

# Thrombozytenhemmer in der Kardiologie

B. J. Meyer

## Zusammenfassung

Wir verfügen heute über mehrere wirksame thrombozytenhemmende Substanzen, denen im klinischen Alltag eine grosse Bedeutung zukommt. Aspirin, der ADP-Rezeptor-Antagonist Clopidogrel und die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten werden für eine Reihe von Indikationen angewendet.

Die Bedeutung von Aspirin als Thrombozytenhemmer bleibt unbestritten. Viele Patienten können davon profitieren. Insbesondere auch ältere Patienten, die einen Herzinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen ischämischen Insult oder transitorische ischämische Attacken erlitten haben, sollten mit Aspirin behandelt werden. Genauso wirksam ist Aspirin während Interventionen und nach Operationen an Koronargefässen. Bei chronischer Anwendung sollte die kleinst-mögliche Dosis (im allgemeinen 100 mg) verabreicht werden, da gastrointestinale Blutungskomplikationen weitgehend dosisabhängig sind; dagegen ist bei akuten Ischämiesyndromen und erstmaliger Gabe eine höhere Dosis (160–250 mg) empfehlenswert. Clopidogrel ist eine nützliche Alternative für Patienten mit Aspirin-Unverträglichkeit, mit einem kardiovaskulären Ereignis unter Aspirinbehandlung und möglicherweise bei gewissen Hochrisikopatienten. Die Kombinationsbehandlung von Clopidogrel/Aspirin ist indiziert nach koronarer Stentimplantation und ist eine vielversprechende und zu prüfende Strategie bei allen Hochrisikogruppen für vaskuläre Ereignisse.

Die Wirksamkeit von intravenösen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten ist für zwei Indikationen gut dokumentiert: für die akute koronare Herzkrankheit und für die perkutane koronare Intervention bei Hochrisikopatienten. Die Anwendung von intravenösen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten kombiniert mit der halben Dosis des Thrombolytikums rtPA in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes zur schnelleren und vollständigeren Wiedereröffnung des Infarktgefässes wird zurzeit geprüft. Da die oralen Formen in grossen klinischen Studien nicht zu besseren Ergebnissen führten als Aspirin, ist mit ihrer Verwendung in der Praxis nicht zu rechnen.

## Einleitung

Obwohl der Wert einer Reihe präventiver Massnahmen zur Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen unbestritten ist, wird immer noch zu wenig Gewicht auf deren praktische Anwendung gelegt. Eine kürzlich in 15 Ländern Europas durchgeführte Erhebung über den Stand der präventiven Kardiologie 1999/2000 im Vergleich zu 1995/96 (EURO-ASPIRE II) hat diesbezüglich enttäuschende Ergebnisse zutage gebracht: Bei Patienten mit schon bekannter koronarer Herzkrankheit ist die Zahl der Risikofaktoren nicht abnehmend, sondern sogar im Zunehmen begriffen [1]. Dieser aktuelle Trend unterstreicht die Notwendigkeit noch grösserer Anstrengungen in der Reduktion und Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren, und jede pharmakologische Intervention muss in diesem Kontext betrachtet werden.

Die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen mit thrombozytenhemmenden Medikamenten zielt im wesentlichen auf eine Verhinderung der Bildung von unerwünschten Thromben oder von thromboembolischen Komplikationen ab.

Die Thrombozytenhemmung kann grundsätzlich auf verschiedenen Mechanismen beruhen (Abb. 1): Neben der bewährten Azetylsalizylsäure (nachfolgend mit Aspirin bezeichnet), sind in den vergangenen Jahren Substanzen entwickelt worden, die anders wirken und z.T. noch wirksamer sind als Aspirin. Kombinationen von relativ schwachen Substanzen können zusammen additive oder sogar synergistische Wirkungen zeigen, wie etwa im Fall von Aspirin und Clopidogrel. Mit dem Angriffspunkt an der gemeinsamen Endstrecke der Thrombozytenaktivierung bewirken die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten die potenteste, aber dosisabhängige Hemmung der Thrombozytenaggregation.

## Aspirin

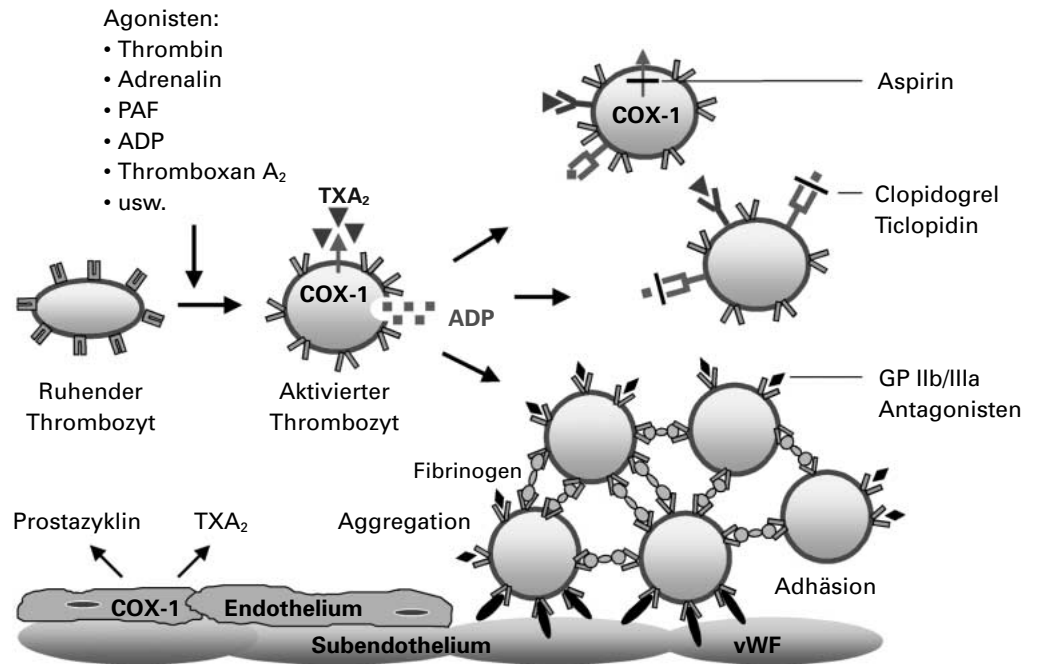
Aspirin ist der klinisch wichtigste Thrombozytenhemmer. Die Substanz azetyliert das in der Prostaglandinbiosynthese wichtige Enzym Zyklooxygenase (COX) und hemmt die Aktivität des Isoenzym COX-1 in den Thrombozyten irreversibel. Da Endothelzellen im Gegensatz zu den Thrombozyten einen Zellkern besitzen, ist hier die Hemmung wegen COX-Neubildung reversibel (Abb. 1). Thrombozyten und Endothelzellen bilden das thrombozytenaggregationsfördernde und vasokonstriktorische Thromboxan A<sub>2</sub> sowie das aggregationshemmende und vasodilatatorische Prostazyklin. Aspirin erzeugt seine antithrombotische Wirkung im wesentlichen durch Blockierung der

Abteilung Kardiologie, Inselspital  
Bern

Korrespondenz:  
Prof. Beat J. Meyer  
Abteilung Kardiologie, Inselspital  
Schweizer Herz-Gefässzentrum  
CH-3010 Bern

E-mail: beat.meyer@insel.ch

**Abbildung 1.**  
Schematische Darstellung der Thrombozytenaktivierung und der pharmakologischen Hemmung unterschiedlicher Aktivierungswege.



Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese. Eine prothrombotische Wirkung von Aspirin durch Blockierung der Prostazyklinbiosynthese ist dagegen nicht erwiesen. Aspirin wird nach oraler Einnahme rasch im Magen und im oberen Dünndarm resorbiert,

die Azetylierung der Thrombozyten-COX-1 erfolgt präsystemisch, d.h. vor der Leberpassage des Blutes, und eine maximale Plasmakonzentration und Inhibition der Thrombozytenfunktion wird nach 30–40 Minuten erreicht. Bei akuter, erstmaliger Anwendung sollte mindestens 160 mg Aspirin zerkaut oder in nicht retardierter Form verabreicht werden. Eine geringe, tägliche Dosis ist genügend, um die Thromboxan-A<sub>2</sub>-Biosynthese in den Thrombozyten vollständig zu hemmen. Was aber die optimale Dosierung für die klinische Wirksamkeit von Aspirin angeht, gibt es immer noch erhebliche Meinungsverschiedenheiten.

**Tableau 1.**  
**Minimal wirksame Tagesdosis von Aspirin in der Behandlung von verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen.**

Klinische Anwendung	Minimale Dosis (mg/d)	Wirkung auf
<b>Belegt</b>		
Akuter Myokardinfarkt	160	Mortalität, Reinfarkt
Sekundärprophylaxe nach Infarkt	75	Reinfarkt, Hirnschlag, Tod
Instabile Angina pectoris	75	Myokardinfarkt
Stabile Angina pectoris	75	Myokardinfarkt
Koronare Ballonangioplastie (PTCA)	100	Akutverschluss
Stent-Implantation <sup>1</sup>	100	Subakute Thrombose
Koronare Bypass-Operation	100	Venenbypassverschluss
TIA und kleiner Insult	50 <sup>2</sup> –100	Hirnschlag, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod
Akuter Hirnschlag	160	Tod, Reinsult, Myokardinfarkt
Hypertonie	75	Myokardinfarkt, Hirnschlag
<b>In Ausnahmefällen</b>		
Chronisches Vorhofflimmern <sup>3</sup>	75–325	Hirnschlag
Künstliche Herzklappe <sup>4</sup>	100	Thromboembolie

<sup>1</sup> kombiniert mit Clopidogrel 75 mg/d

<sup>2</sup> kombiniert mit Dipyridamol 400 mg/d

<sup>3</sup> Aspirin nur bei Niedrigrisikopatienten, sonst orale Antikoagulation (Ziel-INR 2,0–3,0)

<sup>4</sup> Bei Hochrisikopatienten: orale Antikoagulation (Ziel-INR 3,5–4,5) kombiniert mit 100 mg Aspirin

**Reduktion des koronaren und zerebrovasculären Risikos durch Aspirin.** Kürzlich veröffentlichte Metaanalysen (Antiplatelet Trialist's Collaboration) [2] und Konsensus-Erklärungen (Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy) [3] sind aber der Ansicht, dass eine niedrige Dosis von Aspirin in der Behandlung von verschiedenen thromboembolischen Erkrankungen genügend wirksam ist. Dafür sprechen drei Argumente, nämlich der oben beschriebene biochemische Wirkungsmechanismus von Aspirin, das Fehlen einer echten Dosis-Wirkungs-Beziehung in Studien, die die antithrombotische Wirksamkeit von verschiedenen Aspirindosen vergleichen, und schliesslich die Dosisabhängigkeit v.a. der gastrointestinalen Blutungskomplikationen. Die minimal wirksame Dosis von Aspirin bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen ist in Tabelle 1 zusammengestellt. Für Patienten mit unterschiedlichen Manifestationen einer ischämischen Herzkrankheit ist ein kla-

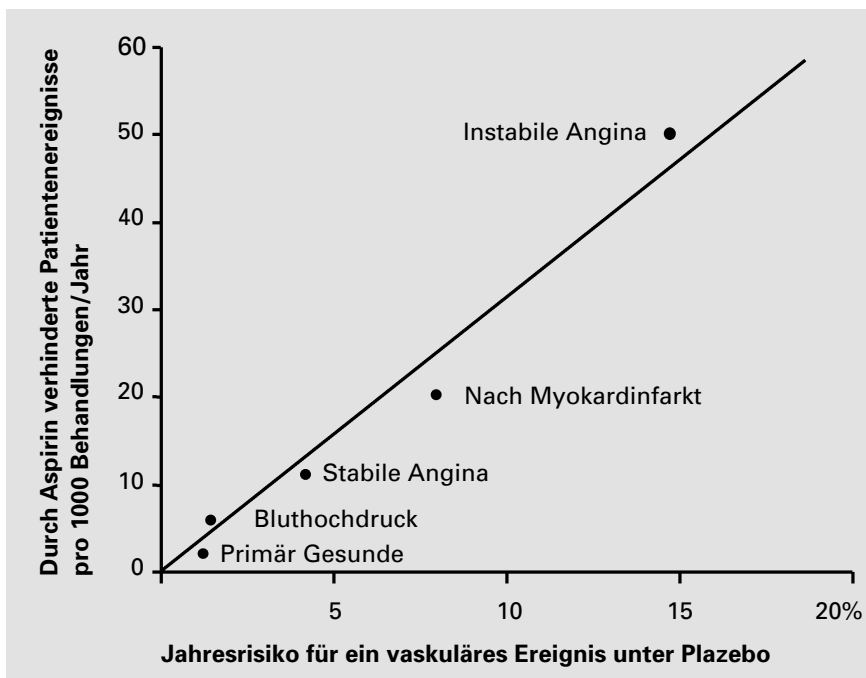
rer Konsens in der empfohlenen Tagesdosis von Aspirin (75–160 mg) vorhanden. Dagegen besteht bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen ein grösserer Grad an Unsicherheit, was die optimale Aspirindosis betrifft. Aber auch neuere, prospektiv-randomisierte Studien zeigen, dass geringe (50–100 mg/d), mittlere (250–325 mg/d) und hohe (900–1500 mg/d) Dosen von Aspirin nicht zu signifikanten Unterschieden in der klinischen Wirksamkeit führen [4, 5]. In der ESPS-2-Studie war sogar eine Dosis von 50 mg, allerdings in Kombination mit 400 mg Dipyridamol, in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam. Da die Methode dieser Studie vielfach kritisiert wurde, wird dieselbe Kombinationsbehandlung in der ESPRIT-Studie nochmals evaluiert. Spezifische Indikationen und einzelne Studien können hier nicht weiterführend besprochen werden. In jedem Fall muss bei der Entscheidung für eine Behandlung mit einem Thrombozytenhemmer das Risiko für das Auftreten eines thrombotischen gegenüber einem hämorrhagischen Ereignis individuell abgewogen werden. Bei Patienten mit einem sehr niedrigen vaskulären Risiko kann der Nutzen einer Aspirinbehandlung so gering sein, dass eine grosse Anzahl von gesunden Individuen unnötig einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt wird. Dagegen vergrössert sich der Nut-

zen mit zunehmendem vaskulärem Risiko und ist bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, wie Abbildung 2 veranschaulicht, am besten belegt. Die optimale Dauer einer Behandlung mit Aspirin ist nicht bekannt, weil die Beobachtungszeit in den allermeisten Studien nur wenige Jahre betrug. Trotzdem wird heute eine Sekundärprävention mit Aspirin bei fehlenden Kontraindikationen für eine unbegrenzte Dauer empfohlen.

Trotz der eindrücklichen Wirksamkeit von Aspirin zeigen Ergebnisse neuerer Studien, dass Aspirin in den ersten Tagen nach akutem Myokardinfarkt v.a. bei älteren Patienten zu wenig eingesetzt wird. Besonders scheinen jedoch ältere Patienten mit erhöhtem Risiko für eine kardiovaskuläre Mortalität von einer Behandlung mit Aspirin zu profitieren [2]. Die Ergebnisse des Aspirin-Armes der HOT-Studie (Hypertension Optimal Treatment) haben überdies bestätigt, dass eine Aspirinbehandlung bei Patienten mit einer gut kontrollierten Hypertonie das Blutungs- oder Hirnschlag-Risiko nicht erhöht, dafür die Inzidenz von Myokardinfarkten um 36% senkt [6].

**Aspirin und Vorhofflimmern.** Die Wirksamkeit der oralen Antikoagulation mittlerer Intensität (Ziel-INR-Werte von 2,0–3,0) in der Prävention eines Schlaganfalls ist bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern nicht-valvulärer Genese sehr gut belegt. Die Antikoagulation ist v.a. bei einer Risikogruppe indiziert, die (1) ein bereits erlittenes embolisches Ereignis oder TIA, (2) eine verminderte linksventrikuläre Funktion, (3) eine Hypertonie (systolisch >160 mm Hg) oder (4) ein Alter über 75 Jahre aufweisen. Die orale Antikoagulation mit Aspirin in einer Dosis von 75–325 mg wurde insgesamt in fünf Studien vergleichend untersucht. Aus diesen Studien geht hervor, dass Aspirin mit einer durchschnittlichen Risikoverminderung von 21% zwar wirksam ist, jedoch signifikant geringer als die orale Antikoagulation mit 68% [7]. Somit ist Aspirin nur bei denjenigen Patienten in Betracht zu ziehen, welche ein niedriges Risiko für einen Schlaganfall aufweisen oder bei denen eine Antikoagulation nicht in Frage kommt.

**Aspirin in der Prävention der Venenthrombose und Lungenembolie.** Die Wirksamkeit von Aspirin in der Prävention der venösen, insbesondere der postoperativen Thrombose ist umstritten. In der grossen PEP-Studie bei 13 356 Patienten nach orthopädischem Eingriff war Aspirin signifikant wirksamer als Plazebo [8]. Leider wurde in dieser Studie ein Vergleich mit niedermolekularem Heparin oder der oralen Antikoagulation unterlassen. Frühere Studien mit diesen wirksamen Substanzen belegen gegenüber Aspirin eine signifikant bessere



**Abbildung 2.**

Nutzen von Aspirin in Abhängigkeit des kardiovaskulären Risikos. Kontrollierte Studien mit Aspirin belegen, dass das Jahresrisiko für vaskuläre Ereignisse in der Plazebo-Gruppe je nach klinischer Situation stark unterschiedlich ist (x-Achse). Mit Zunahme des Risikos profitiert eine höhere Anzahl von Patienten von einer Behandlung mit Aspirin (y-Achse). Eine primäre Prävention mit Aspirin bei Gesunden und bei Hypertonikern ohne bekannte koronare Herzkrankheit (<6% in der HOT-Studie) ist von geringem Nutzen und sollte individuell unter Berücksichtigung von vorhandenen Risikofaktoren erfolgen.

Prävention postoperativer Venenthrombosen [3]. Ob Aspirin möglicherweise in der Phase nach Spitalentlassung einen Platz hat, ist bisher nicht bekannt. Eine mit niedermolekularem Heparin vergleichbare Wirksamkeit wäre auch hierzu eine Voraussetzung.

### Reversible COX-Inhibitoren

Eine Reihe von nicht-steroidalen Antirheumatika können die Thromboxan-A<sub>2</sub>-abhängige Thrombozytenfunktion durch kompetitive reversible Hemmung der Thrombozyten-COX-1 beeinflussen. Im allgemeinen ist der Grad der Hemmung durch diese Substanzen (z.B. Ibuprofen, Naproxen) bei konventioneller, antiinflammatorischer Dosierung ungenügend, um die Thrombozytenaggregation in vivo adäquat zu blockieren. Dagegen hat Indobufen (2 × 200 mg/d; in der Schweiz nicht erhältlich) eine mit Aspirin vergleichbare antithrombotische Wirkung. Zudem scheint Indobufen auch die COX-2 von aktivierten Monozyten wirksam zu hemmen [3]. Der Nachweis einer klinischen Bedeutung dieser anti-entzündlichen Wirkung ist noch ausstehend.

Die COX-2-selektiven Hemmer kommen in der Rheumabehandlung immer mehr zum Einsatz. Diese Substanzen haben eine geringe COX-1-Hemmung und somit keinen nennenswerten Effekt auf die Thrombozytenfunktion; eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch ihre antiinflammatorische Wirkung ist bisher nicht erwiesen. Wenn bei diesen Patienten eine Indikation zur kardiovaskulären Sekundärprävention besteht, sollte deshalb niedrig-dosiertes Aspirin kombiniert verabreicht oder bei erhöhtem gastrointestinalem Blutungsrisiko Clopidogrel verwendet werden.

### Thienopyridine und Kombinationsbehandlung

Ticlopidin und das Nachfolgepräparat Clopidogrel hemmen spezifisch und irreversibel ADP-abhängige Plättchenfunktionen (Abb. 1), weshalb die Wirkungsdauer auch dieser Substanzen der Thrombozytenlebensdauer entspricht. Ticlopidin und Clopidogrel sind in vitro unwirksam. In vivo erfolgt die hepatische Bildung eines aktiven und instabilen Metaboliten. Das erklärt den um Tage verzögerten maximalen Hemmeffekt. Allerdings kann für Clopidogrel durch Gabe einer Ladedosis von 300–375 mg eine signifikante Hemmung der ADP-induzierten Plättchenaggregation schon nach 1–6 Stunden erzielt werden. Bei chronischer Verabreichung wird ein Wirkungsplateau der Thrombozytenhemmung mit 75 mg Clopidogrel erreicht. Clopidogrel ist stärker wirksam

als Ticlopidin (75 mg Clopidogrel entsprechen klinisch 500 mg Ticlopidin) und beide Substanzen waren in drei grossen klinischen Studien dem Aspirin leicht überlegen. Die CAPRIE-Studie hat gezeigt, dass Clopidogrel in einem breiten Indikationsspektrum den kombinierten Endpunkt von Myokardinfarkt, Hirnschlag oder vaskulären Tod im Vergleich zu Aspirin günstig beeinflusst. Subgruppenanalysen weisen auf eine besonders positive Wirkung bei Patienten mit peripher arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes, aortokoronarer Bypass-Operation oder Hypercholesterolemie hin. Diese Ergebnisse sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich um eine retrospektive Analyse handelt.

Ein besonderer Vorteil von Clopidogrel ist die tiefe Nebenwirkungsrate ohne erhöhte Inzidenz von Neutropenien. Eine leichte Warnung ertönte jedoch mit der Publikation einer Fallserie von Patienten, die Clopidogrel einnahmen und eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura entwickelten. Glücklicherweise ist diese schwere Nebenwirkung sehr selten, sollte aber dem behandelnden Arzt bekannt sein.

Der im Vergleich zu Aspirin hohe Preis von Clopidogrel ist jedoch einer der Gründe, weshalb dieses wirksame Medikament bisher nicht zur breiten Anwendung gelangte. Zum anderen erschien schon 1997 ein Kommentar zur CAPRIE-Studie, der den geringen Unterschied in der Wirksamkeit von Aspirin und Clopidogrel (vaskuläre Ereignisrate von 5,8% pro Jahr versus 5,3% pro Jahr; entsprechend einer Risikoreduktion von 8,7%) bemängelte und darauf hinwies, dass diese Studie eigentlich der falschen Frage nachging und die Untersuchung der Wirksamkeit einer Kombination von Clopidogrel plus Aspirin versus Aspirin eine klinisch interessantere Fragestellung gewesen wäre [9]. Die Inzidenz von subakuten Stentthrombosen ist seit der Verwendung einer Kombinationsbehandlung von Aspirin (100–325 mg/d) und Ticlopidin (2 × 250 mg/d) während 2 bis 4 Wochen im Vergleich zur oralen Antikoagulation kombiniert mit Aspirin signifikant zurückgegangen und beträgt je nach Interventionsrisiko zwischen 0,8–5,6%. In der STARS-Studie war die Kombination Aspirin/Ticlopidin im Vergleich zur Aspirin-Monotherapie ebenfalls wirksamer, ohne dass vermehrte Blutungskomplikationen auftraten.

Die randomisierte CLASSICS-Studie verglich die Wirksamkeit der beiden Kombinationsbehandlungen Ticlopidin/Aspirin und Clopidogrel/Aspirin in der Prävention der Stentthrombose. Unter Clopidogrel/Aspirin traten signifikant weniger Nebenwirkungen auf als unter Ticlopidin/Aspirin, und beide Behandlungsformen waren mit einer Stentthromboserate von weniger als 1% behaftet [10]. Aufgrund dieser Ergebnisse und drei weiterer, nicht-randomi-

sierter Studien wird heute in der Stentthromboseprophylaxe nun Clopidogrel anstelle von Ticlopidin empfohlen mit einer Ladedosis von 300 mg am 1. Tag, gefolgt von 75 mg/d während eines Monats.

Bisher fehlen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der kombinierten Behandlung mit Clopidogrel/Aspirin für andere Indikationen in der Sekundärprävention. Mehrere klinische Studien sind geplant, um den Nutzen dieser vielversprechenden Kombinationsbehandlung z.B. bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und im Langzeitversuch zu prüfen. Auf diesem Gebiet ist in Zukunft mit erfolgversprechenden Ergebnissen zu rechnen [11].

### Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

Die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten sind hochselektive Thrombozytenhemmer, die ihren Angriffspunkt an der gemeinsamen Endstrecke der Thrombozytenaktivierung haben und dosisabhängig zu einer vollständigen Hemmung der Fibrinogen- oder vW-Faktor-vermittelten Thrombozytenaggregation führen (Abb. 1). Sie stehen in Form eines intravenös verabreichbaren, monoklonalen Antikörperfragments (Abciximab, c7E3, Reopro®), eines zyklischen Peptids (Eptifibatid, Integrilin®) oder von Nichtpeptid-Molekülen (Tirofiban, Aggrastat®) bereits für die klinische Anwendung zur Verfügung.

Ergebnisse von klinischen Studien belegen die Wirksamkeit von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten für zwei Indikationen: die akute koronare Herzkrankheit (Aggrastat®, Integrilin®) und die perkutane koronare Intervention bei Hochrisikopatienten (Reopro®, Integrilin®). Der Nutzen ist v.a. bei Patienten mit koronaren Ruheschmerzen, EKG-Veränderungen während der Schmerzepisode und erhöhten Troponin-Werten erwiesen, indem signifikant weniger kardial ischämische Ereignisse in den nachfolgenden Tagen und Monaten nach adjuvanter Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten in Kombination mit Heparin und Aspirin auftreten [12]. Die teuren Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten stehen für diese Indikation in einem günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis [13]. Das Blutungsrisiko ist durch Körpergewicht-angepasste Heparin-Gabe wäh-

rend Koronarinterventionen (Bolus von 70–100 IE/kg) oder bei Dauerinfusion (initialer Bolus von 5000 IE gefolgt von 1000 IE/h; bei Gewicht <70 kg 800 IE/h) nicht wesentlich erhöht. Insbesondere sind intrazerebrale Blutungen sehr selten und im Vergleich zu Placebo nicht gehäuft. Schwere Thrombopenien sind mit einer Inzidenz von 0,1–0,5% ebenfalls selten und sind nach Absetzen der Substanz reversibel.

Eine Erweiterung der Anwendung von intravenösen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts wird zurzeit geprüft. Erste Studien, die eine Kombinationsbehandlung mit der halben Dosis des Thrombolytikums rtPA und dem Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten Abciximab untersuchten, belegen eine raschere und häufigere Wiedereröffnung der Infarktgefässe im Vergleich zu alleiniger Thrombolyse, allerdings zum Preis vermehrter Blutungskomplikationen v.a. in Zusammenhang mit Streptokinase. Ziel wäre es, durch Kombination eines Thrombolytikums in halber Dosis mit einem hochwirksamen Thrombozytenhemmer ähnliche Wiedereröffnungsraten zu erreichen wie durch mechanische Revaskularisation mittels akuter Ballonangioplastie.

Grosse Hoffnungen wurden auf oral verfügbare Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten gesetzt, die im Vorfeld der klinischen Prüfphase als «Super-Aspirin» bezeichnet wurden. Die Ergebnisse vier grosser Vergleichsstudien mit mehr als 30 000 Patienten mit akuter koronarer Herzkrankheit waren aber sehr ernüchternd, indem die oralen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zu Aspirin unwirksam waren und in einer der Studien sogar zu einer erhöhten Mortalität führten. Reversible Thrombozytenhemmung und ungenügende Steuerbarkeit sind mögliche Erklärungen für das schlechte Abschneiden der oralen Substanzen. Aus diesem Grund ist ihre weitere Entwicklung praktisch zum Erliegen gekommen und mit einer Verwendung in der Praxis nicht mehr zu rechnen.

### Verdankung

Das Manuskript wurde von Herrn Dr. H. J. Bucher, Luzern, durchgesehen und seinen Anregungen entsprechend ergänzt.

### Literatur

- 1 The Lancet. The heart in context. Lancet 2000;356:867.
- 2 Altman R, Carreras L, Diaz R, Figueroa E, Paolasso E, Parodi JC, et al. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy.

I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J 1994; 308:81-106.

- 3 Patrono C, Collier B, Dalen JE, Fuster V, Gent M, Harker LA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 1998;114:470S-88S.

- 4 Easton JD, Diener HC, Bornstein NM, Einhaupl K, Gent M, Kaste M, et al. Antiplatelet therapy: views from the experts. *Neurology* 1999;53: S32-7.
- 5 Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 1999; 353:2179-84.
- 6 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- 7 Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE. Anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998;114:579S-89S.
- 8 Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low-dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355:1295-302.
- 9 Born GV, Collins R. Aspirin versus clopidogrel: the wrong question? *Lancet* 1997;349:806-7.
- 10 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. *Circulation* 2000;102:624-9.
- 11 Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, Wuillemin WA, Gebauer M, Meyer BJ. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:699-705.
- 12 Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;354:1757-62.
- 13 Szucs TD, Meyer BJ, Kiowski W. Economic assessment of tirofiban in the management of acute coronary syndromes in the hospital setting: an analysis based on the PRISM PLUS trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 1253-60.