopidogreltherapie stehen. Kastrati et al. (47) erreichten damit eine signifikante Senkung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation. Überhaupt hat sich die Anwendung von 600 mg Aufsättigungsdosen gegenüber den früher üblichen Dosierungen mit 300 mg als überlegen erwiesen. Schon 2001 wurde dazu von Müller et al. (60) eine Studie veröffentlicht. Und 2005 konnte die ARMYDA-Studie (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) (64) eine Reduktion der ischämischen kardialen Ereignisse nach Anwendung der 600 mg Ladungsdosis Clopidogrel nachweisen.

Abgesehen von Veränderungen in der Dosierung wird auch versucht, mit GP-IIb-IIIa-Inhibitoren wie Abciximab eine zusätzliche antithrombozytäre Therapie einzusetzen. Bei Patienten mit ACS konnte in der ISAR-REACT 2 Studie (48) durch dieses Medikament eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse belegt werden.

Inzwischen befinden sich auch neuere Thienopyridine in der klinischen Überprüfung, wie etwa CS-747, Prasugrel (Eli Lilly & Co) (Wiviott et al. (83)+(84)). Eine Phase II Studie, JUMBO-TIMI 26 (84), zeigte die sichere Anwendbarkeit von Prasugrel und keine signifikant erhöhten Blutungskomplikationen im Vergleich mit Clopidogrel. Die Phase II Studie PRINCIPLE-TIMI 44 (86) verglich die antithrombozytäre Wirkung von Prasugrel mit jener einer erhöhten Clopidogrel-dosis und beschreibt für Prasugrel eine höhere Wirksamkeit. TRINITON-TIMI 38 (85), eine Phase III Studie, zeigte weniger ischämische Komplikationen einschließlich Stentthrombosen unter Prasugreltherapie verglichen mit der Standardtherapie.

Auch Nicht-Thienopyridine, die den P2Y₁₂-Rezeptor antagonisieren werden gegenwärtig medizinisch erforscht. Beispielsweise untersuchen Greenbaum et al.

(35) ein intravenöses Medikament mit dem Namen Cangrelor. Der orale antithrombozytäre Wirkstoff AZD6140 wird von Husted et al. (44) in einer doppelblinden Studie mit Clopidogrel verglichen. Dazu kommen derzeit noch in der klinischen Forschung befindliche antithrombozytäre Substanzen, die an anderen Rezeptoren der Thrombozyten angreifen.

Es gibt also diverse Möglichkeiten, eine Verbesserung der individuellen Thrombozyteninhibition zumindest zu versuchen. Alternative Behandlungsstrategien sollten zukünftig in kontrollierten Studien auch unter Beurteilung des Blutungsrisikos untersucht werden. Derzeit erhalten alle Patienten mit Stentimplantation in den Hauptstamm bei uns eine Erhaltungsdosis von 150 mg Clopidogrel täglich während des ersten Monats nach Intervention. Der Erfolg dieses Vorgehens und die neueren Forschungsergebnisse werden zeigen, ob diese Strategie beibehalten werden kann oder ob neuere Medikamente zusätzlich oder anstatt der Clopidogreltherapie zum Einsatz kommen werden.

Eine Aufgabe für die Zukunft wäre es, zu ermöglichen, dass individuell für die Patienten die Ursache für ein schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel herausgefunden werden kann. Je nachdem ob genetische, metabolische oder sonstige Ursachen zugrunde liegen, könnte man dann entsprechend gezielt darauf reagieren. Aber in jedem Fall ist es zunächst wichtig zu wissen, ob die antithrombozytäre Wirkung ausreicht, damit man anderenfalls überhaupt reagieren und die schlechte Prognose der Patienten etwas verbessern kann.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde bei 30 Patienten mit Stentimplantation in den Hauptstamm untersucht, wie der klinische Verlauf nach dem Eingriff mit dem individuellen Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie zusammenhängt.

Bei allen Patienten war eine ACVB-Operation nicht durchführbar. Bei 16 Patienten lag eine lebensbedrohliche Notfallsituation mit hämodynamischer Instabilität vor. In den anderen 14 Fällen wurde eine geplante Intervention aufgrund schwerwiegender Komorbiditäten oder schwierigen anatomischen Verhältnissen durchgeführt.

Die Patienten erhielten 500 mg ASS und 600 mg Clopidogrel vor Beginn der Intervention. Als Erhaltungsdosis folgte für einen Monat eine Therapie mit 150 mg Clopidogrel täglich, anschließend 75 mg täglich für mindestens elf Monate und zusätzlich dauerhaft 100 mg ASS pro Tag. Das Therapieansprechen wurde mittels ADP-induzierter Aggregation frühestens sechs Stunden nach Gabe der Clopidogrel Aufsättigungsdosis ermittelt. Der klinische Verlauf wurde durch Nachuntersuchungen oder telefonische Befragungen festgehalten.

Es ergab sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen geringem Therapieansprechen auf Clopidogrel bzw. hoher residueller Thrombozytenaggregation nach Therapie und einer schlechteren klinischen Prognose der Patienten nach Hauptstammintervention.

Daher sollte das Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie bei allen Patienten, die eine Stentimplantation in den Hauptstamm erhalten, nach Möglichkeit schon vor, ansonsten zumindest nach der Durchführung der Intervention bestimmt und individuell optimiert werden.

Auch die relative Häufigkeit des geringen Therapieansprechens bei Patienten mit Hauptstammintervention und die schwerwiegenden Konsequenzen von postinterventionellen thromboischämischen Komplikationen sollten Anlass geben, alle zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zu nutzen, um eine individuell angepasste, optimale antithrombozytäre Therapie zu gewährleisten.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Agostoni P, Valgimigli M, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Garcia-Garcia HM, Anselmi M, Turri M, McFadden EP, Vassanelli C, Serruys PW, Colombo A: Clinical effectiveness of bare-metal stenting compared with balloon angioplasty in total coronary occlusion: insights from a systematic overview of randomized trials in light of the drug-eluting stent era. *Am Heart J* 2006;151(3):682-689
- (2) Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, Zenni MM, Guzman LA, Bass TA, Costa MA: Randomized Comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease – results of the optimizing antiplatelet therapy in diabetes mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007;115:708-716
- (3) Beckerath N von, Kastrati A, Wiecezorec A, Pogatsa-Murray G, Sibbing D, Graf I, Schömig A: A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 2007;28(15):1814-1819
- (4) Beckerath N von, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A: Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel – results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112(19):2946-2950
- (5) Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH for the CLASSICS Investigators: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting – the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102(6):624-629
- (6) Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, Dangas G, Taniuchi M, Lasala JM, Holmes DR, Ellis SG, Topol EJ:

- Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9-14
- (7) Bleese N: Interventionelle Kardiologie. S. 427. In: Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U (Hrsg.). *Kurzlehrbuch Chirurgie*. 7.Aufl., Thieme, Stuttgart 2006
- (8) Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccchia R, Moschi G, Gori AM, Abbate R, Antoniucci D: Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(24):2312-2317
- (9) Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E, Cosgrave J, Montorfano M, Airoldi F, Carlino M, Michev I, Melzi G, Sangiorgi G, Alfieri O, Colombo A: Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis – a single-center experience. *Circulation* 2006;113:2542-2547
- (10) Conley PB, Delaney SM: Scientific and therapeutic insights into the role of the platelet P2Y₁₂ receptor in thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2003;10:333-338
- (11) Costa RA, Mintz GS, Carlier SG, Lansky AJ, Moussa I, Fujii K, Takebayashi H, Yasuda T, Costa JR, Tsuchiya Y, Jensen LO, Cristea E, Mehran R, Dangas GD, Iyer S, Collins M, Kreps EM, Colombo A, Stone GW, Leon MB, Moses JW: Bifurcation coronary lesions treated with the "crush" technique. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:599–605
- (12) Cuisset T, Frere C, Quilici J, Barbou F, Morange PE, Hovasse T, Bonnet JL, Alessi MC: High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:542-549
- (13) Daub K, Langer H, Seizer P, Stellos K, May AE, Goyal P, Bigalke B, Schönberger T, Geisler T, Siegel-Axel D, Oostendorp RA, Lindemann S, Gawaz M: Platelets induce differentiation of human CD34+ progenitor cells into foam cells and endothelial cells. *FASEB J* 2006;20(14):2559-2561

- (14) Farkouh ME, Dangas G, Leon MB, Smith C, Nesto R, Buse JB, Cohen DJ, Mahoney E, Sleeper L, King S 3rd, Domanski M, McKinlay S, Fuster V: Design of the Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) Trial. *Am Heart J* 2008;155(2):215-223
- (15) Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, Skorija K, Weber DK, Gold HK, Virmani R: Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2005;112:270–278
- (16) Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA: Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986;315:983-989
- (17) Fontana P, Gaussem P, Aiach M, Fiessinger JN, Emmerich J, Reny JL: P2Y₁₂ H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease – a case-control study. *Circulation* 2003;108:2971-2973
- (18) Garcia-Garcia HM, Vaina S, Tsuchida K, Serruys PW: Drug-eluting stents. *Arch Cardiol Mex* 2006 ;76(3):297-319
- (19) Gawaz M: Das Blutplättchen - Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Thieme, Stuttgart; New York 1999a, S.1-29
- (20) Gawaz M: Das Blutplättchen - Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Thieme, Stuttgart; New York 1999b, S.43-47
- (21) Gawaz M: Das Blutplättchen - Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Thieme, Stuttgart; New York 1999c, S.54-59
- (22) Gawaz M: Das Blutplättchen - Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Thieme, Stuttgart; New York 1999d, S.60-63
- (23) Gawaz M: Das Blutplättchen - Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Thieme, Stuttgart; New York 1999e, S.63-76

- (24) Gawaz M: Das Blutplättchen - Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Thieme, Stuttgart; New York 1999f, S.89-106
- (25) Gawaz M: Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res* 2004;61(3):498-511
- (26) Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schömig A: Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation* 1996;93(2):229-237
- (27) Ge L, Airolidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, Montorfano M, Chieffo A, Carlino M, Corvaja N, Colombo A: Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:613–620
- (28) Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, Agostoni P, Airolidi F, Sangiorgi GM, Michev I, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Corvaja N, Colombo A: Treatment of bifurcation lesions with two stents: one year angiographic and clinical follow up of crush versus T stenting. *Heart* 2006;92(3):371-376
- (29) Geisler T, Anders N, Paterok M, Langer H, Stellos K, Lindemann S, Herdeg C, May AE, Gawaz M: Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes Care* 2007;30(2):372-374
- (30) Geisler T, Gawaz M: Variable response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Semin Thromb Haemost* 2007;33(2):196-202
- (31) Geisler T, Grass D, Bigalke B, Stellos K, Drosch T, Dietz K, Herdeg C, Gawaz M: The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intra-coronary Stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost* 2008;6(1):54-61
- (32) Geisler T, Kapp M, Göhring-Frischholz K, Daub K, Dosch C, Bigalke B, Langer H, Herdeg C, Gawaz M: Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart* 2008;94(6):743-747

- (33) Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M: Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2420-2425
- (34) Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M, Schwab M: CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008;9(9):1251-1259
- (35) Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, Becker RC, Kereiakes DJ, Gilchrist IC, Clegg J, Stankowski JE, Grogan DR, Harrington RA, Emanuelsson H, Weaver WD: Initial experience with intravenous P2Y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am Heart J* 2006;151(3):689
- (36) Grube E, Buellfels L, Neumann FJ, Verheye S, Abizaid A, Mc Clean D, Mueller R, Lansky A, Mehran R: Six-month clinical and angiographic results of a dedicated drug-eluting stent for the treatment of coronary bifurcation narrowings. *Am J Cardiol* 2007;99(12):1691-1697
- (37) Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J med* 1979;301:61-68
- (38) Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, Bassi AK, Tantry US: Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting – results of the prepare post-stenting study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1820-1826
- (39) Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor Christopher: Clopidogrel for coronary stenting – response variability, drug resistance, and the effect of pre-treatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-2913
- (40) Herdeg C, Geisler T, Goehring-Frischholz K, Zuern C, Hartmann U, Haase KK, Gawaz M: Catheter based local antiproliferative therapy in kissing balloon technique for in-stent stenosis of coronary artery bifurcation lesions. *Can J Cardiol* 2008;24(4):309-311

- (41) Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Büttner HJ, Neumann FJ: 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(9):1742-1750
- (42) Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ: Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:2560-2564
- (43) Huang HW, Brent BN, Shaw RE: Trends in percutaneous versus surgical revascularization of unprotected left main coronary stenosis in the drug-eluting stent era: a report from the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(6):867-872
- (44) Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27(9):1038-1047
- (45) Iakovou I, Ge L, Colombo A: Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1446–1455
- (46) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J Am Med Ass* 2005;293:2126-2130
- (47) Kastrati A, Beckerath N von, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schömig A: Loading with 600mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004;110(14):1916-1919

- (48) Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Berg J ten, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A: Intracoronary stenting and antithrombotic: regimen rapid early action for coronary treatment 2 (ISAR-REACT 2) trial investigators – abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *J Am Med Ass* 2006;295(13):1531-1538
- (49) Kereiakes DJ, Faxon DP: Left main coronary revascularization at the crossroads. *Circulation* 2006;113:2480-2484
- (50) Kucholakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, Kim SW, Bui A, Geyorkian N, Xue Z, Smith K, Fournadjieva J, Sudath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R: Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113(8):1108–1113
- (51) Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DGM, Guyer KE, Tait AR, Bates ER: Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109(2):166-171
- (52) Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DGM, Guyer KG, Bates ER: Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-37
- (53) Lev EI, Tayyan N, Raizner AE, Solomon SL, Simmons D, Kleiman NS: Initial impact of drug-eluting stent use on the spectrum of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2006;17(4):379-384
- (54) Lozano I, Herrera C, Moris C, Gomez-Hospital JA, Rondan I, Iraculis E, Martin M, Cequier A, Suarez E, Esplugas E: Drug-eluting stents in patients with left main coronary lesions who are not candidates for surgical revascularization. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(2):145-152

- (55) Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H: Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171–3175
- (56) Mehta RH, Harjai KJ, Cox DA, Stone GW, Brodie BR, Boura J, Grines L, O'Neill W, Grines CL, Primary Angioplasty in Myocardial Infarction investigators: Comparison of coronary stenting versus conventional balloon angioplasty on five-year mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005;96(7):901-906
- (57) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht HJ, Zhao F, Chrolavicius SBA, Copland I, Fox KAA and for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators: Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533
- (58) Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L for the ALBION Trial Investigators: A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (assessment of the best loading dose of clopidogrel to blunt platelet activation, inflammation and ongoing necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(5):931-938
- (59) Muller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M: Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2003;108:2195-2197
- (60) Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A, Gawaz M: Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;85:92-93

- (61) Neumann FJ, Hochholzer W, Pogatsa-Murray G, Schömig A, Gawaz M: Antiplatelet effects of abciximab, tirofiban and eptifibatide in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1323-1328
- (62) Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR Jr, Mack MJ, van den Brand M, Morel MA, van Es GA, Kleijne J, Koglin J, Russell ME: The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale and run-in phase. *Am Heart J* 2006;151(6):1194-1204
- (63) Palmerini T, Barlocco F, Santarelli A, Reggiani LB, Savini C, Baldini E, Alessi L, Ruffini M, Credico G Di, Piovaccari G, Bartolomeo R Di, Marzocchi A, Branzi A, Servi S Di: A comparison between coronary artery bypass grafting surgery and drug eluting stent for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in elderly patients (aged ≥ 75 years). *Eur Heart J* 2007; Sep27
- (64) Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Sciascio G Di: Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention – results from the ARMYDA-2 (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-2106
- (65) Philippe F, Dibie A, Larrazet F, Meziane T, Folliguet T, Laborde E: Drug eluting stents: from evidence based medicine to clinical practice. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2005;54(4):201-211
- (66) Qiao SB, Hou Q, Xu B, Chen J, Liu HB, Yang YJ, Wu YJ, Yuan JQ, Wu Y, Dai J, You SJ, Ma WH, Zhang P, Gao Z, Dou KF, Qiu H, Mu CW, Chen JL, Gao RL: Compare drug-eluting stent to bare-metal stent in prognosis on treating diffuse coronary lesions. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006;34(6):487-491
- (67) Quick AJ: Salicylates and bleeding: the aspirin tolerance test. *Am J Med Sci* 1966;252:265-269

-
- (68) Rahman N, Dhakam S, Nadeem N: Simultaneous kissing stents for the treatment of left main stenosis in cardiogenic shock. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(5):272-274
- (69) Scharf RE, Tomer A, Marzec UM, Teirstein PS, Ruggeri ZM, Harker LA: Activation of platelets in blood perfusing angioplasty-damaged coronary arteries – flow cytometric detection. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1475-1487
- (70) 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;45:246-251
- (71) Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Park SW, Yun SC, Gwon HC, Jeong MH, Jang Y, Kim HS, Kim PJ, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chea IH, Tahk SJ, Chung WS, Park SJ: Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2008;358(17):1851-1853
- (72) Steinhubl SR, Berger PB, Mann 3rd JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ for the CREDO Investigators clopidogrel for the Reduction of events during observation: Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2002;288:2411-2420
- (73) Suh JW, Koo BK, Zhang SY, Park KW, Cho JY, Jang IJ, Lee DS, Sohn DW, Lee MM, Kim HS: Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ* 2006;174(12):1715-1722
- (74) Takagi T, Stankovic G, Finci L, Toutouzas K, Chieffo A, Spanos V, Liistro F, Briguori C, Corjava N, Albero R, Sivieri G, Paloschi R, Mario C Di, Colombo A: Results and long-term predictors of adverse clinical events after elective percutaneous interventions on unprotected left main coronary artery. *Circulation* 2002;106:698-702
- (75) Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen EA, Bertrand M, Neumann FJ, Stone GW, Battiste PM Di, Demopoulos L: Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, Tirofiban and

- Abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-1894
- (76) Tschöpe D, Schultheiss HP, Kolarov P, Schwippert B, Dannehl K, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, Strauer B, Gries FA: Platelet membrane activation markers are predictive for increased risk of acute ischemic events after PTCA. *Circulation* 1993;88:37-42
- (77) Vaina S, Ong AT, Serruys PW: New drug-eluting stents, optimizing technique, and the problem of drug-eluting stent restenosis. *Minerva Cardioangiol* 2005;53(5):341-360
- (78) Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo A, Garcia-Garcia HM, Polad J, Tsuchida K, Regar E, Van der Giessen WJ, de Jaegere P, de Feyter K, Serruys PW: Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1530–1537
- (79) Wenaweser P, Dörrfler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B, Haerberli A, Hess OM: Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1748-1752
- (80) Williams DO, Abbott JD: Bifurcation intervention: is it crush time yet? *J Am Coll Cardiol* 2005;46:621–624
- (81) Windecker S, Kaiser C, Stauffer JC, Roffi M, Pedrazzini G, Rickli H, Cook S, Lüscher TF, Mach F, Meier B, Pfisterer M, Vogt P, Jausi A: Nutzen und Risiken von medikamentös beschichteten Stents. *Kardiovaskuläre Medizin* 2007;10:412-423
- (82) Windecker S, Maier W, Hess OM: Koronarangiographie. S. 95. In: Hess OM, Simon RWR (Hrsg.). *Herzkatheter Einsatz in Diagnostik und Therapie*. 1.Aufl., Springer, Berlin Heidelberg 2000.
- (83) Wiviott SD, Antmann EM, Gibson CM, for the TRITON-TIMI 38 Investigators: Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006;152(4):627-635

- (84) Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, Carney RJ, Lazzam C, McKay RG, McCabe CH, Braunwald E for the Jumbo-TIMI 26 Investigators: Randomized comparison of prasugrel (CS.747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111(25):3366-3373
- (85) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators: Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9621):1315-1316
- (86) Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E, PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators: Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116(25):2923-2932
- (87) Yanagi D, Shirai K, Mori K, Ike A, Costantini CO, Costantini CR, Nishikawa H, Miller N, Zhang B, Tsuchiya Y, Urata H, Saku K: Possible predictors of target lesion revascularization after drug-eluting stent implantation. *J Cardiol* 2007;49(2):63-67
- (88) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicus 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
- (89) Ziegler S, Schillinger M, Funk M, Felber K, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Minar E, Brunner M, Müller M, Mannhalter C: Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target receptor gene,

P2Y12, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease. *Stroke* 2005;36(7):1394-1399

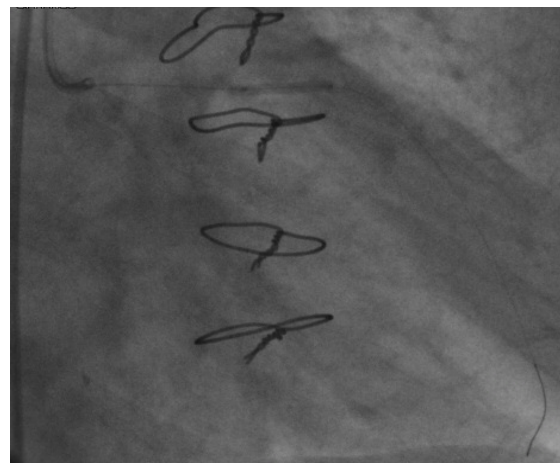
7. Anhang

7.1 Beispiele von Patientenkasuistiken und zugehörigen Herzkatheterbefunden jeweils vor, während und nach der Dilatation

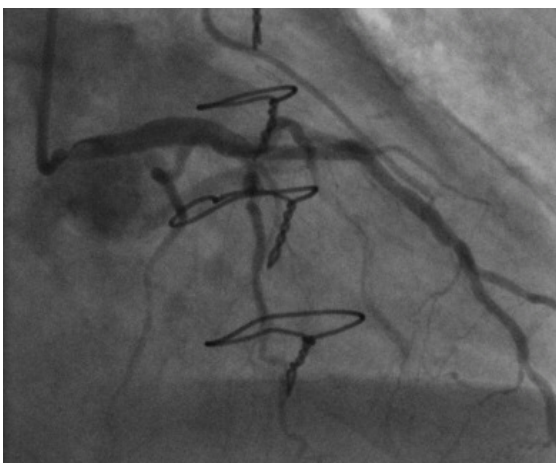
Der 54-jährige Patient litt an einer 3-Gefäßerkrankung mit signifikanter Hauptstammstenose. Die LV-Funktion war normal, als kardiovaskuläre Risikofaktoren bestanden Hypercholesterinämie und Nikotinabusus. 2 Wochen zuvor unterzog sich der Patient einer ACVB-Operation. Die Intervention bestand in einer BMS-Implantation in den Hauptstamm mit Nachdilatation, sowie einer Implantation eines BMS in die proximale LAD.



vor der Dilatation



während der Dilatation



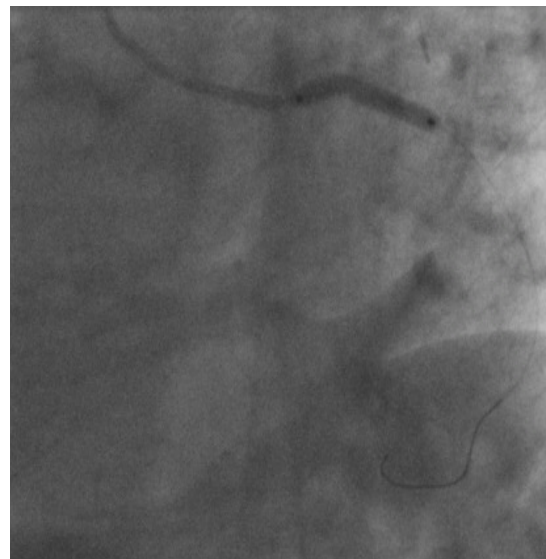
nach der Dilatation

Abbildung 7: Herzkatheterbilder Patient A

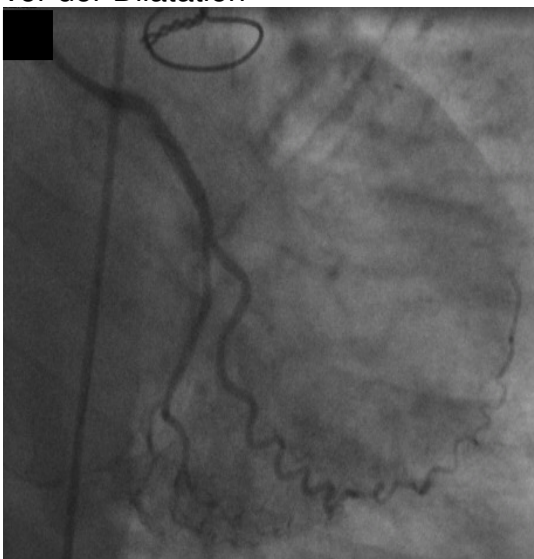
Eine 58-jährige Patientin mit koronarer 2-Gefäßerkrankung und normaler LV-Funktion erhielt ebenfalls ein Hauptstammstenting. Sie war bereits voroperiert und hatte einen ACVB jeweils auf den Ramus intermedius, den LCX und den Ramus diagonalis. Der Hauptstamm war sieben Monate zuvor mit einem Stent versorgt worden. Dieser war ostial im Stent verschlossen, was zu einer zunehmenden kardialen Verschlechterung bei der Patientin führte. Es erfolgte eine Rekanalisierung des Hauptstamms und des ebenfalls verschlossenen LCX mit einem DES. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigte die Patientin arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Adipositas.



vor der Dilatation



während der Dilatation



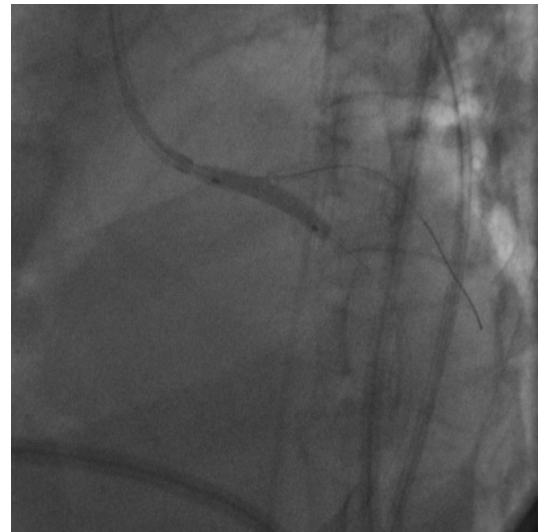
nach der Dilatation

Abbildung 8: Herzkatheterbilder Patient B

Eine 50-jährige Patientin aus der untersuchten Patientengruppe mit Hauptstammstenose erhielt einen Stent in den ostialen Hauptstamm akut bei instabilen Kreislaufverhältnissen. Die Patientin hatte bereits zehn Tage zuvor in einem anderen Klinikum im kardiogenen Schock nach Reanimation und Actilysegabe einen Hauptstammstent erhalten. Die LV-Funktion war initial hochgradig eingeschränkt, besserte sich aber im Verlauf. Es lag bei der Patientin eine Mitralinsuffizienz II-III° vor. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigte sie eine arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und einen Diabetes mellitus Typ 2.



vor der Dilatation



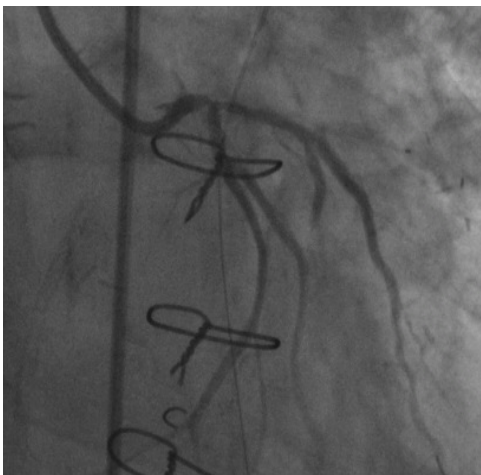
während der Dilatation



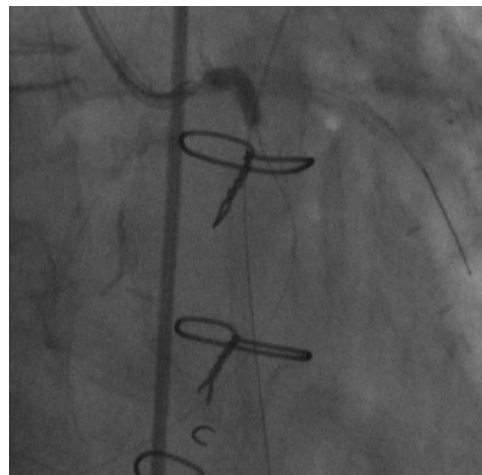
nach der Dilatation

Abbildung 9: Herzkatheterbilder Patient C

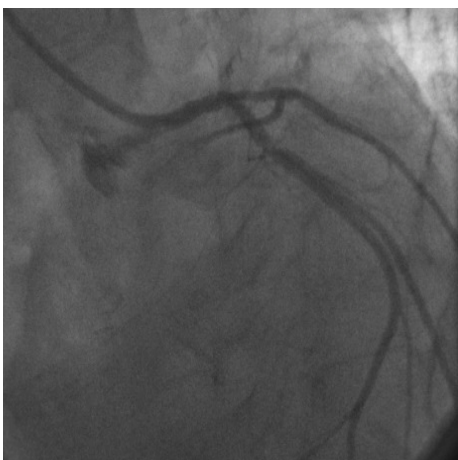
Ein 72-jähriger Patient mit koronarer 3-Gefäßerkrankung und hochgradig eingeschränkter LV-Funktion hatte vor der Hauptstammintervention bereits mehrere ACVB-Operationen und PTCA mit Stentimplantationen hinter sich. Der Patient hatte einen Monat zuvor einen intrakardialen Defibrillator implantiert bekommen. Er hatte ein Vorderwandspitzenaneurysma bei Zustand nach Vorderwandinfarkt. An Risikofaktoren lagen eine arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Adipositas und eine positive Familienanamnese vor. Der Patient war reanimationspflichtig und es so wurde notfallmäßig eine PTCA mit Stentimplantationen in den Hauptstamm, sowie in einen Venengraft auf der rechten Koronararterie und in den nativen Ramus diagonalis I durchgeführt. Trotz Implantation einer IABP und hohen Katecholamindosen verstarb der Patient postinterventionell auf der Intensivstation.



vor der Dilatation



während der Dilatation



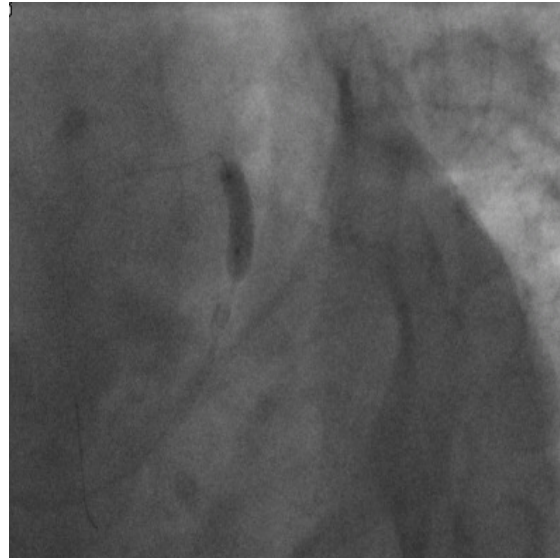
nach der Dilatation

Abbildung 10: Herzkatheterbilder Patient D

Ein 45-jähriger Patient kam zur Kontrollangiographie nach stammnaher Intervention. Er hatte eine 2-Gefäßerkrankung mit guter LV-Funktion. Als Risikofaktoren wies er eine arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Adipositas und eine familiäre Disposition auf. Eine Stenose im Übergang vom Hauptstamm zur LAD konnte komplikationslos mit einem DES versorgt werden.



vor der Dilatation



während der Dilatation



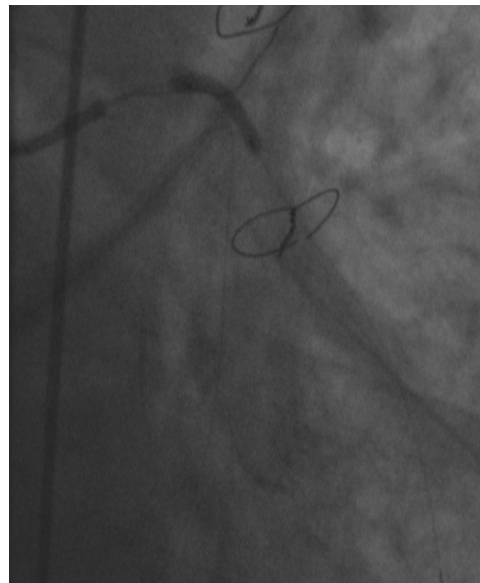
nach der Dilatation

Abbildung 11: Herzkatheterbilder Patient E

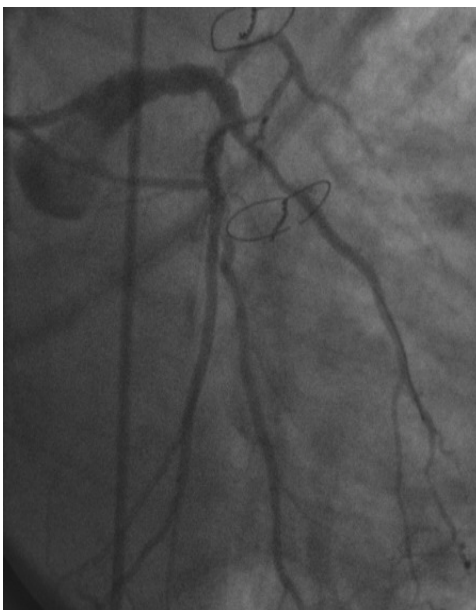
Ein weiterer Patient, 50 Jahre alt, mit 3-Gefäßerkrankung und hochgradig reduzierter LV-Funktion bei ausgedehntem Vorderwandaneurysma hatte vor der Hauptstammstenose bereits zwei ACVB und zwei Monate zuvor einen Myokardinfarkt, der mit PTCA und dreifacher Stentimplantation behandelt wurde. Der Patient hatte Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie, früherer Nikotinabusus, eine positive Familienanamnese für kardiale Erkrankungen und Adipositas. Der Hauptstammstent (BMS) wurde geplant und komplikationslos implantiert.



vor der Dilatation



während der Dilatation



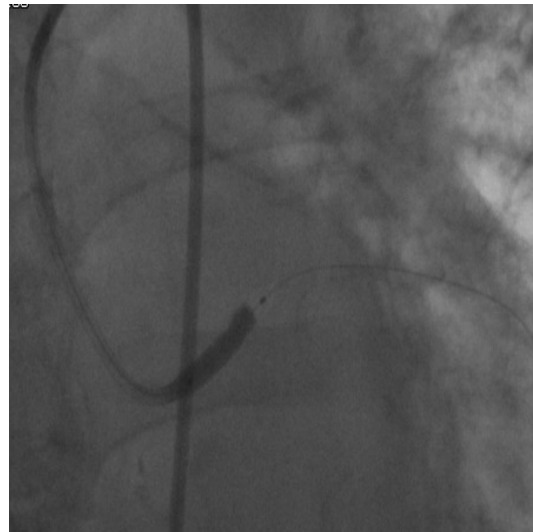
nach der Dilatation

Abbildung 12: Herzkatheterbilder Patient F

Eine 79-jährige Patientin mit 3-Gefäßerkrankung, Mitralklappeninsuffizienz und geringgradig eingeschränkter LV-Funktion erlitt zehn Tage vor der Hauptstamm-PTCA einen Posterolateralinfarkt und erhielt eine PTCA mit Stenting des Ramus posterolateralis dexter. Bei dieser PTCA wurde eine 75%ige Hauptstammstenose diagnostiziert. Die Patientin lehnte aber aufgrund ihres Allgemeinzustandes eine ACVB-Operation ab. An kardiovaskulären Risikofaktoren hatte sie eine arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie. Die Implantation eines DES in den Hauptstamm war primär erfolgreich.



vor der Dilatation



während der Dilatation



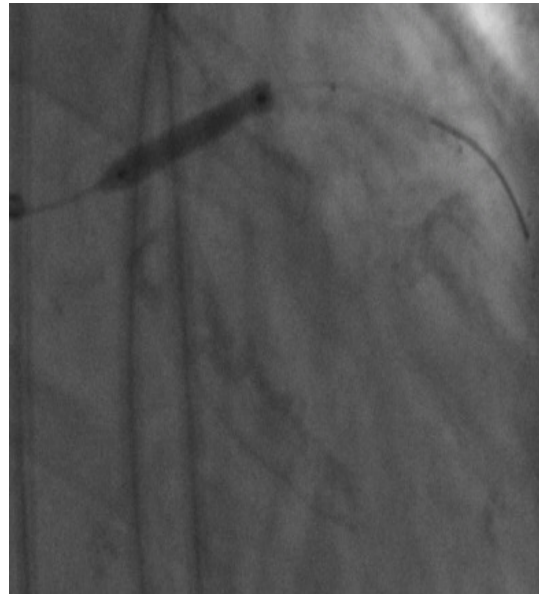
nach der Dilatation

Abbildung 13: Herzkatheterbilder Patient G

Eine andere Patientin, 83 Jahre alt, kam im kardiogenen Schock bei subtotaler Hauptstammstenose bei koronarer 3-Gefäßerkrankung. Die Pumpfunktion war echokardiographisch noch gut, als kardiovaskuläre Risikofaktoren lagen arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie vor. Es wurde ein BMS in den Hauptstamm der linken Koronararterie implantiert. Weiter waren eine zweimalige Defibrillation bei Kammerflimmern sowie die Anlage einer IABP wegen hämodynamischer Instabilität notwendig.



vor der Dilatation



während der Dilatation



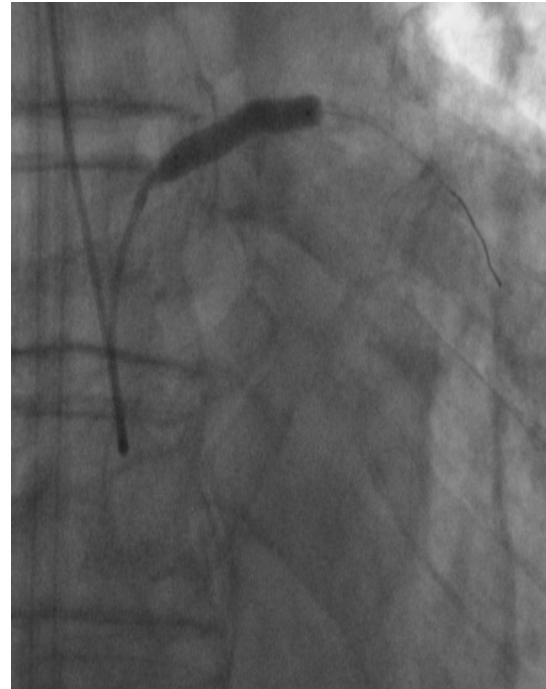
nach der Dilatation

Abbildung 14: Herzkatheterbilder Patient H

Ein 79-jähriger Patient mit schwerer koronarer 3-Gefäßerkrankung und mittel- bis hochgradig reduzierter Globalfunktion kam mit ACS zur Sofort-PTCA. Als Risikofaktor lag eine arterielle Hypertonie vor. Bei einer Stammstenose von 90 % wurde ein BMS in den Stamm mit proximaler LAD implantiert. Ein zweiter Stent wurde in der mittleren LAD platziert.



vor der Dilatation



während der Dilatation



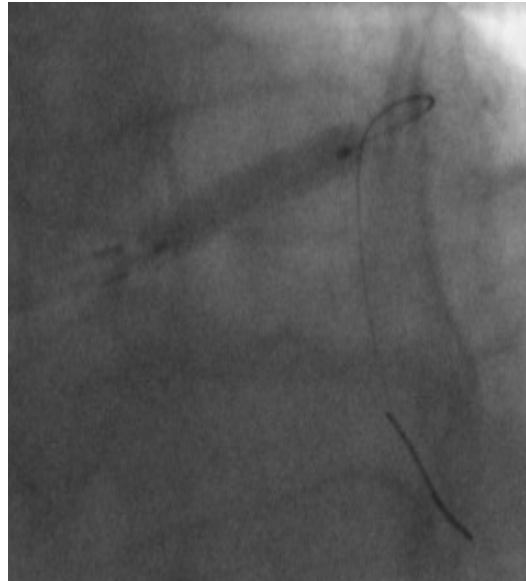
nach der Dilatation

Abbildung 15: Herzkatheterbilder Patient I

Ein 58-jähriger Patient mit koronarer 3-Gefäßerkrankung und normaler LV-Funktion bei signifikanter Hauptstammstenose stellte sich aufgrund zunehmender pectanginöser Beschwerden vor. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren lagen eine arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und früherer Nikotinabusus vor. Die rechte Koronararterie war bereits zehn Jahre zuvor mit einem Stent versorgt worden. Der LCX war chronisch verschlossen und kollateralisiert. Die Stenose des Hauptstamms konnte mit einem DES erfolgreich aufgeweitet werden.



vor der Dilatation



während der Dilatation



nach der Dilatation

Abbildung 16: Herzkatheterbilder Patient J

7.2 Patienteninformationsbogen über die Studienteilnahme

III. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. Meinrad Gawaz)

Ottfried-Müller Str. 10
72076 Tübingen
Dr. Harald Langer 07071-29-84482
Piepser 151-8749

Patienteninformation zur Studie

BEDEUTUNG EINER CLOPIDOGRELRESISTENZ FÜR DIE PROGNOSE BEI PATIENTEN MIT STENTIMPLANTATION UND BEI AKUTEM KORONARSYNDROM

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr _____,

bei Ihnen liegt eine koronare Herzkrankheit vor. Dabei handelt es sich um arteriosklerotische Verengungen mit Gerinnselbildung in einem oder mehreren Herzkranzgefäßen, welche unter körperlicher Belastung oder sogar in Ruhe zu Durchblutungsstörungen und damit zu Brustschmerzen führen. Behandlungsziel ist die Beseitigung der Engstelle, um eine adäquate Durchblutung des Herzmuskels zu gewährleisten.

Hierzu wird bei Ihnen im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung mittels einer Ballondilatation die Engstelle aufgeweitet und anschließend eine Gefäßstütze (Stent) eingebracht.

Um ein gutes Ergebnis und eine niedrige Komplikationsrate zu gewährleisten, müssen vor, während und nach dem Eingriff Medikamente, die die Verklebung von Blutplättchen hemmen, verabreicht werden.

Obligat ist dafür ein Medikament mit dem Namen Clopidogrel (Iscover® oder Plavix®), das in Tablettenform vor (600 mg 1 malig) und bis sechs Monate nach dem Eingriff (75 mg 1mal täglich) eingenommen werden muss und vor einem akuten Verschluss durch Plättchenverklebung im Stentbereich schützt. Weiterhin erhalten Sie ASS (100-200 mg/Tag), das ebenfalls die Funktion der Blutplättchen hemmt.

Welche Untersuchungen werden durchgeführt?

Anhand einer venösen Blutentnahme (10 ml) nach der Einnahme von Clopidogrel und ASS wird die Wirksamkeit dieser Medikamente gegen eine Plättchenverklebung durch eine labortechnische Untersuchung (Aggregometrie, in vitro Blutungszeit, Durchflussszytometrie) überprüft.

Nach 3 und 6 Monaten werden Sie von einem der teilnehmenden Studienärzte telefonisch kontaktiert, um Informationen über Ihre gesundheitliche Verfassung einzuholen.

Hat die Teilnahme an der Studie Vorteile oder Nachteile für mich?

Die Teilnahme an der Studie hat keine Nachteile für Sie. Die im Rahmen der Studie untersuchte Medikation ist ein bewährtes und in großen klinischen Studien getestetes Behandlungsregime. Durch die Teilnahme an der Studie ändert sich an dieser Medikation nichts für Sie. Es soll lediglich untersucht werden, ob Sie auf Clopidogrel ansprechen, was eine wichtige Erkenntnis für den weiteren Verlauf bei Durchblutungsstörungen des Herzens darstellt. Insgesamt soll eine Risikogruppe von Patienten identifiziert werden, die auf dieses Medikament nicht ansprechen. Es soll untersucht werden, wie sich bei diesen Patienten der klinische Verlauf zeigt.

Neben der durchgeführten Blutentnahme werden natürlich unabhängig davon alle weiteren notwendigen diagnostischen Routineblutabnahmen durchgeführt.

Sollte sich durch die Studie zeigen, dass eine klinische Verschlechterung bei Patienten zu erwarten ist, bei denen ein Nichtansprechen auf die Medikamente ASS und Clopidogrel vorhanden ist, würden Sie folgendermaßen von der Studie profitieren: Wenn ein gutes Ansprechen auf die Medikamente diagnostiziert wird, wissen Sie, dass Sie gut gegen ein Verkleben der Blutplättchen geschützt sind. Wenn bei Ihnen ein Nichtansprechen diagnostiziert wird, kann gegebenenfalls eine mögliche andere Therapieoption diskutiert werden.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Ein Rücktritt von der Studie ist jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich, ohne dass Ihnen daraus Nachteile für Ihre weitere ärztliche Behandlung erwachsen.

Werden meine Daten vertraulich behandelt?

Ja. Ihnen wird zugesichert, dass Ihre personenbezogenen Daten stets absolut vertraulich behandelt und nicht in die Öffentlichkeit gelangen werden. Neben der normalen Speicherung der Daten in der Krankenakte werden für diese Studie wichtige Daten (z.B. kardiovaskuläre Risikofaktoren) in einen sogenannten pseudonymisierten Fragebogen überführt. Das heißt, dieser Fragebogen enthält nicht Ihren Namen, sondern lediglich eine Kennziffer, so dass gegebenenfalls weitere notwendige Informationen aus Ihrer Krankenakte entnommen werden können. Die Kennziffern mit entsprechenden Namen werden in einer Liste geführt. Zu dieser Liste haben lediglich die an dieser Studie teilnehmenden Prüfungsärzte Zugang. Die Daten aus den Fragebögen werden in einen PC in unserem Labor eingegeben, zu dem ebenfalls lediglich die Prüfarzte Zugang haben. Zur statistischen Auswertung können die erhobenen Daten nicht mit Namen, sondern nur in pseudonymisierter Form an das Institut für medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen zur wissenschaftlichen Auswertung weitergeleitet werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

III. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. Meinrad Gawaz)

Ottfried-Müller Str. 10
72076 Tübingen

Dr. Harald Langer 07071-29-84482
Piepser 151-8749

Einverständniserklärung
zur Studie

BEDEUTUNG EINER CLOPIDOGRELRESISTENZ FÜR DIE PROGNOSE BEI
PATIENTEN MIT STENTIMPLANTATION UND BEI AKUTEM
KORONARSYNDROM

Ich habe das vorstehende Merkblatt aufmerksam gelesen. Ich habe keine weiteren Fragen mehr. Ich wurde von meinem Arzt über Wesen, Bedeutung, Tragweite sowie über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen der oben genannten Studie aufgeklärt. Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen, die zufriedenstellend beantwortet worden sind, und mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung **vollkommen freiwillig** ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und **ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann**, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

Ich bin darüber unterrichtet worden, dass die Untersuchungsergebnisse außer in der persönlichen Krankenakte auch auf einem sogenannten Prüfbogen festgehalten werden, der- anstatt des Namens- nur mit einer pseudonymisierten Kennziffer versehen ist. Ich stimme der Weitergabe der anonymisierten Daten an Dritte zu.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. **Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.**

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, an der Untersuchung zur Evaluierung einer Relevanz einer Resistenz gegenüber den antithrombozytären Medikamenten Clopidogrel und ASS teilzunehmen.

Tübingen, _____

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Meinrad Gawaz für die Möglichkeit, an dieser Studie mitarbeiten und diese Dissertation darüber schreiben zu dürfen.

Herzlichen Dank an Herrn Dr. Tobias Geisler für seine Beratung und Unterstützung und für die Betreuung meiner Arbeit.

Danke an Herrn Prof. Dr. Herdeg, der die Studie über den Zusammenhang zwischen individuellem Ansprechen auf Clopidogrel und klinischem Verlauf nach Hauptstamminterventionen leitete.

Dankeschön auch an Frau Dr. Christina Dösch für die Hilfe bei der Auswertung der Patientendaten.

Herrn Dr. Simonenko danke ich für die Unterstützung bei der Dokumentation der interventionellen Patientencharakteristika.

Weiter danke ich Frau Magdalena Wydymus für die Einarbeitung in die Tätigkeit im Labor und Frau Nicole Anders für die gute Zusammenarbeit.

Vielen Dank auch an Frau Iris Schäfer, Frau Sarah Gehring und Frau Klaudia Posavec für die zuverlässige Hilfe im Labor der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Tübingen.

Weiter danke ich auch Caroline und Mathias Platzer, Daniela Ebe und Lisanne Jourdan für ihre Hilfe.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Julia Sophie Heidlauf, geb. Ebe
Geburtsdatum, -ort	19. September 1983, Biberach
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	römisch-katholisch
Familienstand	verheiratet mit Robert Heidlauf, Rettungsassistent und Medizinstudent

Schulbildung

1990-1994	Grundschule Alleshäusen
1994-2000	Progymnasium Bad Buchau
2000-2003	Kreisgymnasium Riedlingen
2003	Abitur

Medizinstudium

2003-2005	Vorklinischer Studienabschnitt an der Eberhard Karls Universität Tübingen
Seit 2005	Klinischer Studienabschnitt an der Eberhard Karls Universität Tübingen
12.11.2009	Ärztliche Prüfung (2. Staatsexamen)