



Thrombozytenhemmer

Eine Übersicht

Michael K. Neuhaus, Jan Steffel, Hans-Jürg Beer¹

Departement Innere Medizin, Kardiologie, Kantonsspital Baden

Quintessenz

- Aspirin stellt einen Grundpfeiler in der Akutphase und der Langzeit-Sekundärprophylaxe bei kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult [CVI]) dar. Die Indikation zur Primärprophylaxe beschränkt sich hingegen auf Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren sowie auf Patienten mit Vorhofflimmern und niedrigem CVI-Risiko.
- Clopidogrel bringt einen zusätzlichen Nutzen beim akuten Koronarsyndrom (instabile Angina Pectoris, NSTEMI, STEMI), besonders nach Stentimplantation. Gegenwärtig wird die Anwendung von Clopidogrel nach Implantation von unbeschichteten Stents für drei Monate, nach Implantation von beschichteten Stents für mindestens sechs Monate bis ein Jahr in Kombination mit Aspirin bevorzugt. Ausserhalb dieser Indikationen besitzt Clopidogrel nur einen kleinen Vorteil gegenüber Aspirin, die Kombination beider Substanzen in der routinemässigen Sekundärprophylaxe wird aufgrund erhöhter Blutungskomplikationen und ungenügender zusätzlicher Wirkung nicht empfohlen. Clopidogrel hat zudem eine Klasse-I-Indikation bei Aspirin-Unverträglichkeit sowie bei CVI unter Aspirin.
- Sowohl für Aspirin als auch für Clopidogrel sind sogenannte Resistenzen bzw. Non-Responders beschrieben. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind vielschichtig, und die Korrelation von Laborergebnissen mit der Klinik ist im Einzelfall schwierig. Zurzeit ist es verfrüht, aufgrund eines Laborbefundes eine Therapie-Indikation abzuleiten.
- In der Akut-Therapie des zerebrovaskulären Insults ist darüber hinaus die Kombination mit dem Adenosin-Wiederaufnahmehemmer Dipyridamol von kleinem, aber signifikantem Nutzen.
- GP-IIb/IIIa-Inhibitoren sind kosteneffizient und wirksam beim akuten Koronarsyndrom; die häufigsten Nebenwirkungen sind Blutungskomplikationen und Thrombozytopenie.

Summary

Platelet inhibitors.

An overview

- *Aspirin is still the gold standard in both the acute phase and the long-term secondary prevention of cardiovascular diseases (acute coronary syndrome, cerebrovascular infarction). Primary prophylaxis with aspirin is confined to patients with additional cardiovascular risk factors and to patients with atrial fibrillation at low risk for cerebrovascular infarction.*
- *Clopidogrel in combination with aspirin is of additional benefit in acute coronary syndromes (unstable angina, NSTEMI, STEMI), especially after stent implantation. At present, clopidogrel treatment should preferably continue for 3 months after bare-metal stent and 9–12 months after drug-eluting stent place-*

¹ H.-J. Beer hat Forschungsgelder und/oder Rednerhonorare von den Firmen sanofi-aventis, GSK und AstraZeneca erhalten.

Einleitung

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Europa und den Vereinigten Staaten dar; in den USA sterben jährlich über 900 000 Menschen an deren Folgen [1]. Bei den zugrundeliegenden Mechanismen der Atherogenese spielen in der Akutphase in erster Linie die Plaque-Ruptur sowie die darauffolgende Gerinnungsaktivierung und lokale Thrombusbildung eine entscheidende Rolle. Über eine Reihe von Mechanismen kann die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten beeinflusst werden (Abb. 1):

- Hemmung der Thromboxan-Synthese (Acetylsalicylsäure)
- Hemmung des ADP-Rezeptors P2Y₁₂ (Clopidogrel, Prasugrel, Cangrelor)
- Hemmung des GP-IIb/IIIa-Rezeptors (Abciximab, Tirofiban, Integrilin)
- Hemmung der Adenosin-Wiederaufnahme (Dipyridamol).

In dieser Review werden die Wirkmechanismen sowie der klinische Einsatz der oben beschriebenen Medikamente zusammengefasst. Darüber hinaus können eine Vielzahl anderer in der kardiovaskulären Medizin angewandter Medikamente

Abkürzungen

ACC	= American College of Cardiology
ACS	= Akutes Koronarsyndrom
AHA	= American Heart Association
AKB	= Aorto-koronarer Bypass
AMI	= Acute myocardial infarction
AP	= Angina pectoris
camp	= Zyklisches Adenosin-Monophosphat
CVI	= Zerebrovaskulärer Insult
ESC	= European Society of Cardiology
GP IIb/IIIa	= Glykoprotein IIb/IIIa
MACE	= Major adverse cardiac events
MI	= Myocardial infarction
Non-STEMI/NSTEMI	= Non-ST-elevation myocardial infarction
NSAR	= Nicht-steroidale Antirheumatika
PAVK	= Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	= Percutaneous coronary intervention
PTCA	= Percutaneous transluminal coronary angioplasty
SCAI	= Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
STEMI	= ST-elevation myocardial infarction

ment. In all other cases, clopidogrel alone offers only marginally greater benefit over aspirin in secondary prevention; the general combination of aspirin plus clopidogrel is not recommended for other indications in view of the increased bleeding risk. Clopidogrel is indicated in patients who cannot tolerate aspirin and in patients suffering an ischaemic stroke while on aspirin.

- Both aspirin and clopidogrel resistance and nonresponders have been described; the underlying mechanisms are complex and the correlation of laboratory results with the clinical endpoint in a given patient can be difficult. At present, it would seem too early to derive a therapy indication from a laboratory finding.
- In the acute phase of ischaemic stroke the combination of aspirin with the adenosine-reuptake inhibitor dipyridamole appears to be of small but significant additional therapeutic benefit.
- GP IIb/IIIa inhibitors are cost-effective and efficacious in the treatment of acute coronary syndromes; the common side effects are bleeding and thrombocytopenia.

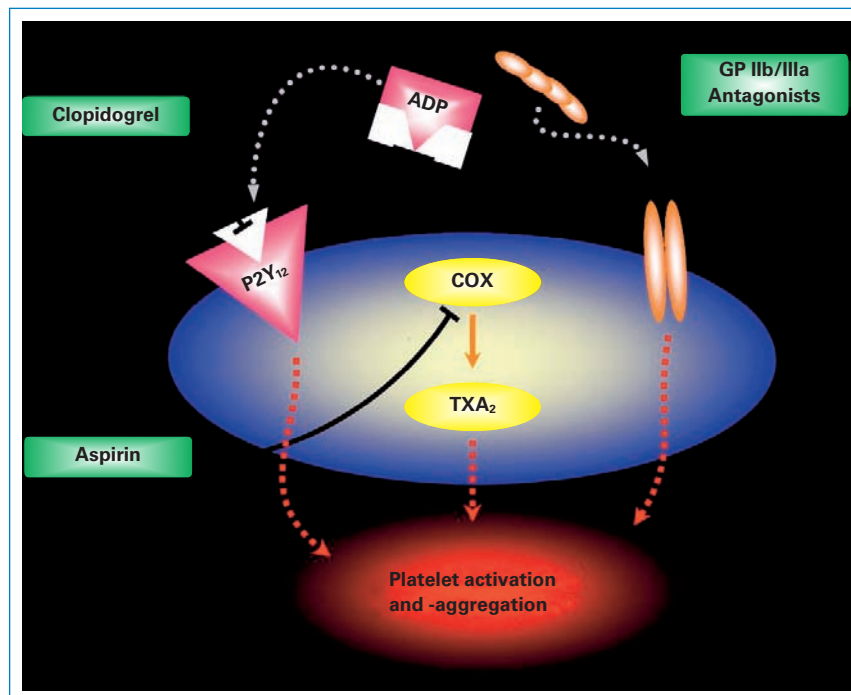


Abbildung 1

Angriffsorte Plättchen-hemmender Substanzen.

ADP: Adenosine Diphosphate; COX: Cyclooxygenase; GP: Glykoprotein; TXA₂: Thromboxan. Siehe Text für Details.

mit antithrombotischer Wirkung (z.B. Heparin, Nitrate, thrombolytische Substanzen) direkt oder indirekt die Plättchenfunktion hemmen; sie sollen hier jedoch nicht diskutiert werden.

Thrombozytenphysiologie

Die Thrombozyten als anukleäre Zellfragmente sind verantwortlich für die Initiation hämostatischer Mechanismen. Adhäsion, Aggregation, Sekretion und Interaktion mit Gerinnungsfaktoren stellen die entscheidenden vier Plättchenaktivierungsprozesse dar. Zirkulierende Throm-

bozyten gelangen normalerweise nicht in Kontakt mit der subendothelialen Bindegewebs-Matrix; ist deren Integrität jedoch durchbrochen, erfolgt eine Interaktion des Von-Willebrand-Faktors und des Kollagens mit den Plättchen. Die subendotheliale Matrix bietet nicht nur eine Oberfläche für die Plättchenadhäsion, sondern stellt gleichzeitig einen starken Stimulus für die Plättchenaktivierung dar. Hier adhären die Thrombozyten z.B. an Kollagenfasern; sie sezernieren u.a. ADP und Thromboxan, welches wiederum benachbarte Plättchen im Sinne eines positiven Feedback-Mechanismus stimuliert. Die aktivierten Thrombozyten binden direkt zirkulierendes Fibrinogen über das reichlich vorhandene (50 000–100 000 Kopien/Plättchen) Glykoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), das durch die Stimulation einen höher affinen Zustand erreicht. Fibrinogen kann simultan zwei GP-IIb/IIIa-Rezeptoren binden und dient somit als Brücke zwischen zwei Plättchen (Abb. 2). Die sukzessive Vernetzung von Thrombozyten mit Fibrinogen führt zur Ausbildung grosser Aggregate. Ein quervernetztes Fibrin und ein Rezeptor-Clustering stabilisiert letztlich das wachsende Plättchenaggregat weiter.

Acetylsalicylsäure

Wirkmechanismus

Aspirin (Acetylsalicylsäure) ist weiterhin der am häufigsten verwendete Thrombozytenhemmer, da es einerseits effektiv, andererseits verhältnismässig nebenwirkungsarm und kostengünstig ist. Aspirin hemmt die Cyclooxygenase (COX) der Thrombozyten, die für die Produktion von Thromboxan A₂ (TXA₂), einem starken Promotor der Plättchenaggregation und Vasokonstriktion, verantwortlich ist [2]. Durch die irreversible Natur der COX-Hemmung resultiert eine deutlich herabgesetzte TXA₂-Bildung für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten (zehn Tage). Schon kleine Mengen von Aspirin (75–100 mg/d) acetylieren einen Aminosäurerest (Serin 529) in der Nähe des aktiven Zentrums der COX irreversibel. Aspirin besitzt weitere Wirkungen über die Plättchenhemmung hinaus und reduziert beispielsweise die Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine (z.B. Interleukin-6) sowie inflammatorischer Marker (z.B. C-reaktives Protein [CRP]) [3].

Aspirin beim akuten Koronarsyndrom

Klinisch zeigt Aspirin einen sicheren therapeutischen Effekt beim akuten Myokardinfarkt mit einem guten Nutzen-Risiko-Profil. In einem mit Placebo kontrollierten Vergleich an 17 187 Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigte sich nach fünf Wochen eine hochsignifikante Mortalitätsreduktion von 23% für Aspirin allein, 25% für Streptokinase allein und 43% für die Kombination von Aspirin mit Streptokinase [4]. Darüber hinaus konnten etliche randomisierte Studien die Effi-

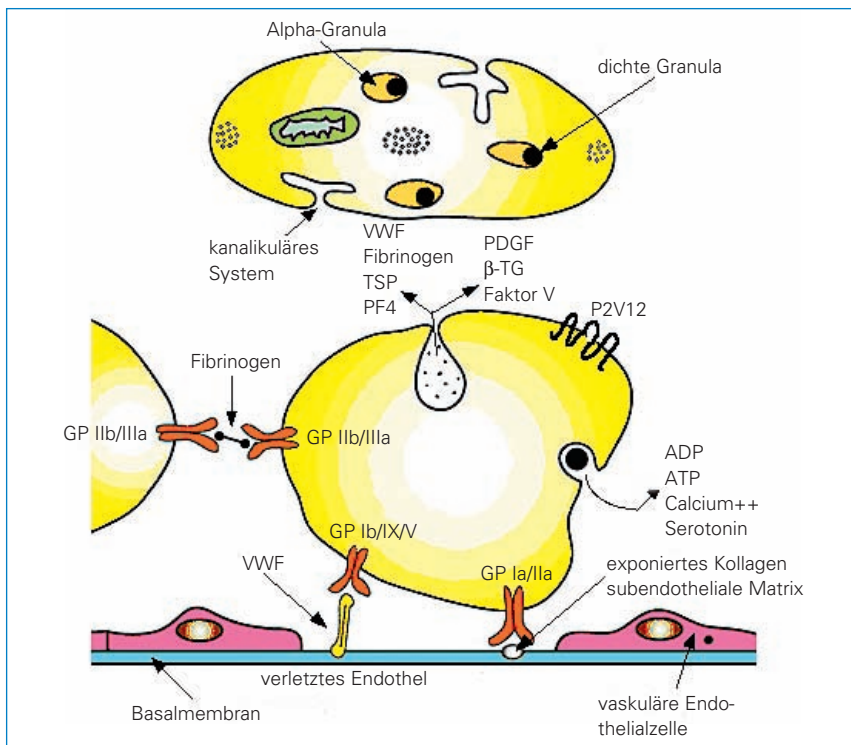


Abbildung 2

Der Thrombozyt und seine Interaktionen. Schematische Darstellung des Thrombozyten (oben) mit seinen Alpha-Granula und den dichten Granula sowie dem kanalikulären System. Im unteren Teil sind die Hauptfunktionen des Plättchens dargestellt (Sekretion der Speicherprodukte, Adhäsion mittels Oberflächenglykoproteinen an Kollagenfasern, Aggregation mit anderen Plättchen durch Brückenbildung mit Fibrinogen).

Abkürzungen: VWF: Von-Willebrand-Faktor; TSP: Thrombospondin; PF4: Plättchenfaktor 4; PDGF: Platelet derived growth factor; β-TG: Beta-Thromboglobulin; ADP: Adenosin-Diphosphat; ATP: Adenosin-Triphosphat.

ziens von Aspirin bei Patienten mit instabiler AP oder NSTEMI beweisen [5, 6]. Die ACC/AHA-Guidelines empfehlen beim akuten Myokardinfarkt die sofortige Applikation einer Ladedosis von 162,5 bis 325 mg Aspirin in einer nicht retardierten Form, gefolgt von einer täglichen Erhaltungsdosis zwischen 75 und 162,5 mg [7].

Aspirin beim ischämischen zerebrovaskulären Insult (CVI)

Der nützliche Effekt von Aspirin beim ischämischen zerebrovaskulären Insult konnte ebenfalls in zwei grossen Studien belegt werden [8, 9]. Obgleich die positiven Effekte bei diesem Patientenkollektiv nicht so eindrucklich erscheinen (Risiko-reduktion 5,3% vs 5,9% bzw. 11,3% vs 12,4%), reduziert Aspirin beim akuten CVI die Mortalität und Rezidivrate und sollte beim ischämischen CVI so rasch wie möglich appliziert werden, sobald eine zerebrale Blutung ausgeschlossen werden kann. Auch hier ist für einen raschen klinischen antithrombotischen Effekt eine Ladedosis mit 162,5–325 mg notwendig.

Aspirin zur Sekundär- und Primärprophylaxe

Der Langzeiteffekt einer Aspirin-Therapie als Sekundärprophylaxe reduziert das Risiko für MI, CVI und vaskulären Todesfall bei einer Vielzahl

vorausgegangener kardiovaskulärer Erkrankungen. In einer der Metaanalysen von 287 randomisierten Studien mit gesamt 135 000 Hochrisikopatienten (Zustand nach MI, TIA, CVI, stabile/instabile AP, AKB, PAVK, Vorhofflimmern) reduzierte die Plättchenhemmung (vorwiegend mit Aspirin) das Risiko für ernste kardiovaskuläre Ereignisse um rund 25% [10].

Die aktuelle Datenlage zur Primärprävention mittels Aspirin umfasst sechs grosse Studien und deren Metaanalyse. In diesen Untersuchungen konnte zwar die Inzidenz eines ersten Myokardinfarkts um etwa ein Drittel gesenkt werden, eine klare Auswirkung auf die CVI-Rate oder die kardiovaskuläre Mortalität konnte bisher jedoch nicht gezeigt werden. In der Physician's Health Study wurde 22 000 männlichen Ärzten Plazebo oder 325 mg Aspirin appliziert [11]. Bereits nach fünf Jahren zeigte sich eine signifikante 44prozentige Reduktion der Myokardinfarkte (bei einer tendenziell vermehrten Rate intrakranieller Blutungen). In der kürzlich publizierte Women's Health Study hingegen führte bei 40 000 gesunden Frauen mit niedrigem kardiovaskulärem Risikoprofil die Einnahme von 100 mg Aspirin jeden zweiten Tag über zehn Jahre verglichen mit Plazebo zu keiner Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse oder der Gesamtmortalität [12]. Lediglich die Altersgruppe über 65 Jahre zeigte unter Aspirin eine geringere Inzidenz von CVIs, dafür traten hier tendenziell gleichzeitig eher mehr Myokardinfarkte auf. Intrakranielle Blutungen und gastrointestinale Blutungen lagen zudem erwartungsgemäss in der Verumgruppe höher.

Entsprechend sollte die Indikation zur Primärprophylaxe restriktiv gestellt werden. Die American Heart Association (AHA) empfiehlt aktuell den primären Einsatz von Aspirin bei gesunden Individuen, deren kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko bei 6–10% liegt (gemäss Framingham risk score); von einer generellen Aspirineinnahme bei Gesunden unter 50 Jahren wird hingegen klar abgeraten. Aspirin wird zur Primärprophylaxe empfohlen für alle Diabetiker mit Hinweisen für eine kardiovaskuläre Erkrankung; bei Typ-2-Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit konnte über fünf Jahre unter Aspirin eine Reduktion der kardialen Mortalität um 5% gezeigt werden [13]. Aspirin wird ebenfalls zur Primärprophylaxe beim Vorhofflimmern mit geringem Risiko (CHADS Score 0 oder ggf. 1) für thromboembolische Komplikationen empfohlen [14]. Die Kombination von Clopidogrel und Aspirin hingegen scheint gegenüber der oralen Antikoagulation keinen Benefit zu bringen und ist eher mit einem erhöhten Blutungsrisiko behaftet [15].

Probleme in der Anwendung

Trotz des etablierten Nutzens von Aspirin bleibt der konsequente klinische Einsatz oft suboptimal. In einer amerikanischen Untersuchung bei 1000 Spitälern im Jahr 1993 erhielten nur 77%

der Patienten mit akutem Myokardinfarkt Aspirin; im Jahr 1999 stieg der Prozentsatz immerhin auf 83% an [16]. Vor allem ältere Patienten scheinen noch unterversorgt. Hierzulande scheinen die Daten besser; so war der Einsatz von Aspirin in der AMIS Plus Registry >90% [17]. Mit einem konsequenten Einsatz dieses kostengünstigen Medikaments wären in der Tat einige zusätzliche kardiovaskuläre Ereignisse vermeidbar.

«Aspirin-Resistenz» und Aspirinunverträglichkeit

Bei manchen Patienten beobachtet man unter Aspirintherapie ein klinisch wie laborchemisch (s.u.) unzureichendes Ansprechen mit der Folge weiterer kardiovaskulärer Ereignisse (sogenannte Non-Responders). Eine Dosiserhöhung führt in diesen Fällen zu keinem zusätzlichen Nutzen sondern lediglich zu einer Erhöhung der Nebenwirkungen (speziell des gastrointestinalen Blutungsrisikos). Obwohl verschiedene klinische und labortechnische Untersuchungen dabei eine Aspirin-Resistenz nahelegen können, muss primär in solchen Fällen auch an eine Complianceproblematik gedacht werden. Etliche Labortests können die unterschiedlichen Reaktionsmuster der Plättchen auf Aspirin demonstrieren. Mit diesen Tests konnten Aspirin resistente oder sog. «Semiresponders» in einer Bandbreite zwischen 0,4% und 35% identifiziert werden [18]. Diverse Beobachtungs- und Case-Control-Studien zeigten gleichwohl Assoziationen zwischen pathologischer Ex-vivo-Thrombozytenhemmung und entsprechenden kardiovaskulären Endpunkten [19]. Labortechnische Limitationen, die individuelle Streuung und der Bezug zur Klinik lassen noch viele Fragen offen. Als pathophysiologische Ursachen werden Interaktionen, Plättchen-Polymorphismen im COX-1-Gen, PLA1/A2-Polymorphismen oder eine verstärkte Plättchenaktivierung diskutiert. Unter Berücksichtigung der Limitationen aktueller Studien muss die Aspirin-Resistenz vorerst als interessantes Modell betrachtet werden, dessen klinische Bedeutung noch nicht vollständig demonstriert werden konnte. Grundsätzlich erscheint ein Wechsel von Aspirin auf Clopidogrel aufgrund von pathologisch ausfallenden In-vitro-Tests zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt, wohl aber im Fall des Auftretens eines klinischen Ereignisses unter Aspirintherapie (s.o.). Ebenfalls wird im Falle einer Aspirinunverträglichkeit (Allergie, gastrointestinale Blutung) der Wechsel auf Clopidogrel empfohlen. Bei Aspirinallergie kann darüber hinaus eine Desensibilisierung sowie der Wechsel auf eine andere Verabreichungsform (z.B. Aspégic) erwogen werden.

Selektive COX-2-Hemmer («Coxibs» und NSAR

Das Gleichgewicht zwischen Thromboxan auf der einen und Prostazyklin auf der anderen Seite ist für die Homöostase der Thrombusbildung von

entscheidender Bedeutung. Thrombozyten besitzen lediglich das COX-1-Isoenzym, so dass durch Aspirin die Thromboxanbildung potent inhibiert wird (s.o.); die selektive Hemmung des Isoenzym COX-2, welche in Endothelzellen induziert werden kann, resultiert hingegen in einer signifikanten Hemmung der Prostazyklinsynthese [2]. Die Sorge, dass durch die Gabe von selektiven COX-2-Hemmern wie Rofecoxib (Vioxx®) oder Celecoxib (Celebrex®) ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch Verschiebung der Prostazyklin/Thromboxan-Balance entstehen könnte, schien durch die Häufung kardiovaskulärer Nebenwirkungen durch Rofecoxib [20] sowie möglicherweise auch Celecoxib [21] bestätigt; Ähnliches scheint jedoch auch beim Einsatz nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) nicht ausgeschlossen [22]. Es bleibt zudem festzuhalten, dass bis dato keine Daten von randomisierten, doppelt-verblindeten Studien vorliegen, in denen spezifisch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse nach Celecoxib- oder NSAR-Einnahme untersucht wurden; gleichzeitig suggerieren neuere Metaanalysen kein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil von Celecoxib, verglichen mit konventionellen NSAR [23], so dass momentan keine Empfehlungen für oder gegen den Einsatz von Celecoxib versus NSAR bei Patienten unter Aspirintherapie gemacht werden können.

Hemmung der Adenosin-Wiederaufnahme (Dipyridamol)

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Dipyridamol ist nicht endgültig geklärt. Es scheint jedoch die thrombozytäre Aufnahme von Adenosin zu hemmen, was eine Erhöhung der lokalen Adenosinkonzentration zur Folge hat; hierdurch wird die Adenylatzyklase stimuliert, was zu einer Erhöhung der cAMP-Spiegel führt. Letzteres wiederum verhindert die Mobilisation von freiem Kalzium, womit ein entscheidender Schritt in der Plättchenaktivierung gehemmt wird [24]. Darüber hinaus wirkt Dipyridamol vasodilatierend, zum einen durch den direkten vasodilatativen Effekt des durch die Dipyridamolwirkung extrazellulär vermehrten Adenosins, zum anderen durch die gleichzeitige Hemmung der Phosphodiesterase.

Anwendung in der Kardiologie

In einer grossen Metaanalyse konnte durch die Zugabe von Dipyridamol zu Aspirin keine Reduktion bezüglich des Gesamtpunktes (vaskuläre Ereignisse inklusive MI, CVI und Tod durch vaskuläre Erkrankung) beobachtet werden [10]. Der Einsatz in der Kardiologie beschränkt sich daher auf Anwendung in der Ischämiediagnostik im Rahmen der Stress-Echokardiographie sowie Stress-Szintigraphie.

Dipyridamol zur CVI-Sekundärprophylaxe

In einer randomisierten Studie konnte durch die Kombination von Dipyridamol mit Aspirin der kombinierte Endpunkt (Tod durch vaskuläre Ursache, nicht-tödlicher CVI, nicht-tödlicher MI, schwere Blutungskomplikation) signifikant gesenkt werden (13% vs 16%, absolute Risikoreduktion 1,0% pro Jahr) [25]. Gemeinsam mit vorgängigen Metaanalysen kann hiernach das Risiko für den kombinierten Endpunkt von Tod durch Gefässerkrankung, CVI und MI durch die Behandlung mit Dipyridamol um 18% gesenkt werden (RR 0,82, 95% CI 0,74–0,91).

Als Nebenwirkung treten in erster Linie Kopfschmerzen auf, weshalb eine nicht unerhebliche Anzahl Patienten unter Aspirin und Dipyridamol die (3x tägliche) Behandlung abbrechen. Angesichts der statistisch signifikanten, aber klinisch nicht riesigen Benefits konnte sich die Kombination nicht auf breiter Ebene durchsetzen.

Thienopyridine

Wirkmechanismus/Ticlopidin

Die Thienopyridine Ticlopidin und dessen Nachfolgepräparat Clopidogrel blockieren irreversibel die Bindung von ADP an den plättchenspezifischen Rezeptor P2Y₁₂ und damit die Plättchenaggregation (Abb. 2). Die Wirkung von Ticlopidin, dem ersten Thienopyridin, beginnt (Ladedosis-abhängig) nach 5, 24, 48 Stunden und erreicht ihr Maximum nach drei bis sechs Tagen. Ticlopidin senkt bei Patienten mit Non-STEMI die Myokardinfarktrate und Todesfälle signifikant um 46% nach sechs Monaten [26]. Trotz guter Wirkung, insbesondere auch in der Anwendung nach koronarer Stentimplantation, wurde Ticlopidin durch Clopidogrel aufgrund seines Nebenwirkungsprofils verdrängt. Die gravierendste Nebenwirkung, welche in 2,4% aller Patienten beobachtet wurde, ist die Neutropenie; sie tritt in der Regel in den ersten drei Behandlungsmonaten auf und verlangt den sofortigen Therapieabbruch. Ticlopidin bietet sich aktuell in erster Linie noch als Ausweichpräparat für Clopidogrel (z.B. bei Clopidogrel-Allergie) nach Stentimplantation an.

Clopidogrel im akuten Koronarsyndrom

Der Nutzen von Clopidogrel im akuten Koronarsyndrom konnte in zahlreichen grossen Multicenterstudien demonstriert werden; plazebokontrollierte Studien liegen für Clopidogrel nicht vor, vermutlich aus ethischen Gründen in Anbetracht des bekannten grossen Nutzens von Aspirin in diesem Patientenkollektiv (s.o.). In der CURE-Studie wurden über 12 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile AP, NSTEMI) innerhalb 24 Stunden randomisiert mit Aspirin oder Aspirin plus Clopidogrel behandelt (300 mg Ladedosis, dann 75 mg täglich) [27]. Nach neun Monaten konnte eine Reduktion des primären End-

punktes von 11,4 auf 9,3% beobachtet werden, hauptsächlich durch Verhinderung von Myokardinfarkten. Das Blutungsrisiko war zwar signifikant erhöht für grössere Blutungen (3,7 vs 2,7%), nicht aber für lebensbedrohliche Blutungen oder einen hämorrhagischen Insult. In der PCI-CURE-Subgruppenanalyse konnte bei Patienten mit geplantem koronarem Stenting der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt ebenfalls von 6,5 auf 4,5% gesenkt werden [28]; dieser Effekt war anhaltend über 8 Monate, ohne erhöhte Blutungen. In der CLARITY-TIMI-28- [29] und COMMIT-2-Studie [30] wurde der Einsatz von Clopidogrel im akuten ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) untersucht. In der ersten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Clopidogrel die Wahrscheinlichkeit eines Wiederverschlusses nach perkutaner Intervention signifikant gesenkt werden konnte. In der zweiten Untersuchung wurde in China 46 000 Patienten mit STEMI innerhalb von 24 Stunden Aspirin plus Placebo oder Clopidogrel verabreicht. Nach 16 Tagen konnte in der Aspirin-plus-Clopidogrel-Gruppe eine Mortalitätsreduktion von 8,1 auf 7,5% gezeigt werden. Aktuelle Untersuchungen mit einer Initialdosis von 600 mg Clopidogrel vor koronarer Intervention (verglichen mit 300 mg) scheinen die myokardiale Schädigung nach PTCA sowie die Notwendigkeit für Zielgefässrevaskularisationen weiter zu reduzieren [31]. Speziell nach Implantation von medikamentös beschichteten («drug-eluting») Stents erscheint eine längerfristige (neun bis zwölf Monate) Gabe von Clopidogrel insbesondere zur Verhinderung der zwar seltenen, jedoch häufig fatal endenden In-Stent-Thrombose indiziert [32]; nach Auftreten einer Stent-Thrombose kann eine noch längere, gegebenenfalls sogar lebenslange duale Plättchenhemmung in Erwägung gezogen werden. Weil aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos Clopidogrel vorzugsweise 5 Tage vor einer aortokoronaren Bypassoperation abgesetzt werden sollte, bleibt beim frühen Einsatz von Clopidogrel im akuten Koronarsyndrom eine gewisse Rest-Unsicherheit. Da jedoch der Anteil der Patienten, bei denen eine Notfall-Bypassoperation indiziert ist, verschwindend klein ist verglichen mit dem Benefit, der aus einer raschen dualen Plättchenhemmung resultiert, wird der generelle frühe Einsatz von Aspirin und Clopidogrel routinemässig angewendet.

Thienopyridine vs Aspirin in der Sekundärprävention

Etlche Studien haben Aspirin mit den Thienopyridinen Clopidogrel und Ticlopidin in der Sekundärprävention verglichen. In der CAPRIE-Studie hatte Clopidogrel einen knapp signifikanten Vorteil gegenüber Aspirin in der Sekundärprävention von CVI, MI und PAVK [33]; gemäss dieser Studie müssten jedoch rund 200 Patienten von Aspirin auf Clopidogrel umgestellt werden,

um einen CVI, MI oder Tod durch kardiovaskuläre Ursache zu verhindern. Zudem würde der routinemässige Einsatz von Clopidogrel alleine oder in Kombination mit Aspirin zusätzliche Kosten – je nach Berechnung – von 23 000 bis 130 000 US-Dollar pro gewonnenes qualitätsangepasstes Lebensjahr kosten, was somit für die meisten Heilanzeigen noch eine restriktivere Indikationsstellung rechtfertigt [34].

In einer Metaanalyse von vier Studien von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko konnte durch den Einsatz von Ticlopidin oder Clopidogrel verglichen mit Aspirin über zwei Jahre eine Risikoreduktion von 9% in vaskulären Ereignissen erzielt werden [35]. Die Patienten unter Thienopyridintherapie hatten weniger gastrointestinale Nebenwirkungen und Blutungen, erfuhren jedoch signifikant häufiger eine Neutropenie, Ausschläge und Diarrhoe. Gesamthaft muss somit der eher marginale Benefit gegenüber Aspirin in diesen Studien abgewogen werden gegen die ernsteren Nebenwirkungen und den deutlich höheren Kosten.

In der CHARISMA-Studie führte in Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankung oder hohem kardiovaskulärem Risikoprofil die Kombination von Aspirin plus Clopidogrel tendenziell zu vermehrten Blutungen und zu einer signifikant erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren [36]. Die Kombination von Aspirin und Clopidogrel in der routinemässigen Sekundärprophylaxe wird daher ausserhalb der oben beschriebenen Indikation nach Stentimplantation nicht empfohlen.

Clopidogrel in der Sekundärprävention beim ischämischen CVI

Bei ischämischen CVIs stellt Clopidogrel eine akzeptierte Option bei Patienten mit einem Re-Infarkt unter bereits etablierter Aspirintherapie dar. Aufgrund der MATCH-Studie sollte die Kombination von Clopidogrel und Aspirin wegen erhöhtem Blutungsrisiko und fehlendem Effekt jedoch vermieden werden [37]. Eine Erstlinientherapie mit Clopidogrel wird ebenfalls nicht empfohlen, ausser bei Vorliegen anderer Indikationen, die den Einsatz von Clopidogrel bedingen (z.B. einem akuten Koronarsyndrom oder Stentimplantation) oder bei Aspirinunverträglichkeit.

In Subgruppenanalysen der CAPRIE- und CURE-Studie profitierten auch Patienten mit PAVK von einer Therapie mit Clopidogrel im Vergleich zu Aspirin [27, 33]. Aufgrund der hohen Kosten erscheint im klinischen Alltag diesbezüglich ein gezielter Einsatz empfehlenswert.

Die nächste Generation – Prasugrel und Cangrelor

Die Sicherheit und Effektivität neuerer Thienopyridine werden gegenwärtig in klinischen Studien evaluiert. Das Thienopyridin Prasugrel ist verglichen mit Clopidogrel potenter, schneller im

Erreichen der Wirkung und konsistenter in der Plättchenhemmung und wird gegenwärtig unter anderem in der TRITON-TIMI-38-Studie bei Patienten mit moderatem bis hohem Risiko eines akuten Koronarsyndroms untersucht. Es konnte eine Verminderung der Myokardinfarkte und Reinterventionen gezeigt werden unter Inkaufnahme vermehrter Blutungen bei gleicher Mortalität [38]. Erste Erfahrungen mit Cangrelor, einem intravenös verabreichbaren, reversiblen kompetitiven ADP-P2Y₁₂-Antagonisten, zeigen ebenfalls eine effektive und sichere Plättchenhemmung bei PCI-Patienten [39].

Thienopyridin-Resistenz

Ein ähnliches Problem wie bei Aspirin stellt sich auch mit Thienopyridinen, da ebenfalls Non-responder unter Clopidogrel beschrieben sind. Die Häufigkeit des Auftretens einer Clopidogrel-Resistenz reicht (abhängig von der Indikation, Clopidogredosis sowie den benutzten Plättchenfunktionstests) von 4 bis 30% [40]. In einer Nachbeobachtung von 60 Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach PTCA kam es bei sieben Patienten zu acht kardiovaskulären Ereignissen – in sieben der Ereignisse konnte laborchemisch eine Clopidogrel-Resistenz identifiziert werden [41]. Unter gleichzeitiger Verabreichung von Clopidogrel und Atorvastatin scheinen zudem molekulare Interaktionen aufzutreten: [42] Clopidogrel ist eine Prodrug, die hepatisch über das Zytochrom-p450-3A4-Isoenzym zu seiner aktiven Form konvertiert wird; da etliche Statine ebenfalls Substrat für das CYP-3A4 darstellen, wird postuliert, dass gewisse Statine die hepatische Aktivierung von Clopidogrel dosisabhängig kompetitiv inhibieren könnten. In der Tat scheint in der CREDO-Studie ein Trend bezüglich besseren Outcomes unter Pravastatin verglichen mit Atorvastatin zu bestehen [43]; andererseits ist der kombinierte Nutzen der Statine (inklusive Atorvastatin) mit Clopidogrel deutlich höher als der Einzeleffekt. Diesbezüglich sollten die nachfolgenden Präparate Prasugrel und Cangrelor einen Vorteil haben, da die Prodrug-Problematik respektive Latenz bis zum Wirkungseintritt nach Ladedosis eliminiert werden kann.

Gesamthaft erscheint das Phänomen der Thienopyridin-Resistenz zwar bedeutsam und potentiell klinisch relevant; gleichwohl liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Daten aus prospektiven Studien vor, in welchen die Ausgangsplättchenaktivität, der Grad der Hemmung durch Clopidogrel und die Korrelation mit klinischen Ereignissen untersucht wurden. Die Variabilität der Labortests erschwert zudem noch den Einzug in die tägliche Routine.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten

Abciximab

Eine äusserst potente Hemmung der Plättchenaggregation kann mit den intravenös zu verabreichenden GP-IIb/IIIa-Inhibitoren erzielt werden (orale Formen dieser Medikamentengruppe zeigten keinen positiven Effekt, sondern sogar eine erhöhte Mortalität) [44]. Abciximab (ReoPro®) ist ein muriner monoklonaler Antikörper gegen den GP-IIb/IIIa-Rezeptor. 80% der GP-IIb/IIIa-Rezeptoren sind nach zwei Stunden gebunden, und die Plättchenaggregation wird vollständig inhibiert; die Plättchenfunktion erholt sich teilweise nach etwa 48 Stunden.

In den meisten Untersuchungen wurden GP-IIb/IIIa-Inhibitoren kombiniert mit Aspirin und Heparin (damals noch ohne Clopidogrel) eingesetzt. In der EPIC-Studie konnte bei Patienten mit Non-STEMI (mit anschliessender Angiographie und Intervention) eine Reduktion von Tod, Myokardinfarkt oder Reintervention um 62% dokumentiert werden [45]. Ähnlich gute Wirkung zeigte Abciximab in der CAPTURE-Studie bei Patienten mit refraktärer instabiler Angina pectoris vor, während und nach PTCA (28% Risikoreduktion für Tod, MI oder Notfall-Reintervention) [46]. In der GUSTO-4-ACS-Studie hingegen führte Abciximab bei Patienten mit Non-STEMI ohne frühe Revaskularisation nach einem Jahr zu keinem Mortalitätsbenefit [47]; in der Gruppe mit negativem Troponin war die Mortalität unter Abciximab sogar erhöht. Ein Teil dieses Ergebnisses könnte auf die Dosierung bzw. den Grad der Plättchenhemmung zurückzuführen sein. Diese Resultate implizierten jedoch bereits, dass Patienten mit niedrigem Risikoprofil, welche voraussichtlich nicht einer Angiographie unterzogen werden, nicht mit einem GP-IIb/IIIa-Antagonisten behandelt werden sollten. Die ursprüngliche Befürchtung bezüglich allergischer Reaktionen bei Readministration von Abciximab aufgrund humaner antichimärer Antikörper konnte hingegen nicht bestätigt werden.

Tirofiban, Eptifibatide

Tirofiban (Aggrastat®) ist ein nonpeptidischer Inhibitor des GP-IIb/IIIa-Rezeptors, dessen dosisabhängige Plättchenaggregationshemmung bereits nach wenigen Minuten beginnt. Da es sich um eine kompetitive reversible Hemmung der Rezeptoren handelt, ist die Plättchenfunktion bereits sechs Stunden nach Sistieren der Infusion wieder vorhanden, was einen deutlichen Vorteil bei einer dringlichen Bypassoperation bedeutet. In der RESTORE-Studie resultierte die Anwendung von Tirofiban bei Patienten mit instabiler AP oder akutem MI in einer Reduktion des Gesamtpunktes (inkl. Tod, MI, PCI, Revaskularisation, Bypassoperation) von 38% nach zwei Tagen und 27% nach sieben Tagen [48].

Eptifibatide (Integrilin®) ist ein nicht-immunogenes zyklisches Heptapeptid mit einer Halbwertszeit von 10 bis 15 Minuten. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom konnte Eptifibatide die Inzidenz von Tod oder MI um 1,5% senken [49].

Nebenwirkungen und Empfehlungen für den klinischen Einsatz

Alle drei Substanzen haben in der Indikation der instabilen Hochrisiko-Koronarsituation ein günstiges Kosten-Nutzen-Profil. In einer Metaanalyse zeigte sich eine erhöhte Neigung zu schweren Blutungen (2,4 vs 1,4%), jedoch kein signifikant erhöhtes Risiko intrakranieller Blutungen [50]. Auch nach Vorbehandlung mit einer Ladedosis von 600 mg Clopidogrel (plus gleichzeitiger Gabe von Aspirin) führt die Behandlung mit Abciximab in Patienten mit NSTEMI und PCI zu einer Reduktion des Gesamtpunktes (Tod, MI, dringliche Zielgefäss-Revaskularisation) um 25% (8,9% vs 11,9%), ohne das Blutungsrisiko oder die Transfusionspflichtigkeit signifikant zu erhöhen [51]. Unter weiteren Nebenwirkungen erscheint speziell die Thrombozytopenie (rund 1–2%) von grosser Bedeutung, was engmaschige frühe Thrombozytenkontrollen erforderlich macht [52]. Von besonderer Bedeutung ist das Blutungsrisiko bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance, nicht Kreatinin-Serumwerte beachten!) und bei Frauen. In beiden Situationen spielt die (relative) Überdosierung eine entscheidende Rolle [53]. Die genaue Indikationsstellung für den optimalen Einsatz von GP-IIb/IIIa-Antagonisten ist aktuell nicht vollständig geklärt. Die ACC/AHA/SCAI-Guidelines von 2005 empfehlen beim STEMI den frühestmöglichen Einsatz von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren; bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI, die einer PCI unterzogen werden oder bei denen eine elektive PCI geplant ist, wird ebenfalls zum Gebrauch von GP-IIb/IIIa-Antagonisten geraten, jedoch wird (speziell aufgrund des Blutungsrisikos) ein Zuwarten bis zur Darstellung der koronaren Anatomie akzeptiert [54].

Zusammenfassung

Thrombozytenhemmer nehmen eine Schlüsselstellung in der Behandlung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen ein.

Aspirin zeigt einen sicheren therapeutischen Effekt sowohl beim akuten Myokardinfarkt als auch beim akuten zerebrovaskulären Insult; bei letzterem scheint darüber hinaus die Anwendung des Adenosin-Wiederaufnahmehemmers Dipyridamol von einem gewissen therapeutischen Zusatznutzen zu sein. Aspirin hat einen etablierten Nutzen in der Langzeit-Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen; die Indikation zur Primärprophylaxe mit Aspirin beschränkt sich

hingegen auf Patienten mit multiplen Risikofaktoren sowie Patienten mit Vorhofflimmern und niedrigem CVI-Risiko. Anwendungsbeschränkungen und -probleme ergeben sich durch Unverträglichkeiten und ein erhöhtes Risiko einer gastrointestinalen Blutung, wobei ein Wechsel auf Clopidogrel erwogen werden kann.

Clopidogrel erwies seinen Nutzen darüber hinaus vor allen Dingen in der dualen Plättchenhemmung mit Aspirin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, NSTEMI, STEMI), insbesondere nach Stentimplantation. In der Sekundärprophylaxe ausserhalb dieses Settings ergibt sich ein kleiner Benefit gegenüber Aspirin. Akzeptierte Indikationen sind die Aspirin-Unverträglichkeit, der Status nach gastrointestinaler Blutung und ein unter Aspirin erfolgtes Ereignis. Die Kombination Aspirin-Clo-

pidogrel zur generellen Sekundärprophylaxe (besonders nach Hirnschlag und bei Vorhofflimmern) ist mit einer Zunahme von Blutungskomplikationen behaftet ohne signifikante Verbesserung des Outcomes und wird nicht empfohlen. Sowohl bei Aspirin als auch bei Clopidogrel sind «Resistenzen» beschrieben. Wegen der Variabilität der Labor-Untersuchungen und der noch schwierigen Korrelation zwischen Labortest und Klinik hat die Anwendung noch keinen Einzugs in den klinischen Alltag gefunden.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid) finden ihre Anwendung im akuten Koronarsyndrom. Ein Benefit liegt speziell bei Hochrisikopatienten und bei geplanter PCI vor. Unter den Nebenwirkungen sind v.a. die Blutungskomplikationen sowie die Thrombozytopenie von Bedeutung.

Literatur

- 1 Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for health-care professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1997;96(8):2751–3.
- 2 Steffel J, Luscher TF, Ruschitzka F, Tanner FC. Cyclooxygenase-2 inhibition and coagulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(Suppl 1):S15–20.
- 3 Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999;100(8):793–8.
- 4 Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349–60.
- 5 Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1369–75.
- 6 Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990;336(8719):827–30.
- 7 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110(9):e82–292.
- 8 CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9066):1641–9.
- 9 The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9065):1569–81.
- 10 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86.

Weiterführende Referenzen [11–54] können im Internet unter der Adresse <http://www.medicalforum.ch> nachgesehen werden.

Korrespondenz:
Dr. med. Michael K. Neuhaus
Innere Medizin
Kantonsspital Baden AG
CH-5404 Baden
michael.neuhaus@ksb.ch

Thrombozytenhemmer

Eine Übersicht

Michael K. Neuhaus, Jan Steffel, Hans-Jürg Beer

Departement Innere Medizin, Kardiologie, Kantonsspital Baden

- 11 Findings from the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.* 1988;318(4):262–4.
- 12 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1293–304.
- 13 Harpaz D, Gottlieb S, Graff E, Boyko V, Kishon Y, Behar S. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. *Am J Med.* 1998;105(6):494–9.
- 14 Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(7):e257–354.
- 15 Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1903–12.
- 16 Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Lambrew CT, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 1994;90(4):2103–14.
- 17 Erne P, Radovanovic D, Urban P, Stauffer JC, Bertel O, Gutzwiller F. Early Drug Therapy and In-Hospital Mortality following Acute Myocardial Infarction. *Heart Drug.* 2003;3:134–140.
- 18 Dalen JE. Aspirin resistance: is it real? Is it clinically significant? *Am J Med.* 2007;120(1):1–4.
- 19 Pamukcu B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;23(3):213–22.
- 20 Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet.* 2005;365(9458):475–81.
- 21 Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, Levin B, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation.* 2006;114(10):1028–35.
- 22 Sudbo J, Lee JJ, Lippman SM, Mork J, Sagen S, Flatner N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study. *Lancet.* 2005;366(9494):1359–66.
- 23 White WB, West CR, Borer JS, Gorelick PB, Lavange L, Pan SX, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2007;99(1):91–8.
- 24 Sudlow C. What is the role of dipyridamole in long-term secondary prevention after an ischemic stroke or transient ischemic attack? *Cmaj.* 2005;173(9):1024–6.
- 25 Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9523):1665–73.
- 26 Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation.* 1990;82(1):17–26.
- 27 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius 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(7):494–502.
- 28 Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527–33.
- 29 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179–89.
- 30 Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607–21.
- 31 von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, 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):2946–50.
- 32 Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007;115(8):1051–8.
- 33 A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329–39.
- 34 Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink MG, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1800–6.
- 35 Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke.* 2000;31(7):1779–84.
- 36 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1706–17.
- 37 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9431):331–7.
- 38 Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesenmeyer J, Weerakkody G, et al. 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):627–35.

- 39 Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, Becker RC, Kereiakes DJ, Gilchrist IC, et al. Initial experience with an 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 e1-689 e10.
- 40 Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J*. 2006;27(6):647-54.
- 41 Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(25):3171-5.
- 42 Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation*. 2004;109(2):166-71.
- 43 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411-20.
- 44 Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation*. 2001;103(2):201-6.
- 45 Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med*. 1994;330(14):956-61.
- 46 Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1429-35.
- 47 Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, et al. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV - Acute Coronary Syndrome) Trial. *Circulation*. 2003;107(3):437-42.
- 48 Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation*. 1997;96(5):1445-53.
- 49 Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integriilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339(7):436-43.
- 50 Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359(9302):189-98.
- 51 Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1531-8.
- 52 Huxtable LM, Tafreshi MJ, Rakkar AN. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Am J Cardiol*. 2006;97(3):426-9.
- 53 Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*. 2006;114(13):1380-7.
- 54 Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113(7):e166-286.

Korrespondenz:

Michael K. Neuhaus

Innere Medizin

Kantonsspital Baden

Im Ergel 1

CH-5404 Baden 4/AG

michael.neuhaus@ksb.ch