

# Aspirinresistenz – ein komplexes, aber ernstzunehmendes Phänomen<sup>1</sup>

Adriana Méndez, Roberto Herklotz, Andreas R. Huber

Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau



## Quintessenz

- Die Prävalenz arterieller Erkrankungen liegt zwischen 25 und 60%, wobei deren häufigste Ursache eine zugrundeliegende Atherosklerose ist.
- Es ist anerkannt, dass die Thrombozyten bei diesen Prozessen eine Schlüsselrolle spielen. Daher sind Strategien zur Hemmung der Thrombozytenfunktion erfolversprechend und werden auf breiter Ebene eingesetzt.
- Unter den verschiedenen antithrombotisch wirkenden Medikamenten ist Aspirin (Acetylsalicylsäure) das am meisten verordnete Arzneimittel (ungefähr 5% der Schweizer Bevölkerung nimmt Aspirin zur primären oder sekundären Prophylaxe ein).
- Aspirin reduziert das Risiko für thrombotische Ereignisse (sekundäre Prophylaxe) in rund einem Viertel der Fälle, von denen 34% Myokardinfarkte und 25% zerebrovaskuläre Insulte betreffen. Jedoch erleidet ein bedeutender Anteil der Patienten trotz einer Aspirintherapie ein neues Ereignis.
- Aus diesem Grund entstand das neue Konzept der Aspirinresistenz (AR). Die Definition ist kontrovers, und ihre Inzidenz variiert je nach Studienpopulation und angewandter Testmethode zwischen 5 und 40%.
- Obwohl die konkreten Ursachen der Aspirinresistenz weiterhin unklar bleiben, kommen möglicherweise verschiedene Mechanismen oder deren Kombination in Frage, nämlich klinische, biologische und genetische Faktoren.
- Allerdings sollte bei klinischem Verdacht auf eine Aspirinresistenz als erstes die Compliance des Patienten abgeklärt werden.
- Um die Thrombozytenfunktion während einer Aspirintherapie überprüfen zu können, stehen verschiedene Testmethoden zur Verfügung: die optische Thrombozytenaggregation (Goldstandard), der Ultegra®-RPF-ASA-Test (Rapid Platelet Function Assay-ASA), der Multiplate®-Test (Multiple Platelet Function Analyzer) und nicht zuletzt die Messung des 11-Dehydro-Thromboxan-B<sub>2</sub> im Serum oder im Urin.

## Summary

### Aspirin resistance – a complex but real entity!

- *The prevalence of cardiovascular diseases is 25–60%, their commonest cause being underlying atherosclerosis.*
- *It is recognised that blood platelets play a key role in these processes. Accordingly, strategies to inhibit platelet function promise success and are indeed widely applied.*
- *One is aspirin (acetylsalicylic acid), the most prescribed antiplatelet drug (some 5% of the Swiss population take aspirin as primary or secondary prophylaxis).*
- *Aspirin reduces the risk of thrombotic events (secondary prophylaxis) in approx. 25% of cases, of which 34% in myocardial infarction and 25% in stroke. However, a substantial proportion of patients sustain a new event despite aspirin therapy.*

## Einleitung

Die Atherosklerose ist die häufigste Ursache von kardio- und zerebrovaskulären thrombotischen Erkrankungen und allenfalls verantwortlich für die vorzeitige Morbidität und Mortalität ab der vierten Lebensdekade. Abhängig von der Studienpopulation und der angewandten Methode wird die Prävalenz von arteriellen Erkrankungen auf 25 bis 60%, jene bei einem Myokardinfarkt auf 2% geschätzt [1].

Endotheliale Läsionen und/oder eine Ruptur von atheromatösen Plaques lösen arterielle Thrombosen aus und verursachen so zerebrovaskuläre oder kardiale Ischämien. Die Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der arteriellen Okklusion und sind mitverantwortlich für die Entwicklung und die Progression von atheromatösen Plaques. Ebenfalls sind sie von zentraler Bedeutung für die primäre Hämostase, einen physiologischen Prozess bei Hämorrhagien nach einem Gewebe- und Gefässtrauma.

Ein ähnlicher Vorgang lässt sich intravasal bei Rupturen von Plaques beobachten. Der Prozess ist progredient, verläuft oft unkontrolliert, und ein losgelöster Thrombus kann zu einer Gefässokklusion und schliesslich zu einer Ischämie oder einem Infarkt führen. Daher sind Strategien zur Hemmung der Thrombozytenfunktion erfolversprechend und werden auf breiter Ebene eingesetzt.

Das am meisten verordnete antithrombotische Arzneimittel ist Aspirin (Acetylsalicylsäure), das sowohl in der primären als auch in der sekundären Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen Verwendung findet. Es darf angenommen werden, dass in der Schweiz zurzeit etwa 5% der Bevölkerung Aspirin zur primären oder sekundären Prophylaxe einnehmen. Die Effekti-

1 «Aspirin®» ist der registrierte und gesetzlich geschützte Handelsname (Wortmarke) eines Produktes der Firma Bayer AG, Leverkusen, das den Wirkstoff Acetylsalicylsäure enthält. Die Bezeichnung «Aspirin» hat sich jedoch auch als generischer Markenname für die verschiedensten Acetylsalicylsäurepräparate etabliert. Bezieht sich der Text nicht explizit das Warenzeichen «Aspirin®» der Firma Bayer AG, wird daher auf die Setzung des Markenschutzzeichens (®) verzichtet.

● For this reason the new concept of aspirin resistance (AR, also called aspirin non-responsiveness) has emerged. Its definition is controversial and its incidence fluctuates between 5% and 40% depending on the study population and the test method employed.

● Although the precise mechanisms and causes of aspirin resistance remain uncertain, various mechanisms, alone or in combination, are possible, viz. clinical, biological and genetic factors.

● However, where aspirin resistance is clinically suspect the first thing to check is compliance.

● There are various tests for checking platelet function under aspirin therapy, viz. optical platelet aggregation (gold standard method), the Ultegra® Rapid Platelet Function Assay-ASA (RPFA-ASA), the Multiplate® Multiple Platelet Function Analyzer and, last but not least, the measurement of serum or urinary 11-dehydro thromboxane  $B_2$ .

vität von Aspirin ist mehrfach dokumentiert und belegt. Aspirin reduziert das Risiko für thrombotische Ereignisse (sekundäre Prophylaxe) in rund einem Viertel der Fälle, von denen 34% Myokardinfarkte und 25% zerebrovaskuläre Insulte betreffen [2]. Weniger klar definiert ist hingegen die optimale Dosierung von Aspirin. Während Studien einen ausreichenden Schutz

mit 75 mg per os pro Tag belegen, zeigen andere Arbeiten, dass insbesondere bei verschiedenen Erkrankungen höhere Dosen von bis zu 325 mg per os pro Tag nötig sind [3].

## Pharmakokinetik und Wirkmechanismen von Aspirin

Aspirin wird nach oraler Gabe rasch im Magen und oberen Dünndarm resorbiert, primär durch passive Diffusion. Im portalen Kreislauf kommt Aspirin zum ersten Mal mit den Plättchen in Kontakt, wo es seine Wirkung, wie später noch spezifiziert, entfaltet. Der Plasmahöchstwert wird 30 bis 40 Minuten nach der Einnahme von unbeschichtetem Aspirin erreicht. Im Gegensatz dazu beträgt diese Zeit bei beschichteten galenischen Präparaten etwa drei bis vier Stunden.

Die Plasmahalbwertszeit der Acetylsalicylsäure ist dosisabhängig: Sie beträgt nach einer Dosis von 0,3 g etwa drei Stunden, nach 1 g fünf bis sechs Stunden und nach sehr hohen Dosen über 30 Stunden. In der Leber werden Ester- und Ätherglukuronide sowie das Glycinat der Salicylsäure gebildet. Nur ein kleiner Teil wird zu Gentsäure oxidiert. Die Ausscheidung der Aspirinmetaboliten erfolgt vorwiegend renal. Trotz schneller Ausscheidung reicht der antithrombotische Effekt von Aspirin auf die Plättchen für deren ganze Lebensdauer von ungefähr sieben Tagen. Die pharmakologischen Effekte von Aspirin ergeben sich primär durch die Interferenz mit der Prostaglandinsynthese über die irreversible Inhibition der Cyclooxygenasen (COX) der Thrombozyten. Die biochemischen Gegebenheiten der Prostaglandinsynthese sind auf Abbildung 1 dargestellt.

Die Position Serin-530 der Cyclooxygenase-1 wird acetyliert. Dies führt zu einer Inaktivierung des Enzyms. Junge Plättchen exprimieren sowohl COX-1 als auch COX-2, reife Plättchen hingegen nur COX-1. Aspirin inaktiviert irreversibel sowohl COX-1 als auch COX-2. Allerdings ist die Wirkung auf COX-1 ungefähr 170mal stärker. Die Inhibition von COX-2 bewirkt hauptsächlich eine Entzündungshemmung, während die Inhibition von COX-1 vor allem die Vasokonstriktion beeinflusst, woraus auch unerwünschte Wirkungen in anderen Geweben, beispielsweise in Form einer renalen Dysfunktion und einer Ulzeration der gastrischen Mukosa resultieren [4].

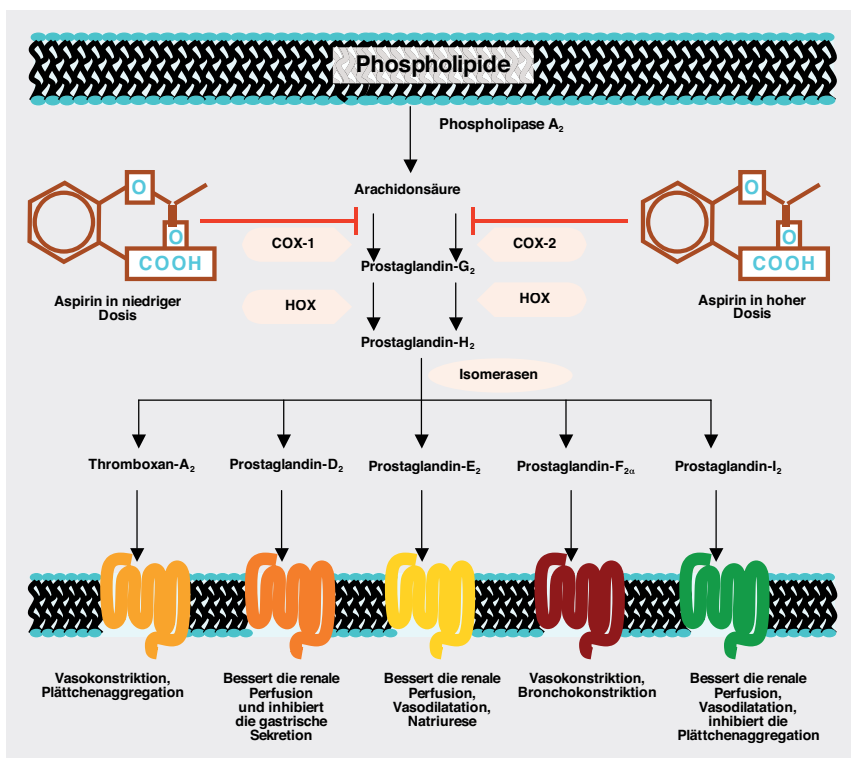


Abbildung 1

Prostaglandinsynthese und Wirkmechanismen von Aspirin. Arachidonsäure wird durch die Wirkung von Phospholipase-A<sub>2</sub> aus Membranphospholipiden freigesetzt. In der Folge wird Arachidonsäure durch die Prostaglandinsynthese in die Prostaglandine D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, I<sub>2</sub> und Thromboxan-A<sub>2</sub> umgewandelt. Diese Substanzen sind wichtige Bestandteile für bestimmte zelluläre Funktionen. Plättchen setzen als Antwort auf verschiedene Stimuli (z.B. Kollagen, Thrombin und ADP) hauptsächlich Thromboxan-A<sub>2</sub> frei, welches durch die Interaktion mit einem G-Protein und dem Thromboxan-A<sub>2</sub>-Rezeptor eine irreversible Plättchenaggregation induziert. Ebenfalls ist Thromboxan-A<sub>2</sub> ein potenter Vasokonstriktor, der die Proliferation glatter Muskelzellen bewirkt und schliesslich die Bildung von Atheromen begünstigt.

## Aspirinresistenz – alte und neue Definitionen

Ein bedeutender Anteil der Patienten erleidet trotz Aspirintherapie ein neues kardiovaskuläres oder thromboembolisches Ereignis. Nicht immer kann aber eine Progression der Grundkrankheit festgestellt werden. Aus diesem Grund

entstand das neue Konzept der Aspirinresistenz (AR), im englischen Sprachraum auch «aspirin non-responsiveness» genannt. Die Definition ist kontrovers und ihre Inzidenz variiert je nach Studienpopulation und angewandter Testmethode zwischen 5 und 40% [5, 6].

Das Phänomen der Aspirinresistenz, eine komplexe Entität, wird von verschiedenen Standpunkten aus definiert: Wong et al. schlagen vor, die Aspirinresistenz wie folgt einzuteilen:

Aus therapeutischer Sicht bezeichnet der Begriff:

- das Unvermögen von Aspirin, gegen ischämische Ereignisse zu schützen;

- das «Versagen des pharmakologischen Effektes von Aspirin», wenn die Produktion von Thromboxan-A<sub>2</sub> und/oder der Metaboliten persistiert; und schliesslich
- das «Versagen des Aspirins, die Thrombozytenaggregation zu verhindern» oder, bei der sogenannten «funktionellen Aspirinresistenz», das Persistieren der Thrombozytenaggregation trotz Behandlung [7].

Aufgrund neuer Messmethoden wurde später von Weber et al. eine weitere, verfeinerte Klassifizierung vorgeschlagen:

- Typ 1: wenn das orale Aspirin ineffektiv ist, während die In-vitro-Gabe sowohl die erwartete Inhibition der Thromboxan-A<sub>2</sub>-Formation als auch der Thrombozytenaggregation bewirkt («reversible» AR).
- Typ 2: wenn trotz erhöhter peroraler Aspirindosen oder der In-vitro-Gabe von Aspirin sowohl die Produktion von Thromboxan A<sub>2</sub> als auch die Aggregation persistiert («irreversible» AR).
- Typ 3: wenn die Thrombozytenaggregation ausgelöst werden kann, obwohl die Thromboxanbildung bereits nach der oralen Einnahme von Aspirin vollständig gehemmt ist («Pseudo»-Aspirinresistenz) [8] (Tab. 1 ↩).

**Tabelle 1. Ältere Definitionen der Aspirinresistenz (nach Wong et al. [7], Weber et al. [8] und Svenstrup et al. [10]).**

Klinische AR	Vorkommen atherothrombotischer Ereignisse trotz Behandlung
Biochemische AR	Normale Laborbefunde trotz Behandlung (kein messbarer biochemischer Effekt)
Pharmakologische AR	Persistierende Produktion von Thromboxan-A <sub>2</sub> und/oder Metaboliten
Funktionelle AR	Persistierende Thrombozytenaggregation trotz Behandlung
Pharmakologische AR (Typ 1)	Reversibel hinsichtlich der In-vitro-Zugabe von Aspirin
Pharmakologische AR (Typ 2)	Unverändert trotz In-vitro-Zugabe von Aspirin
Pharmakologische AR (Typ 3) (Pseudo-AR)	Persistierende Aggregation trotz inhibierter Thromboxansynthese

**Tabelle 2. Neue Definitionen der Aspirinresistenz (nach Patrono [5] und Svenstrup et al. [10]).**

Pharmakologische AR	Persistierende Produktion von Thromboxan-A <sub>2</sub> und/oder Metaboliten
Reversibel	Spontan oder nach Erhöhung der Aspirindosis (in vitro oder in vivo)
Irreversibel	Nicht beeinflussbar durch zusätzliche Gabe von Aspirin
Funktionelle AR	Persistierende Thrombozytenaggregation/Aktivierung trotz Behandlung
Reversibel	Spontan oder nach Erhöhung der Aspirindosis (in vitro oder in vivo)
Irreversibel	Nicht beeinflussbar durch zusätzliche Gabe von Aspirin

**Tabelle 3. Mögliche Mechanismen der Aspirinresistenz.\***

1. Bioverfügbarkeit
Fehlende Compliance
Unterdosierung
Mangelhafte Resorption (galenische Formen)
Interferenz mit anderen NSAR
2. Plättchenfunktion
Inkomplette Suppression von Thromboxan-A <sub>2</sub>
Beschleunigter Thrombozytenumsatz («turnover»)
Stressinduzierte COX-2-Expression
Erhöhte Plättchensensitivität auf ADP und Kollagen
3. Einzelbasenpolymorphismen
Rezeptoren: GPIIb-IIIa-, Kollagen- und Thromboxan-Rezeptor
Enzyme: COX-1, COX-2, Thromboxan-A <sub>2</sub> -Synthese usw.
4. Interaktion mit anderen Zellen
Endothelzellen und Monozyten: Bypass von COX-1
5. Andere Faktoren
Tabakkonsum, Hypercholesterinämie, Stress.

\* Die Tabelle gibt eine Übersicht über die theoretisch möglichen Mechanismen für eine AR.

Patrono et al. haben vorgeschlagen, den Begriff «klinische AR» zu vermeiden und durch die Bezeichnung «Behandlungsversagen» zu ersetzen, da die Mechanismen der atherothrombotischen Durchbrüche aller Wahrscheinlichkeit nach multifaktoriell bedingt sind (Tab. 2 ↩) [5].

## Aspirinresistenz – postulierte Ursachen

Obwohl die genauen Ursachen der Aspirinresistenz weiterhin ungewiss bleiben, kommen möglicherweise verschiedene Mechanismen oder deren Kombination in Frage, nämlich klinische, biologische und genetische Faktoren. Die bislang postulierten Ursachen der Aspirinresistenz sind in Tabelle 3 ↩ zusammengefasst.

Einer der Mechanismen, welche die Bioverfügbarkeit von Aspirin beeinflussen, ist sicher die Non-Compliance. Cotter et al. haben 73 mit Aspirin behandelte Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt untersucht. Aufgrund von Thromboxan-B<sub>2</sub>-Messungen wurden die Patienten in eine Gruppe mit supprimierter (n = 52) und in eine mit intakter (n = 21) Thromboxan-B<sub>2</sub>-Produktion eingeteilt. Die zweite Gruppe wurde kontaktiert und befragt. Insgesamt zwölf Patienten gaben zu, dass sie die verschriebenen Aspirin-tabletten nicht oder unregelmässig eingenommen hatten (Non-Compliance). Auffallend war auch, dass die Gefässkomplikationen innerhalb von zwölf Monaten häufiger bei den Non-Com-

pliance-Patienten als bei jenen, die regelmässig Aspirin einnahmen, auftraten [9]. Wenn diese Resultate auf andere Populationen extrapoliert werden, würde dies eine signifikante Überschätzung der Aspirinresistenz bedeuten, will heissen, die Hälfte aller Fälle von «Aspirinresistenz» liesse sich durch eine Nichteinnahme erklären [10].

Andere mögliche Mechanismen beinhalten zum Beispiel Medikamenteninteraktionen mit anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern (wie Ibuprofen), die verhindern, dass Aspirin an das Serin-530 von COX-1 binden und dementsprechend keine irreversible Inhibition verursachen kann.

Des Weiteren ist die unterschiedliche Resorption verschiedener galenischer Formen zu berücksichtigen.

Das Cyclooxygenaseenzym existiert in zwei Isoformen: COX-1 und COX-2. COX-1 wird hauptsächlich in Plättchen exprimiert, und dementsprechend wird Thromboxan-A<sub>2</sub> produziert.

COX-2 wird von Endothelzellen, Makrophagen und Monozyten exprimiert, was ebenfalls zur Bildung von Thromboxan-A<sub>2</sub> führt und letztlich einen alternativen Stoffwechselweg der Thromboxansynthese darstellen kann. Aus diesem Grund kann die Aspirinresistenz auch in verschiedenen krankhaften Zuständen mit erhöhter COX-2-Expression vorkommen. Kearney et al. zeigten, dass bei Patienten nach einer Bypassoperation die COX-2-Expression um das 16fache erhöht war [11].

Andere Mediatoren als Thromboxan-A<sub>2</sub> sind in der Lage, eine Plättchenaggregation zu induzieren (z.B. ADP, Kollagen, Katecholamine und Thrombin). Auch das könnte eine gewisse Form von Aspirinresistenz darstellen [12].

Ebenfalls ist das Vorkommen eines genetischen Polymorphismus als Ursache der Aspirinresistenz vorgeschlagen worden [13], ferner das Rauchen, eine Hypercholesterinämie und Stress. Es existiert jedoch nur eine begrenzte Anzahl von Studien, die sich mit diesem Thema befasst haben.

## Messmethoden

### Optische Thrombozytenaggregation

Die optische Aggregometrie gilt nach wie vor als sogenannter Goldstandard unter den Plättchenfunktionstests. Das Verfahren benötigt einen Zentrifugationsschritt zur Herstellung von plättchenreichem Zitratplasma und misst die Veränderungen der Lichttransmission durch eine Probe vor, während und nach der induzierten Thrombozytenaggregation. Die Thrombozyten befinden sich im kalziumionenfremden Zitratmilieu und sind im Gegensatz zu den Bedingungen, welche in atherosklerotischen Arterien vorgefunden werden, «niedrigen Scher- oder Reibungskraften» ausgesetzt.

Der Test ist zeit- und personalaufwendig, was die Kosten in die Höhe treibt und die Durchführbarkeit erheblich erschwert.

### Ultegra®-RPFA-ASA-Test (Rapid Platelet Function Assay-ASA)

Der Ultegra®-RPFA-ASA-Test misst die Agglutination von fibrinogenbeschichteten Beads durch stimulierte Plättchen. Die Methode ist ein turbidimetrisches optisches System, das die Plättchenaggregation bzw. -aktivierung im Vollblut messen kann.

Die Ultegra®-RPFA-ASA-Kartuschen enthalten als Agonist Fibrinogen und Arachidonsäure, wenn die Wirkung von Aspirin bzw. Fibrinogen und ADP, wenn die Wirkung von Plavix® (Clopidogrel) bestimmt werden soll. Die entsprechenden Resultate werden in sogenannten «Aspirinreaktionseinheiten» (ARU) oder «Plavix®-Reaktionseinheiten» (PRU) angegeben, wobei der Hersteller des Gerätes den Wert von  $\geq 550$  ARU bzw.  $\geq 550$  PRU als Aspirinresistenz bzw. Plavix®-Resistenz definiert.

### Thrombozytenfunktionstest PFA-100 (Platelet Function Analyzer 100)

Der PFA-100 (Dade Behring) misst die primäre hämostatische Funktion in vitro. Er aspiriert Zitratvollblut durch eine Kapillare, die zuvor in eine mit Kollagenepinephrin oder Kollagen-ADP beschichtete Membran eingebracht wurde. Diese Aktivatoren und hohen Scherkräfte verursachen die Aktivierung, deren Folge die Adhäsion und Aggregation von Plättchen ist, die schliesslich einen stabilen Pfropf an der Apertur bilden. Die bis zum völligen Verschluss der Apertur benötigte Zeit (Verschlusszeit) ist ein direkter Parameter der Thrombozytenfunktion. Die Messung wird nach maximal 300 Sekunden beendet. Zur Monitorisierung der Aspirintherapie lässt sich nur die Kollagenepinephrinpatrone verwenden. Die Resultate können von der Konzentration des beigefügten Zitrats, der Thrombozytenzahl, dem Hämatokrit oder den Plasmakonzentrationen des von-Willebrand-Faktors beeinflusst werden.

### Multiplate®-Test (Multiple Platelet Function Analyzer)

Das Prinzip dieser Vollblutaggregometrie beruht auf der Messung der Impedanz zwischen zwei Elektroden, die in zitratantikoaguliertes Vollblut eingebracht werden. Der Impedanzanstieg wird während der Messung in «Aggregation Units» (AU) ausgedrückt. Die Aufzeichnung der Aggregation über einen Zeitraum von sechs Minuten ergibt eine Aggregationskurve. Der wesentliche Vorteil gegenüber der optischen Aggregometrie liegt in der Vermeidung eines Zentrifugationsschrittes zur Herstellung von plättchenreichem Zitratplasma. Die Resultate werden durch die Zeit zwischen der Blutentnahme und der Analyse, durch Zahl und Grösse der Thrombozyten,

die Temperatur, die Endkonzentration der Thrombozytenaktivatoren und den Hämatokritwert beeinflusst.

### 11-Dehydro-Thromboxan-B<sub>2</sub>-Messung

Vom biochemisch-pharmakologischen Standpunkt aus kann die Aspirinwirkung mittels einer Inhibition der Thromboxan-A<sub>2</sub>-Bildung gemessen werden. Dies erfolgt bei der Bestimmung von Thromboxan-B<sub>2</sub> im Serum oder im Urin. Thromboxan-B<sub>2</sub> ist ein stabiles Stoffwechselprodukt von Thromboxan-A<sub>2</sub> und bei über 98% aller Personen, die Aspirin einnehmen, signifikant (>95%) reduziert.

Unterschiedliche Aspirindosen können sowohl die Serum- als auch die Urinspiegel der Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese-Produkte beeinflussen.

## Unsere Erfahrungen

Da die Aspirinresistenz sich als nicht genügend erforschtes Thema erwies, aber dennoch von grosser klinischer Relevanz ist, haben wir uns dazu entschlossen, die verfügbaren Labormethoden zur Messung des thrombozytenhemmenden Effektes von Aspirin zu evaluieren, um das Phänomen der Aspirinresistenz bei behandelten Patienten später untersuchen zu können. Insgesamt 21 gesunde Probanden, (15 Männer, 6 Frauen; 36 ± 10 Jahre) wurden untersucht. Alle Teilnehmer hatten normale hämatologische und Gerinnungsparameter.

Die Probanden nahmen täglich 100 mg Aspirin® (Bayer AG) per os am Morgen, entweder nüchtern oder frühestens eine Stunde nach dem Früh-

stück ein. Vor der Aspirineinnahme wurde die erste Blutentnahme durchgeführt, die zweite erfolgte vier Stunden nach der Einnahme. Die Probanden erhielten danach für drei weitere Tage 100 mg Aspirin per os pro Tag. Die dritte und letzte Blutentnahme erfolgte am vierten Tag.

Folgende Tests wurden bei jeder Probe durchgeführt: Ultegra®-RPFA-ASA (Accumetrics® VerifyNow™, Accumetrics, San Diego, CA, USA), PFA-100 (Dade Diagnostika GmbH, München), Multiplate® (Pentapharm GmbH, München), Thromboelastogramm (Pentapharm GmbH, München) und Serum-Thromboxan-B<sub>2</sub> (R&D Systems Thromboxan-B<sub>2</sub>-Immunoassay).

Die Resultate der ersten Blutentnahme wurden als Ausgangswert verwendet. Bei der zweiten Blutentnahme zeigten 16 der 21 Probanden eine Aspirinwirkung mit dem Ultegra®-RPFA-ASA-Test, 12 mit dem PFA-100 und 9 mit dem Multiplate®-Test. Nach vier Tagen wurde die maximale aspirinbedingte Plättcheninhibition erreicht. Ebenfalls sank die Thromboxan-B<sub>2</sub>-Formation bei der zweiten Blutentnahme bis auf 65% bzw. bis auf 98% bei der dritten (Tab. 4 [↩](#), Abb. 2 [📷](#)).

Unsere Resultate zeigen, dass die verfügbaren Methoden die Wirkung von Aspirin messen können, allerdings variiert die Genauigkeit je nach angewandter Methode. Von den vier getesteten Verfahren konnte das Thromboelastogramm die Plättcheninhibition unter niedriger Dosierung von Aspirin nicht unterscheiden. Bei den anderen drei Methoden ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der ersten und der letzten Blutprobe. Der Ultegra®-RPFA-ASA-Test zeigte die kleinste Streuung der Daten und erlaubte

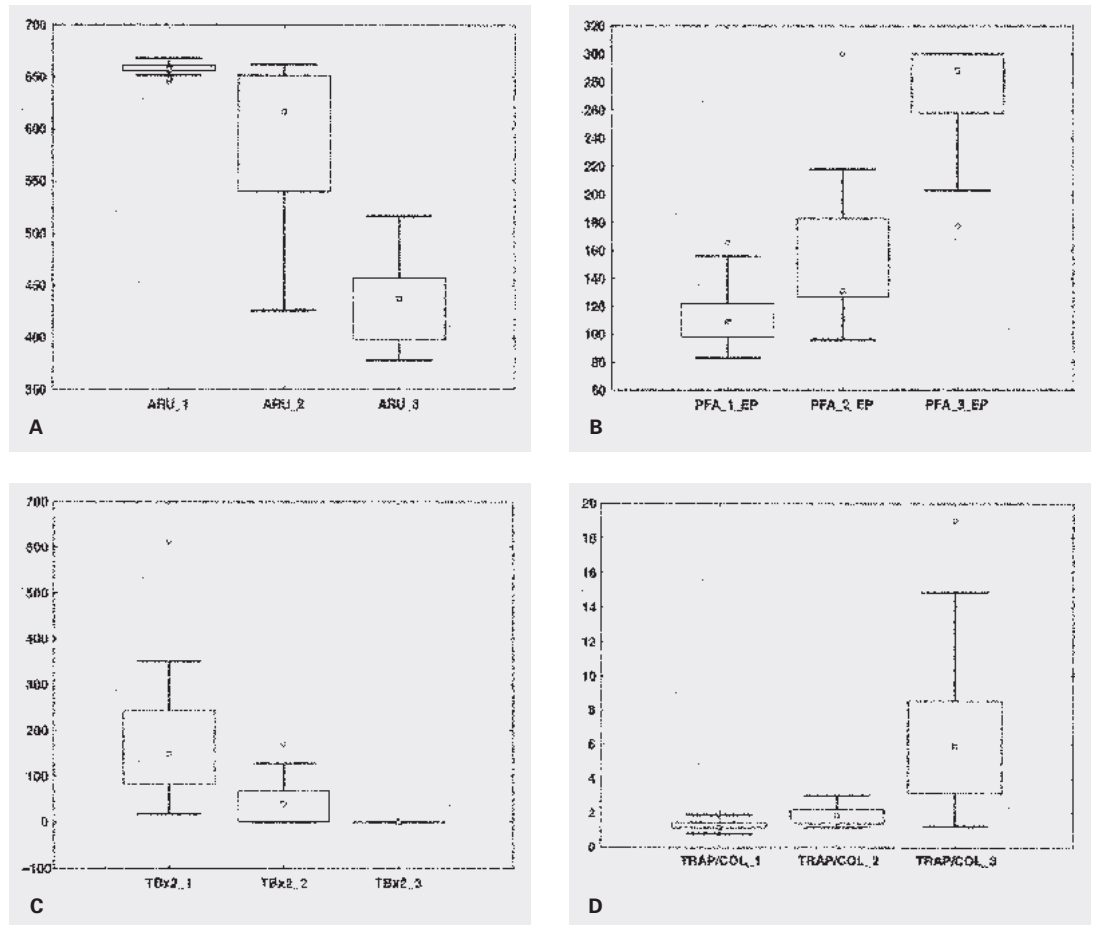
**Tabelle 4. Effekt von Aspirin, bestimmt mit verschiedenen Thrombozytenfunktionsassays.**

Methode		Vor ASA	4 h später	Nach 4 Tagen	p*
Ultegra®-RPFA-ASA (ARU)		658 (599–668)	616 (426–662)	437 (378–516)	0,00006
PFA-100 (s)		109 (83–166)	131 (96–300)	288 (178–300)	0,00062
Thromboxan-B <sub>2</sub> (pg/ml)		149 (58–612)	41 (0–172)	0 (0–44)	0,00062
Multiplate®	TRAP/COL (AU)	1,2 (0,8–2)	1,8 (1,2–6,6)	5,9 (1,3–19)	0,00062
	COL/COL + ASA (AU)	0,6 (0,4–0,9)	0,6 (0,2–0,9)	0,8 (0,4–0,9)	0,007839
Thromboelastogramm (extern)	CT (s)	66 (41–89)	73 (43–102)	63 (49–84)	0,84
	CFT (s)	93 (76–139)	88 (60–129)	95 (61–121)	0,12
	MCF (mm)	60 (54–67)	61 (54–69)	60 (54–69)	0,67
Thromboelastogramm (intern)	CT (s)	175 (158–209)	169 (126–256)	182 (129–217)	0,61
	CFT (s)	78 (56–100)	72 (56–107)	75 (50–105)	0,1
	MCF (mm)	57 (51–67)	59 (53–67)	59 (54–66)	0,43

Abkürzungen: ARU: aspirin reaction units, s: Sekunden, AU: area under the curve; CT: clot time, CFT: clot formation time, MCF: maximum clot firmness.

\* Statistische Auswertung (p): Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben. Die Resultate sind in Median und Range aufgeführt.

Im Vergleich zeigen die fünf evaluierten Methoden unterschiedliche Eigenschaften bezüglich der Diskriminierung zwischen der ungehemmten und der mit Aspirin gehemmten Thrombozytenfunktion. Am signifikantesten fallen die Unterschiede beim Ultegra®-RPFA-ASA-Test aus (p = 0,000060), gefolgt vom PFA-100 (p = 0,000620), Thromboxan-B<sub>2</sub> (p = 0,000620) und Multiplate® (p = 0,000620/0,007839). Mit dem Thromboelastogramm lässt sich die Thrombozytenhemmung weniger sicher feststellen (p = 0,1–0,84).



**Abbildung 2**

Effekt von Aspirin auf verschiedenen Thrombozytenfunktionsassays.

Resultate verschiedener Thrombozytenfunktionstests, dargestellt in sogenannten Box-Whisker-Plots: vor, vier Stunden nach sowie vier Tage nach der Einnahme von 100 mg Aspirin® durch 21 gesunde Probanden. A) Ultegra®-RPFA-ASA. B) PFA-100. C) Serum-Thromboxan-B<sub>2</sub>. D) Multiplate®.

somit eine klare Unterscheidung zwischen inhihierten und nichtinhihierten Blutproben. Der Ultegra®-RPFA-ASA-Test übertraf die anderen Verfahren sowohl hinsichtlich Genauigkeit und Reproduzierbarkeit als auch bezüglich Sensitivität und Spezifität.

Unsere Studie zeigt die Bedeutung der Auswahl einer genauen und präzisen Methode, um die Aspirinresistenz in einem Patientenkollektiv zu untersuchen. Auch erklärt dies allfällige Unterschiede zwischen den bereits veröffentlichten Arbeiten.

### Ausblick

Obwohl der Begriff «Aspirinresistenz» weiterhin strittig und ungenügend definiert ist, handelt es sich dennoch um ein wichtiges Phänomen mit signifikanten klinischen Implikationen, das darüber hinaus nach einer näheren Erläuterung etlicher Punkte verlangt:

1. Eine standardisierte Definition und eine validierte Methode, welche eine Aspirinresistenz identifizieren kann, fehlen bislang.

2. Die Prävalenz und die zugrundeliegenden Mechanismen der Aspirinresistenz müssen geklärt werden.
3. Ebenfalls gilt es, die klinische Relevanz bei kardiovaskulären Erkrankungen sowie die Bereiche Prävention/Risiko zu untersuchen.
4. Eine geprüfte therapeutische Intervention von betroffenen Patienten existiert bisher nicht und muss gefunden werden.

Tatsache ist, dass ein relativ hoher Anteil der mit Aspirin behandelten Patienten ein neues Ereignis erleidet. Dafür muss eine Erklärung gefunden werden.

Bereits der Versuch, die potentiellen Mechanismen zu verstehen, welche der Aspirinresistenz zugrundeliegen, könnte das reelle Risiko für ein Rezidiv minimieren.

Als erstes und wichtigstes soll die Compliance überprüft werden. Falls aber diese gewährleistet ist, gilt es, andere potentielle Mechanismen zu untersuchen bzw. zu berücksichtigen. Schliesslich soll entweder die Aspirindosis erhöht oder die Therapie mit einem anderen Plättchenaggre-

gationshemmer kombiniert werden, zumindest bis andere zusätzliche Risikofaktoren ausgeschlossen bzw. eliminiert werden können. Akute atherothrombotische Ereignisse sind ernsthafte Erkrankungen, die mit einer schlechten Prognose verbunden sind. Die Reduktion der Häufigkeit solcher Ereignisse ist sowohl in gesundheitsökonomischer Hinsicht als auch für die Lebensqualität der betroffenen Patienten von grosser Bedeutung.

Randomisierte Studien sind nötig, um die bisher offenen Fragen beantworten zu können. Zurzeit sind zwei Studien in Gang, welche sich mit dem Thema auseinandersetzen.

Möglicherweise muss der Einsatz des Plättchenaggregationshemmers in Zukunft individuell an jeden Patienten angepasst und regelmässig überprüft werden.

#### Literatur

- 1 Touze E, Varenne O, Priollet P, Alperovitch A, Mas JL. Prevalence of asymptomatic atherothrombotic lesions and risk of vascular events in patients with a stroke. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005;98(4):15–30.
- 2 Anti-thrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ.* 2002;324:71–86.
- 3 Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference on Anti-thrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126 (Suppl):S234–64.
- 4 Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72:3073–6.
- 5 Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost.* 2003;1(8):1710–3.
- 6 Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2001;88(3):230–5.
- 7 Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27(5):456–65.
- 8 Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets.* 2002;13(1):37–40.
- 9 Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J.* 2004;147:293–300.
- 10 Svenstrup Poulsen T, Risom Kristensen S, Atar D, Mickley H. A critical appraisal of the phenomenon of aspirin resistance [review]. *Cardiology.* 2005;104(2):83–91 (Übersetzung: Das Phänomen der Aspirin-Resistenz: eine kritische Beurteilung der vorliegenden Evidenz. *Kardiovaskuläre Medizin.* 2005;8(10):346–60).
- 11 Kearney D, Byrne A, Cran P, Cox D, Fitzgerald DJ. Optimal suppression of thromboxane A2 formation by aspirin during percutaneous transluminal coronary angioplasty: no additional effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:526–31.
- 12 Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Maucio G, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res.* 2002;107(1-2):45–9.
- 13 Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol.* 2005;95(6): 805–8.

Korrespondenz:  
 Prof. Dr. med. Andreas R. Huber  
 Zentrum für Labormedizin  
 Kantonsspital Aarau  
 Tellstrasse  
 5001 Aarau  
[andreas.huber@ksa.ch](mailto:andreas.huber@ksa.ch)