Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Kreislauferkrankungen)

Die Bedeutung der point-of-care-Genotypisierung in der antithrombozytären Therapie mit neuen $P2Y_{12}$-Antagonisten bei Akutem Koronarsyndrom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Metzger, Janina Christin

2017

Dekan:	**Professor Dr. I. B. Autenrieth**
1. Berichterstatter:	**Professor Dr. T. Geisler**
2. Berichterstatter:	**Professor Dr. U. Sechtem**
Tag der Disputation:	**24.04.2017**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **3**

Abkürzungsverzeichnis **5**

1. Einleitung **9**
1.1. Epidemiologie der Koronaren Herzkrankheit (KHK) 9
1.2. Pathophysiologie der KHK 10
1.4. Akutes Koronarsyndrom (ACS) 13
1.5. Primäre Hämostase 14
1.6. Rolle der Thrombozyten in der Pathophysiologie des ACS 16
1.7. Medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung 18
1.7.1. Allgemeines 18
1.7.2. COX-Hemmstoffe 18
1.7.3. ADP-Rezeptor-Antagonisten 19
1.7.4. GPIIb/IIIa-Antagonisten 22
1.8. Bioaktivierung der $P2Y_{12}$-Antagonisten 23
1.8.1. Clopidogrel 23
1.8.2. Prasugrel 24
1.8.3. Ticagrelor 25
1.9. Genetische Polymorphismen des CYP2C19-Allels 25
1.10. Fragestellung 26

2. Material und Methoden **29**
2.1. Material 29
2.1.1. Patientenkollektiv 29
2.1.2. Studienprotokoll 29
2.1.3. Geräte, Verbrauchsmaterialien und Software 30
2.1.4. Reagenzien 32
2.2. Methoden 32
2.2.1. Blutprobenvorbereitung 32
2.2.2. Impedanzaggregometrie 32
2.2.3. Genotypisierung 36
2.2.4. Statistische Auswertung 37

3. Ergebnisse **38**
3.1. Demographische Daten der Studienpopulation 38
3.2. Variabilität der PR unter Therapie mit einem $P2Y_{12}$-Antagonisten 42
3.3. Ergebnisse der Impedanzaggregometrie in Abhängigkeit von Genotyp und medikamentöser Therapie 44
3.4. Auswirkungen der antithrombozytären Therapie auf die PR vor und unter medikamentöser Therapie in Abhängigkeit vom Genotyp 46
3.5. Ausmaß weiterer Einflussfaktoren auf die PR unter Therapie 48

4. Diskussion **50**
4.1. Allgemeines 50
4.2. Wirksamkeit von Prasugrel und Ticagrelor beim Allelträger im Vergleich zu Clopidogrel 53
4.3. Auswirkung demographischer Faktoren auf die Vorhersagewahrscheinlichkeit der PR unter Therapie 56
4.4. Weitere Ursachen für ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel 57
4.5. Genotypisierung versus Phänotypisierung 62
4.6. Methodenkritik 64
4.7. Limitierungen der Studie 66
4.8. Schlussfolgerung und Ausblick 68

5. Zusammenfassung **70**

6. Literaturverzeichnis **72**

7. Erklärungen zum Eigenanteil **85**

8. Veröffentlichungen **86**

9. Anhang **87**
9.1. Abbildungsverzeichnis 87
9.2. Tabellenverzeichnis 88
9.3. Danksagung 89
9.4. Curriculum vitae 90

Abkürzungsverzeichnis

ACE	engl.: Angiotensin converting enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ACS	engl.: Acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
ADP	Adenosindiphosphat
ANOVA	engl.: Analysis of variance (Varianzanalyse)
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	CYP2C19*2-Allelträger (*1/*2 oder *2/*2)
AT I	Angiotensin I
ATP	Adenosintriphosphat
AU	engl.: Aggregation units (Einheit für die Thrombozytenaggregation)
AUC	engl.: Area under the curve (Integralfläche)
BMS	engl.: Bare metal stent (nicht-beschichteter Metallstent)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CABG	engl.: Coronary artery bypass graft (Koronararterien-Bypass)
cAMP	engl.: Cyclic adenosine monophosphate (zyklisches Adenosinmonophosphat)
COPD	engl.: Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COX, COX-1, COX-2	Cyclooxygenase bzw. deren Isoenzyme

d.h.	das heißt
DD	Doppeldosis
DES	engl.: Drug eluting stent (mit Medikamenten beschichteter Stent)
DNA	engl.: Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EKG	Elektrokardiogramm
EM	engl.: Extensive metabolizer (Normalmetabolisierer)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPIb/IX	Glykoprotein Ib/IX
GPIIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
h	Stunde
HDL	engl.: High density lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HR	Hazard Ratio
IAP	Instabile Angina pectoris
ICAM-1	engl.: Intercellular adhesion molecule 1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül 1)
IM	engl.: Intermediate metabolizer (intermediäre Metabolisierer)
IP3	Inositoltrisphosphat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	engl.: Left artery descending (Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie)

LDL	engl.: Low density lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte)
LTA	Lichttransmissionsaggregometrie
MEA	engl.: Multiple electrode aggregometry (Aggregometrie mittels mehrerer Messelektroden)
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
ml	Milliliter
mV	Millivolt (Einheit der elektrischen Spannung)
nl	Nanoliter
NO	Stickstoffmonooxid
NSTEMI	engl.: Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
p.o.	per os (orale Zufuhr von Tabletten)
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
paVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	engl.: Percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention)
PM	engl.: Poor metabolizer (langsame Metabolisierer)
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PR	engl.: Platelet reactivity (Plättchenreaktivität)
PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie
PTFE	Polytetrafluorethylen (Teflon)
r-Hirudin	rekombinantes Hirudin

ROC	engl.: Receiver operating characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)
SD	engl.: Standard deviation (Standardabweichung)
StD	Standarddosis
STEMI	engl.: ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TRAP-6	Thrombinrezeptor-aktivierendes Protein 6
VASP	Vasodilatator-stimuliertes Phosphoprotein
VCAM-1	engl.: Vascular cellular adhesion molecule 1 (vaskuläres zelluläres Adhäsionsmolekül 1)
vWF	Von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WT	CYP2C19*1-Wildtyp
z.B.	zum Beispiel
µl	Mikroliter

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie der Koronaren Herzkrankheit (KHK)

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind mit einem Anteil von nahezu 50 % in Europa die häufigste Todesursache von Männern und Frauen[1]. Weltweit gehen ca. 13 % aller Todesfälle alleine auf die KHK zurück[2]. Im Vergleich zum Jahr 2000 starben 2012 – bei gleichzeitiger Abnahme der Sterblichkeitsrate durch Infektionserkrankungen wie AIDS, Durchfallerkrankungen und Tuberkulose – immer mehr Menschen an sogenannten Wohlstandserkrankungen wie KHK und Diabetes mellitus[2].

Die Lebenszeitprävalenz für das Auftreten einer KHK beträgt laut einer Erhebung des Robert-Koch-Instituts Berlin (GEDA-Studie 2010[3]) bei über 65-Jährigen 28,2 % bei Männern und 18,4 % bei Frauen, wobei Männer unabhängig von der Altersgruppe deutlich häufiger betroffen sind. Die Sterblichkeit steigt zusätzlich mit dem Alter[1]. Abbildung 1 zeigt die Haupttodesursachen in Industrieländern im Jahr 2012 pro 100 000 Einwohner.

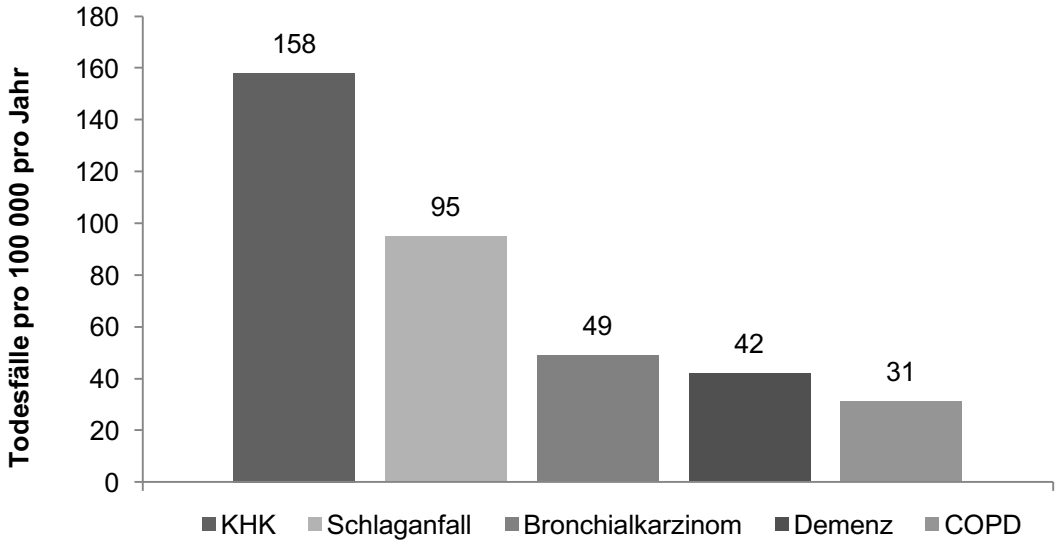

Abbildung 1: Haupttodesursachen 2012 in Ländern mit hohem Durchschnittseinkommen

Todesfälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr. COPD: engl.: Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Quelle: vgl. WHO, 2013[2].

Aktuelle Daten aus Nordamerika belegen, dass in etwa 50 % der Fälle eines plötzlichen Herztods durch KHK zuvor vom Patienten keine Symptome bemerkt wurden[4]. Umso bedeutender ist die Rolle, die der Prävention, Diagnostik und Therapie der KHK zukommt. Vor allem dem frühzeitigen Erkennen und Eliminieren von kardiovaskulären Risikofaktoren kommt immer mehr Bedeutung zu. Zu diesen zählen beispielsweise eine positive Familienanamnese für eine KHK bei erstgradigen Verwandten, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Dyslipidämie und Hypercholesterinämie (erhöhtes LDL-Cholesterin, erniedrigtes HDL-Cholesterin), höheres Lebensalter (♀ ≥ 55 Jahre, ♂ ≥ 45 Jahre) sowie weitere Faktoren wie Adipositas und Bewegungsmangel[5].
Die Kassenärztliche Bundesvereinigung Deutschland hat bereits im Jahr 1989 ein flächendeckendes Screeningprogramm „Check-up 35“ eingeführt, welches gesetzlich Versicherte ab 35 Jahren alle zwei Jahre zur Evaluation ihres kardiovaskulären Risikoprofils in Anspruch nehmen können[6]. Die Krankenkassen übernehmen derzeit die Kosten für eine körperliche Untersuchung, eine Blutdruckmessung, eine Urinuntersuchung und eine Blutentnahme mit Bestimmung der Nüchternglukose und der Blutfette. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010 liege die Teilnahmerate am Screeningprogramm durchschnittlich jedoch immer noch unter 25 %[7].

1.2. Pathophysiologie der KHK

Bei der KHK handelt es sich um die Manifestation einer Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen. Dabei sind vor allem die größeren epikardialen Koronararterien betroffen[5]. Ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der Atherosklerose ist die endotheliale Dysfunktion[8, 9]. Sie führt zu einer erhöhten Vulnerabilität des Gefäßes und erleichtert die Entstehung einer atherosklerösen Plaque. Als ursächlich für die endotheliale Dysfunktion wird neben den oben genannten Risikofaktoren[8] vor allem eine Verminderung der endogenen Stickstoffmonooxid (NO)-Synthese und NO-Freisetzung durch vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen vermutet[9]. NO vermittelt physiologisch eine Dilatation der Gefäße, Hemmung der Leukozytenmigration sowie der Thrombozytenaggregation[9]. Aus einem NO-Mangel resultiert daher die Verschiebung des Gleichgewichts zwischen den vom

Endothel sezernierten pro- und antiaggregatorischen Faktoren in Richtung proaggregatorischer Faktoren. Des Weiteren erfolgt bei NO-Mangel die vermehrte Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB mit nachfolgender gesteigerter Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen wie E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül 1) und VCAM-1 (vaskuläres Adhäsionsmolekül 1), die eine gesteigerte Leukozytendiapedese und -adhäsion an der Gefäßwand ermöglichen[8, 9].

Aus dem Zusammenspiel der bereits genannten Risikofaktoren resultiert zunächst eine Erhöhung des im Blut zirkulierenden LDL-Cholesterins. Dieses wird in gesteigertem Maß in die Endothelzellen aufgenommen und oxidiert[10]. Monozyten, die bedingt durch die endotheliale Dysfunktion vermehrt in das aktivierte Endothel eingewandert sind, nehmen mithilfe ihrer Scavenger-Rezeptoren große Mengen oxidierten LDL-Cholesterins auf und differenzieren sich zu Makrophagen. Es bilden sich sogenannte Schaumzellen[8, 11]. Anschließend entstehen subintimale Lipidablagerungen, sog. fatty streaks, die bereits früh im Leben nachweisbar sind[10]. Durch weitere Einlagerung von Lipiden entwickelt sich ein Atherom. Chronische Inflammation der Koronarwände mit entsprechender Mediatorenfreisetzung durch aktivierte Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten bedingt die Einwanderung von glatten Muskelzellen in die Intima, die Bildung einer fibrösen Kappe um den lipidhaltigen, teils nekrotischen Atheromkern und damit die Entstehung einer atherosklerösen Plaque[8]. Die Einwirkung von Matrixmetalloproteinasen, welche von den aktivierten Makrophagen sezerniert werden, sowie die weitere Makrophageneinwanderung und -aktivierung sind für die sukzessive Ausdünnung der fibrösen Kappe und schließlich Ruptur der Plaque mit Freilegung des Atheromkerns verantwortlich[8, 12].

Bei der KHK liegt eine chronische Lumeneinengung einer oder mehrerer Koronararterien durch eine atheroskleröse Plaque vor. Es handelt sich bei der stabilen Form der KHK meist um einen chronischen Prozess, der durch rekurrierende Anginasymptomatik unter körperlicher Belastung und Abklingen der Beschwerden unter Entlastung charakterisiert ist. Beispielsweise durch spontane Plaqueruptur kann es jedoch zur akuten Exazerbation der Situation und damit zum Akuten Koronarsyndrom (ACS für „acute coronary syndrome“) kommen.

Durch den verminderten Blutfluss im Versorgungsgebiet der Koronararterie kommt es zu einer Verschiebung der Balance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Myokard. Symptomatisch wird die relative Ischämie bei Fehlen von Kollateralen meist ab einer Lumeneinengung von 75 %[5].

1.3. Besonderheiten der stabilen KHK

Die Therapie der stabilen KHK stützt sich auf mehrere Pfeiler. Die medikamentöse Behandlung bewirkt durch Anwendung von Nitraten, Betablockern und/oder Calciumantagonisten einerseits Symptomreduktion bzw. -freiheit[13]. Andererseits wird eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils sowie des koronaren Blutflusses erzielt. Neben einer dauerhaften Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) gehören dazu beispielsweise die medikamentöse Behandlung einer arteriellen Hypertonie, einer Dyslipidämie sowie die optimale Einstellung eines bestehenden Diabetes mellitus[13]. Bestimmte Substanzen wie Statine und ACE (angiotensin converting enzyme)-Hemmer werden dabei bevorzugt eingesetzt, weil sie in Studien eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und Mortalität[14-17] gezeigt haben.

Des Weiteren wird eine Lebensstiländerung mit Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion sowie körperliche Betätigung empfohlen[13]. Für die invasive Therapie der KHK steht die Koronarangiographie in Kombination mit einem interventionellen Verfahren zur Verfügung.

Laut aktueller Empfehlungen[18] sollten symptomatische proximale Koronarstenosen mit einer Lumeneinengung von mehr als 70 % und im Falle einer LAD-Stenose auch asymptomatische Patienten mittels einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) und ggf. nachfolgender koronarer Stentimplantation behandelt werden. Über einen arteriellen Zugang wird ein Katheter transfemoral oder transradial über die Aorta in die Koronararterien vorgeschoben. Die Verwendung von Kontrastmittel ermöglicht unter Durchleuchtung die Darstellung der Stenosen und des Flusses in den Koronararterien. Mittels Ballondilatation können Stenosen aufgedehnt werden. Zur anschließenden Stabilisierung wird meist ein Stent eingelegt. Dabei unterscheidet man medikamentenbeschichtete

Stents (sog. „DES“ für drug eluting stent) von unbeschichteten Stents (sog. „BMS“ für bare metal stent).

Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Überlebensprognose bei stabiler KHK durch eine Stentimplantation im Vergleich zu optimaler medikamentöser Therapie nicht signifikant verbessert wird[19, 20]. Mehrere Studien belegen jedoch auch, dass eine elektive Intervention bei stabiler KHK das symptomfreie Intervall und/oder das Intervall, bis eine erneute Revaskularisierung notwendig wurde, verkürzen konnte[21-25].

Bei Vorliegen einer mehr als 50 %igen Hauptstammstenose bzw. einer ausgeprägten Drei-Gefäß-KHK sollte laut aktueller Empfehlung eine operative Myokardrevaskularisierung durch einen aortokoronaren Bypass angestrebt werden[18].

1.4. Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Unter dem Begriff ACS werden die drei Unterformen IAP (instabile Angina pectoris), STEMI (engl. für „ST-elevation myocardial infarction“) und NSTEMI (engl. für „non-ST elevation myocardial infarction“) zusammengefasst. Im Gegensatz zur stabilen KHK kommt es beim ACS zu einer plötzlichen kritischen Ischämie im Koronarstromgebiet, ohne dass ausreichende Durchblutungsreserven vorhanden wären. Eine Gefahr geht vor allem von instabilen atherosklerotischen Plaques aus, die rupturieren können und zum anschließenden subtotalen oder kompletten Verschluss des Gefäßes führen. Selten kommen auch Koronarspasmen und Koronarembolien als Ursache in Betracht. Das ACS manifestiert sich als atem- und bewegungsunabhängige, dumpfe drückende oder brennende thorakale Schmerzen mit Ausstrahlung vor allem in den linken Arm und in die Kieferregion. Der Schmerz wird durch den Sauerstoffmangel im Myokard verursacht. Begleitsymptome wie Atemnot, Schweißausbrüche, Übelkeit und Todesangst kommen häufig vor. Auch asymptomatische bzw. atypische Verläufe zum Beispiel bei diabetischer autonomer Neuropathie, bei älteren oder weiblichen Patienten kommen vor. Zum Verlust von Myokard kommt es bereits nach einer Ischämiedauer von 20 Minuten[26]. Laborchemisch lässt sich das durch einen etwa zwei bis vier Stunden verzögerten Anstieg[27] der myokardspezifischen Proteine

Troponin I oder Troponin T detektieren. Diese werden bei allen Formen des Myokardschadens freigesetzt. Sie sind nicht spezifisch für eine ischämische Genese und sollten daher im Zusammenhang mit dem klinischen Bild interpretiert werden[28]. Kommt es zu einer transmuralen Myokardnekrose, können im EKG Hebungen der ST-Strecke sichtbar sein. Sind diese größer als 0,2 mV in den Brustwandableitungen V_2 und V_3 (Werte für Männer über 40 Jahren) bzw. 0,1 mV in den Extremitätenableitungen[29] spricht man von einem STEMI. Liegt lediglich eine Nekrose der endokardnahen inneren Myokardschichten vor, so bleiben ST-Hebungen in der Regel aus. Man spricht von einem NSTEMI. Dabei können sich im EKG unspezifische Veränderungen der ST-Strecke wie beispielsweise ST-Strecken-Senkungen oder T-Negativierungen zeigen[30]. Bei einer transienten Myokardischämie mit pektanginösen Beschwerden ohne signifikante Schädigung von Herzmuskelgewebe, d.h. ohne Anstieg von Troponin I oder T, die sich in Ruhe nicht bessern, erstmalig auftreten (de novo-Angina), in ihrer Stärke zunehmen (crescendo-Angina) oder auf vasodilatierende Substanzen wie Nitroglyzerin nicht reagieren, spricht man von einer IAP[30]. Diese Form wird ebenfalls zum ACS gezählt. Relevant ist diese Einteilung hinsichtlich der Prognose und Therapie. Beim STEMI sollte eine primäre Koronarangiographie mit therapeutischer Stentimplantation innerhalb von 90 bis 120 Minuten nach medizinischem Erstkontakt („first-medical-contact-to-balloon-time“) und bei Erreichen eines Krankenhaus mit Herzkatheterlabor innerhalb von 60 Minuten („door-to-balloon-time“) erfolgen[31]. Beim NSTEMI kann die Intervention, sofern keine lebensbedrohlichen Arrhythmien, hämodynamische Instabilität oder Ähnliches vorliegen[31], je nach persönlichem Risikoprofil im Intervall von 24 bis 72 Stunden erfolgen[30, 31].

1.5. Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase setzt nach einer Gefäßverletzung ein und dient im physiologischen Zustand der Bildung eines sogenannten „weißen“ Abscheidungsthrombus. Dadurch kommt es zum raschen Verschluss des Gefäßes. Der Abscheidungsthrombus ist in seiner Konsistenz jedoch locker und muss durch

die nachfolgend einsetzenden Mechanismen der sekundären Hämostase verfestigt werden[9].

Hauptakteure der primären Hämostase sind die Thrombozyten. Sie entstehen im Knochenmark nach Abschnürung aus Megakaryozyten und sind kernlose, organellenhaltige Zellpartikel. Normalerweise zirkulieren zwischen 150 000 und 400 000 Thrombozyten pro µl Blut.

Die Aktivierung von Thrombozyten kann in drei Phasen eingeteilt werden. Im Falle einer Gefäßverletzung kommt es zunächst zur Freilegung von subendothelialem Kollagen[9]. Durch das Endothel gebildeter von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt die Interaktion zwischen den Kollagenfasern und dem thrombozytären Glykoprotein Ib/IX (GPIb/IX)-Rezeptorkomplex[9, 32]. Folglich adhärieren die Thrombozyten an der Gefäßwand. Im nächsten Schritt folgt die Aktivierung der anhaftenden Plättchen. Durch Aktivierung der thrombozytären Rezeptoren kommt es zur Ausschüttung verschiedener proaggregatorischer Stoffe wie Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin und Gerinnungsfaktoren aus den thrombozyteneigenen Granula[9]. Durch die Ausschüttung der Substanzen werden weitere Thrombozyten kaskadenartig aktiviert. Die Bildung von Thromboxan A_2 führt zu starker nachfolgender Vasokonstriktion und die Ausschüttung von plättchenaktivierendem Faktor (PAF) wirkt chemotaktisch auf phagozytierende Entzündungszellen[9]. Eine Aktivierung der Phospholipase C zum Beispiel durch die Signaltransduktion des thrombozytären $P2Y_1$-Rezeptors führt zum intrazellulären Calciumeinstrom und zur Umlagerung und Kontraktion des Aktin-Myosin-Komplexes des thrombozytären Zytoskeletts[33]. Es kommt zur Formänderung und Ausbildung von Pseudopodien sowie zur Expression von Glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)-Rezeptoren auf der Zelloberfläche der Plättchen[32]. Durch die Pseudopodien erfolgt dabei eine strukturelle Interaktion zwischen den Plättchen. Plasmafibrinogen kann mittels von Thrombozyten gebildetem vWF an die GPIIb/IIIa-Rezeptoren auf der Plättchenoberfläche binden und führt so innerhalb kürzester Zeit zur Ausbildung eines weißen Plättchenthrombus[9].

1.6. Rolle der Thrombozyten in der Pathophysiologie des ACS

Die Thrombozytenaggregation wird im intakten Gefäß durch ein komplexes Zusammenspiel aus thrombozytenaktivierenden und -hemmenden Substanzen reguliert. Sie werden unter anderem vom Gefäßendothel synthetisiert. Zu den potenten endogenen Thrombozytenaggregationshemmern zählen vor allem Prostazyklin (Prostaglandin I_2), das durch die Cyclooxygenase (COX) aus Arachidonsäure gebildet wird, und NO[9]. Des Weiteren exprimiert das Endothel keine thrombozytenaktivierenden Rezeptoren[9], sodass ohne freiliegendes Kollagen eine Anheftung von Thrombozyten an intaktes Endothel nicht möglich ist.

Kommt es an einer instabilen Plaque in einer Koronararterie zur Plaqueruptur, so wird subendotheliales Kollagen freigelegt. Anschließend erfolgt die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten sowie die kaskadenartige Aktivierung weiterer im Blut vorbeiströmender Plättchen. Innerhalb kürzester Zeit bildet sich ein großer Abscheidungsthrombus, der die betroffene Koronararterie komplett verlegen kann. Dieser Prozess äußert sich klinisch als ACS. Die Rolle der Thrombozyten in der Pathophysiologie des ACS macht deutlich, weshalb bei Vorhandensein einer manifesten Atherosklerose eine sekundärprophylaktische Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer indiziert ist.

Eine konsequente medikamentöse Hemmung der Thrombozytenaggregation ist auch über die erfolgte Rekanalisation einer Koronararterie hinaus von größter Bedeutung[31], da durch die Intimaverletzung während der Stentimplantation und durch das Freiliegen von thrombogenem Material innerhalb des Stents das Risiko der Gerinnungsaktivierung mit nachfolgender Stentthrombose besteht. Die Stentthrombose gilt als gefürchtete Komplikation, insbesondere aufgrund der damit einhergehenden hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität[34, 35]. Es werden verschiedene Arten von Stentthrombosen unterschieden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation der Stentthrombose
Quelle: vgl. Cutlip DE et al., 2007[36].

Art	Definition
Frühe Stentthrombose	Akute Stentthrombose: 0 bis 24 Stunden nach Stentimplantation Subakute Stentthrombose: 24 Stunden bis 30 Tage nach Stentimplantation
Späte Stentthrombose	> 30 Tage nach Stentimplantation
Sehr späte Stentthrombose	> 1 Jahr nach Stentimplantation

Eine Stentthrombose tritt bei ca. 1 – 3 % aller Stentimplantationen auf, wobei sich 60 – 70 % innerhalb der ersten 30 Tage manifestieren[34, 37, 38]. Etwa 30 % aller Stentthrombosen ereignen sich sogar in den ersten 24 Stunden nach Stentimplantation[38]. Außerdem ist die Inzidenz bei ACS-Patienten höher als bei Patienten mit stabiler KHK, die sich einer elektiven Stentimplantation unterziehen[37, 38]. Durch die Beschichtung der DES mit Zytostatika (z.B. Paclitaxel) oder Immunsuppressiva (z.B. Sirolimus) und die dadurch geringere Reepithelialisierung des Stents wird das Risiko einer sogenannten Instentrestenose verringert[39-42]. Es wurde jedoch durch längeres Freiliegen von thrombogenem Material im Gefäß vom gehäuften Auftreten einer späten oder sehr späten Stentthrombose beim DES berichtet[43-47]. Auch eine Paclitaxel- und Sirolimus-assoziierte verstärkte Freisetzung von Gewebethromboplastin und eine nachfolgende Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems wird als Auslöser einer Stentthrombose diskutiert[48]. Eine große klinische Meta-Analyse konnte andererseits keine signifikant höhere Stentthromboserate beim DES nachweisen[49], eine weitere Meta-Analyse auch keinen signifikanten Unterschied zwischen BMS und DES hinsichtlich der Mortalität[47]. Laut einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2013 zeigen die neueren nicht-resorbierbaren Polymer-DES eine verbesserte Langzeitwirksamkeit und eine geringere Rate an Stentthrombosen, Myokardinfarkten und Todesfällen im Vergleich zu BMS oder älteren DES[50]. Die aktuellen Leitlinien bevorzugen die Verwendung von neueren DES gegenüber BMS beim ACS und empfehlen eine

duale Thrombozytenaggregationshemmung über 12 Monate nach dem Ersterereignis unabhängig von der Art des verwendeten Stents[31].

1.7. Medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung

1.7.1. Allgemeines

Die medikamentöse Hemmung der Thrombozytenfunktion zählt zu den Grundpfeilern der Therapie der KHK. Dabei muss eine konsequente duale Plättchenhemmung nach Stentimplantation über einen bestimmten Zeitraum durchgeführt werden. Je nach Patientenprofil kommen verschiedene Arzneistoffe infrage. Weitere sind aktuell in der Entwicklung.

1.7.2. COX-Hemmstoffe

Der Hauptvertreter der in der Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzten COX-Hemmstoffe ist ASS (Aspirin). Bereits 1950 berichtete Lawrence Craven zum ersten Mal von der kardioprotektiven Wirkung von ASS im Rahmen einer KHK[51]. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie aus dem Jahr 1983[52] erbrachte den Beleg, dass ASS im Vergleich zu Placebo das Risiko für das Auftreten eines erneuten Myokardinfarkts und die Mortalität bei Patienten mit IAP um ca. 50 % reduzieren konnte. Entsprechend dieser Erkenntnisse lautet die Empfehlung, alle Patienten mit KHK lebenslang mit ASS zu behandeln[13]. Bei ASS-Unverträglichkeit kann auch eine Behandlung mit Clopidogrel erwogen werden[13]. Der Wirkmechanismus von ASS beruht auf einer irreversiblen Hemmung der thrombozytären COX (COX-1- und COX-2-Isoenzyme). Dadurch sind aktivierte Thrombozyten nicht mehr in der Lage, Thromboxan A_2 aus Arachidonsäure zu bilden. Die Aggregation der Plättchen wird folglich vermindert. Da Thrombozyten kernlose Zellen sind, können sie keine funktionsfähige COX mehr synthetisieren. Die Wirkung von ASS hält daher bis zur Sequestration der Plättchen in der Milz an (Lebensdauer der Thrombozyten ca. 7 Tage). Zum Erreichen des plättchenhemmenden Effekts sind im Gegensatz zur analgetischen Wirkung bereits 75 – 100 mg ASS täglich bei relativ geringem Blutungsrisiko und guter Verträglichkeit ausreichend[53, 54].

1.7.3. ADP-Rezeptor-Antagonisten

Zu den ADP-Rezeptor-Antagonisten zählen die Wirkstoffe Clopidogrel und Prasugrel aus der Gruppe der Thienopyridine sowie der Wirkstoff Ticagrelor. Sie werden bei ASS-Unverträglichkeit als Alternativpräparat oder nach Stentimplantation in Kombination mit ASS eingesetzt. Des Weiteren erhalten auch konservativ behandelte ACS-Patienten eine Kombinationstherapie aus ASS und einem ADP-Rezeptor-Antagonisten. Die Risikoreduktion für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses und eine Reduktion der Mortalität bei dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel im Vergleich zur Therapie mit ASS alleine konnte in mehreren randomisierten Studien gezeigt werden[55-57].
Des Weiteren werden ADP-Rezeptor-Antagonisten in der Therapie des ACS verwendet. Es soll zur Verkürzung des Wirkbeginns die Applikation einer höheren Dosis zur Aufsättigung (loading dose) erfolgen[30].
Die neuen Substanzen Prasugrel und Ticagrelor weisen im Vergleich zum bereits längere Zeit verfügbaren Clopidogrel bei invasiv behandelten ACS-Patienten eine Reduktion von kardiovaskulär bedingten Todesfällen, Myokardinfarkt und Stentthrombosen auf, verursachen jedoch unter bestimmten Umständen auch mehr Blutungskomplikationen[58, 59].
Prasugrel ist insbesondere jüngeren Patienten unter 75 Jahren, Patienten ohne zerebrovaskuläre Vorerkrankungen und Diabetikern mit ACS vorbehalten, die eine invasive Therapie erhalten sollen[29, 30]. In der TRILOGY-ACS-Studie erzielte Prasugrel gegenüber Clopidogrel bei ausschließlich medikamentös behandelten ACS-Patienten keinen Vorteil hinsichtlich der Reduktion primärer Endpunkte wie Tod, Myokardinfarkt oder Apoplex, jedoch auch keine höhere Blutungsrate[60]. Ticagrelor sollte bei mit Clopidogrel vorbehandelten Patienten verwendet werden und kann unabhängig von der geplanten Therapiestrategie beim ACS eingesetzt werden[29, 30]. Im Vergleich zu den anderen $P2Y_{12}$-Antagonisten traten unter Therapie mit Ticagrelor aufgrund seiner Adenosin-ähnlichen Wirkung signifikant häufiger Bradykardien und Dyspnoe auf[59]. Bei elektiver Stentimplantation und stabiler KHK oder bei Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall in der Anamnese ist Clopidogrel weiterhin Mittel der Wahl[31]. Ein Überblick über klinische Studien

zeigte Tabelle 2. Unterschiede hinsichtlich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zeigt Tabelle 3.

Tabelle 2: Studienlage zur Wirksamkeit und Nebenwirkungen der neuen $P2Y_{12}$-Antagonisten

PCI: perkutane Koronarintervention (engl.: percutaneous coronary intervention); StD: Standarddosis; DD: Doppeldosis; CABG: Koronararterienbypass (engl.: coronary artery bypass graft). Quelle: vgl. Wiviott SD et al., 2007[58]; Wallentin L et al., 2009[59]; Mehta SR et al., 2010[61]; Roe MT et al., 2012[60]; Hamm CW et al., 2011[30].

	TRITON-TIMI 38 (2007)	**PLATO (2009)**	**CURRENT-PCI (2010)**	**TRILOGY-ACS (2012)**
Studien-design	n = 13 608 (mit PCI)	n = 18 624	n = 17 263 (mit PCI)	n = 7 243
	NSTEMI: 74 %	NSTEMI: 59 %	NSTEMI: 63 %	konservative ACS-Therapie
	STEMI: 26 %	STEMI: 38 %	STEMI: 37 %	
	Prasugrel StD vs. Clopidogrel StD	Ticagrelor StD vs. Clopidogrel StD	Clopidogrel DD Tag 1-7 vs. StD	Prasugrel StD vs. Clopidogrel StD
Primärer Endpunkt	**nach 15 Monaten:**	**nach 12 Monaten:**	**nach 30 Tagen:**	**nach 30 Monaten:**
(kardialer Tod, MI, Apoplex)	Prasugrel 9,9 % vs. Clopidogrel 12,1 % ($p < 0{,}001$)	Ticagrelor 9,8 % vs. Clopidogrel 11,7 % ($p < 0{,}001$)	DD 3,9 % vs. StD 4,5 % ($p = 0{,}039$)	Prasugrel 13,3 % vs. Clopidogrel 13,9 % ($p = 0{,}45$)
Stent-thrombose	**nach 15 Monaten**	**nach 12 Monaten**	**nach 30 Tagen**	
	Prasugrel 1,1 % vs. Clopidogrel 2,4 % ($p < 0{,}001$)	Ticagrelor 2,2 % vs. Clopidogrel 2,9 % ($p = 0{,}02$)	DD 0,7 % vs. StD 1,3 % ($p = 0{,}0001$)	
Schwere Blutung (TIMI-Kriterien)	Prasugrel 2,4 % vs. Clopidogrel 1,8 % ($p = 0{,}03$)	Ticagrelor 2,8 % vs. Clopidogrel 2,2 % ($p = 0{,}03$)	DD 1,0 % vs. StD 0,7 % ($p = 0{,}074$)	Prasugrel 1,3 % vs. Clopidogrel 1,0 % ($p = 0{,}29$)
Schwere Blutung (Studien-kriterien)		Ticagrelor 4,5 % vs. Clopido-grel 3,8 % ($p = 0{,}03$)	DD 1,6 % vs. StD 1,1 % ($p = 0{,}009$)	Prasugrel 0,5 % vs. Clopidogrel 0,6 % ($p = 0{,}53$)

Tabelle 3: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Charakteristika der verschiedenen ADP-Rezeptor-Antagonisten

Quelle: vgl. Hamm CW et al., 2011[30]; Farid NA et al., 2007[62]; Van Giezen J et al., 2009[63]; Gurbel PA et al., 2009[64]; Teng R et al., 2010[65]

Wirkstoff	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Wirkung am Rezeptor	irreversibel	irreversibel	reversibel
Aktivierung	Prodrug	Prodrug	aktiver Metabolit
Wirkbeginn	2 – 4 h	15 – 30 min	30 min
Wirkdauer	3 – 10 d	5 – 10 d	3 – 4 d

Wirkmechanismus des $P2Y_{12}$-Rezeptors

Die Thienopyridine sind kompetitive Antagonisten am $P2Y_{12}$-Rezeptor, der G_i-Protein-gekoppelt durch Senkung der intrazellulären Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) eine verminderte Phosphorylierung des Vasodilatator-stimulierten Phosphoproteins (VASP) induziert – dies wiederum bewirkt eine Aktivierung von GPIIb/IIIa-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche[66, 67]. Thienopyridine antagonisieren irreversibel die Effekte von ADP am Rezeptor und vermitteln so über eine verminderte Aktivierbarkeit der GPIIb/IIIa-Rezeptoren eine Hemmung der GPIIb/IIIa-vermittelten Fibrinogenquervernetzung der Thrombozyten. Dadurch vermindern sie die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten. Der Ticagrelor-induzierte Antagonismus am Rezeptor ist nicht-kompetitiv an einer ADP-unabhängigen Bindungsstelle[63] und die Hemmung reversibel[65] (Wirkdauer drei bis vier Tage[64, 68]).

Cangrelor ist ein neuer reversibler $P2Y_{12}$-Rezeptor-Antagonist, der aufgrund seiner extrem kurzen Halbwertszeit von drei bis fünf Minuten intravenös appliziert werden muss und noch besser steuerbar sein soll[69-71].

Wirkmechanismus des $P2Y_1$-Rezeptors

Die ADP-induzierte Aktivierung des $P2Y_1$-Rezeptors vermittelt eine G_q-Protein-gekoppelte Aktivierung der Phospholipase C mit nachfolgender Phosphoinositoltrisphosphat-vermittelter Calciumausschüttung aus dem endoplasmatischen

Retikulum[33]. Calciumionen sorgen für eine Konformationsänderung des thrombozytären Zytoskeletts und führen zur Aggregation[33]. Es konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Aktivierung der $P2Y_1$- und $P2Y_{12}$-Rezeptoren essentiell für eine normale Thrombozytenaggregation ist[72]. Bislang existieren jedoch keine therapeutisch genutzten $P2Y_1$-Rezeptor-Antagonisten.

Wirkmechanismus des $P2X_1$-Rezeptors

Ein weiterer Rezeptor auf Thrombozyten ist der $P2X_1$-Rezeptor. Es handelt sich dabei um einen Ionenkanal, der nach Aktivierung durch Adenosintriphosphat (ATP)[73] für einen schnellen Calciumeinstrom in die Zelle sorgt[74]. Der Rezeptor wird außerdem durch Kollagen[75] und hohe Scherkräfte[76] aktiviert. Es wird angenommen, dass der Beitrag zur Thrombozytenaktivierung und -aggregation im Menschen gering ist[33, 72].

1.7.4. GPIIb/IIIa-Antagonisten

Hauptvertreter dieser dritten Gruppe von medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmern ist Abciximab (ReoPro), ein monoklonaler blockierender Antikörper gegen den GPIIb/IIIa-Rezeptorkomplex. Weitere Substanzen aus dieser Gruppe sind Tirofiban und Eptifibatid. GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten sind die potentesten antiaggregatorisch wirksamen Plättchenhemmer mit einer Plättchenhemmung von > 90 % im Vergleich zum Ausgangswert[77, 78]. Ihr Wirkmechanismus setzt direkt am entscheidenden Schritt der GPIIb/IIIa-vermittelten Fibrinogenquervernetzung an.

Der Einsatz von GPIIb/IIIa-Antagonisten wird aufgrund unklarer Datenlage derzeit beim ACS nur beim Nachweis einer hohen intrakoronaren Thrombuslast oder hohem Ischämierisiko und bei der elektiven Koronarangiographie nur in der Notfallsituation empfohlen[31], z.B. bei intrakoronarem Thrombus oder bei komplexen Läsionen[79].

1.8. Bioaktivierung der $P2Y_{12}$-Antagonisten

1.8.1. Clopidogrel

Nahezu 85 %[80] des resorbierten Clopidogrels wird vor allem durch die Carboxylesterase 1 (CES1) zu einem inaktiven Metaboliten gespalten[81] und steht daher der Bioaktivierung in der Leber nicht zur Verfügung. Die restlichen 15 % der Muttersubstanz durchlaufen zwei Metabolisierungsschritte in der Leber (siehe Abbildung 2). Zunächst wird Clopidogrel durch einen Cytochrom P450 (CYP)-abhängigen Mechanismus zu 2-Oxo-Clopidogrel oxidiert. An diesem Schritt sind die Isoenzyme CYP1A2, CYP2B6 und in besonderem Maß CYP2C19 beteiligt[82, 83]. Welche Enzyme und Mechanismen in welchem Umfang schließlich zur Generierung des aktiven Metaboliten R-130964 beitragen, bleibt umstritten. Savi et al. konnten zeigen, dass der aktive Metabolit in vitro durch Hydrolyse von 2-Oxo-Clopidogrel gewonnen werden kann[84], während der aktive Metabolit in anderen Studien durch erneute Oxidation mittels CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2B6 in Anwesenheit hepatischer Mikrosomen und Glutathion erzeugt wurde[82, 85, 86]. Der aktive Metabolit besitzt eine Thiolgruppe, die mit dem $P2Y_{12}$-Rezeptor der Thrombozyten bei deren Passage durch die Leber reagiert[84] und so seine irreversible Wirkung entfaltet.

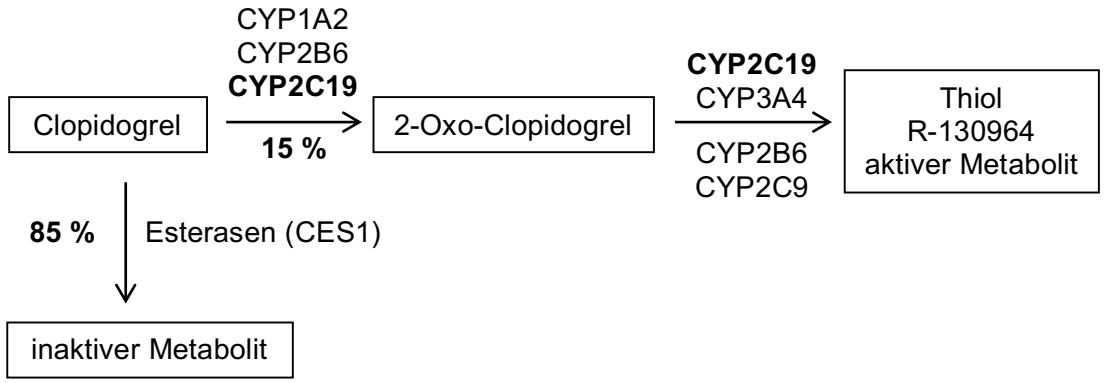

Abbildung 2: Bioaktivierung von Clopidogrel

Fett markiert ist das Isoenzym mit dem jeweils größten Beitrag zur Metabolisierung, vor allem CYP2C19. CYP: Cytochrom P450; CES1: Carboxylesterase 1. Quelle: vgl. Scott SA et al., 2013[80]; Bouman HJ et al., 2011[81]; Kazui M et al., 2010[82]; Savi P et al., 1994[83]; Savi P et al., 2000[84].

Eine Reihe von Arzneimittelinteraktionen wurde im Rahmen der Metabolisierungsschritte von Clopidogrel beschrieben. Die G143E-Allelvariante des Gens, das für die CES1 kodiert, geht mit einer verminderten CES1-Aktivität einher. In einer Studie von Lewis et al.[87] aus dem Jahr 2013 bei gesunden Freiwilligen und Patienten mit KHK zeigten sich bei Vorliegen dieser Allelvariante höhere Clopidogrel-Plasmaspiegel und eine verminderte ADP-induzierte Thrombozytenaggregation unter Clopidogrel. Allerdings wurde kein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Erleben eines kardiovaskulären Ereignisses ein Jahr nach Studienbeginn sichtbar.

1.8.2. Prasugrel

Auch Prasugrel wird nach Resorption aus dem Darm schnell durch Esterasen hydrolysiert[88, 89] (siehe Abbildung 3). Dabei stellt der inaktive Metabolit R-95913 eine essentielle Zwischenstufe auf dem Weg zur Aktivierung dar. Dadurch ist die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Prasugrel vielfach höher als desjenigen von Clopidogrel. Die schnellere und stärkere Wirkung von Prasugrel wird vor allem diesem Sachverhalt zugeschrieben[90]. In einem weiteren CYP-vermittelten Schritt entsteht durch Ringöffnung schließlich der aktive Metabolit R-138727[88, 89], der wie Clopidogrel als reaktive Gruppe eine Thiolformation enthält. Beteiligte Isoenzyme sind CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6[88]. Der Beitrag von CYP2C19 in einer experimentellen Studie zur Erzeugung von R-138727 in vitro in Abhängigkeit vom natürlichen Enzymvorkommen in vivo betrug 8-11 %, den größten Einfluss zeigte davon CYP3A4 mit einem Anteil von 38-70 %[88].

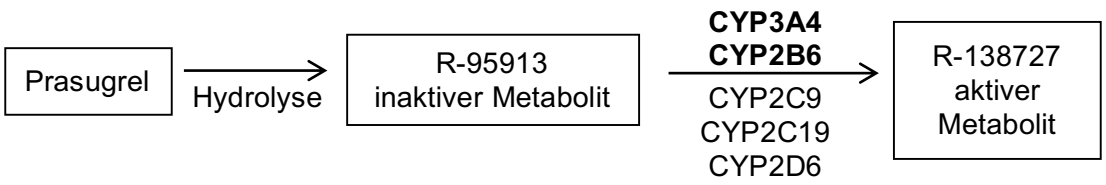

Abbildung 3: Bioaktivierung von Prasugrel

Fett markiert sind die Isoenzyme mit dem größten Beitrag zur Metabolisierung, vor allem CYP3A4 und CYP2B6. CYP: Cytochrom P450. Quelle: vgl. Rehmel JL et al., 2006[88]; Brandt JT et al., 2007[90].

1.8.3. Ticagrelor

Ticagrelor ist ein seit dem Jahr 2011 zugelassener neuer Wirkstoff aus der Klasse der Cyclopentyltriazolopyrimidine. Der biologisch aktive $P2Y_{12}$-Antagonist entfaltet die antiaggregatorische Wirkung bereits vor seiner hepatischen Metabolisierung[91]. Der Hauptmetabolit von Ticagrelor, ARC124910XX, besitzt ebenfalls antagonistische Wirkung am $P2Y_{12}$-Rezeptor und entsteht hauptsächlich durch CYP3A4-abhängige Metabolisierung[91], wodurch sich potentielle Wechselwirkungen mit potenten CYP3A4-Induktoren bzw. -Inhibitoren[92, 93] erklären. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung hält aufgrund seiner reversiblen[65] $P2Y_{12}$-Rezeptor-Blockade nur etwa drei bis vier Tage an[64, 68]. Das Medikament muss aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Muttersubstanz von etwa sieben bis acht Stunden[65] jedoch zweimal täglich[94] verabreicht werden.

1.9. Genetische Polymorphismen des CYP2C19-Allels

CYP2C19 ist ein Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 10 und kodiert für das hepatische CYP-Isoenzym 2C19, welches an einer Reihe von Phase I-Reaktionen in der Leber beteiligt ist und somit im Arzneimittelstoffwechsel eine Rolle spielt[95]. Mittlerweile sind mehr als 34 verschiedene Allele des CYP2C19-Gens bekannt, von denen manche mit einer verringerten oder gesteigerten Metabolisierungskapazität des Isoenzyms in der Leber einhergehen[96]. Die loss-of-function-Allele CYP2C19*2 und CYP2C19*3 sind dabei zusammen für mehr als 95 % der *poor metabolizer* (langsame Metabolisierer) verantwortlich[97]. Klinische Studien belegen darüber hinaus eine Assoziation des CYP2C19*17-gain-of-function-Allels mit einem erhöhten Blutungsrisiko unter Clopidogrel-Therapie[98]. Eine vollständige laufend aktualisierte Auflistung der Allelvarianten findet sich auf der Webseite des Karolinska-Instituts:

http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2c19.htm

Die Allelfrequenz der loss-of-function-Mutation CYP2C19*2 unterscheidet sich stark in Abhängigkeit von der ethnischen Population und beträgt bei gesunden Individuen zwischen 12,2 % und 16,1 % bei Kaukasiern[99, 100]. Ähnlich liegt die Frequenz bei Afrikanern[100]. Dagegen sind die Allelfrequenzen der CYP2C19*2-Mutation mit Häufigkeiten von 27,5 % bis 37,5 % bei gesunden Asiaten um ein

Vielfaches höher[100, 101]. Die Allelfrequenz der *3-Allelvariante beträgt bei Kaukasiern etwa 0,1 %, bei Asiaten durchschnittlich 8 %[100].

Bei der CYP2C19*2-Variante kommt es durch einen Splicingdefekt im Exon 5 des Gens zur Expression eines funktionslosen Proteins[102]. Bereits bei Vorliegen eines heterozygoten Genotyps für das Allel (*1/*2) lässt sich im Vergleich zum homozygoten Wildtyp-Allelträger (*1/*1) eine höhere residuelle Plättchenaktivität nach Behandlung mit Clopidogrel beobachten[99]. Man spricht in diesem Zusammenhang vom Phänotypen eines *intermediate metabolizers*[80]. Der sog. *poor metabolizer* mit einem homozygoten *2/*2-Genotypen kommt in der kaukasischen Bevölkerung mit einem Anteil von 2 bis 5 % vor, bei Asiaten liegt er sogar bei etwa 15 %[80, 103].

Polymorphismen im Gen für CYP2C19 beeinflussen neben der Verstoffwechslung der $P2Y_{12}$-Antagonisten auch die Arzneimittelwirkung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)[104] sowie von verschiedenen Antikonvulsiva wie S-Mephenytoin und Diazepam[102], dem Malaria-Medikament Proguanil[105] und dem Antidepressivum Citalopram[106].

1.10. Fragestellung

Ein ganzer Zweig der modernen Pharmakologie befasst sich heutzutage mit den Auswirkungen bestimmter genetischer Merkmale auf die individuelle Arzneimittelwirkung, die sog. Pharmakogenetik. Dabei spielen insbesondere gain-of-function- und loss-of-function-Polymorphismen der hepatischen Cytochrome, die an zahlreichen Phase I-Arzneimittelreaktionen beteiligt sind, eine bedeutende Rolle. Dabei zeichnen sich gain-of-function-Mutationen durch einen Zugewinn an Enzymaktivität aus, während diese bei loss-of-function-Mutationen abnimmt bzw. ganz fehlt. In einer experimentellen Studie von Kazui et al. aus dem Jahr 2010 mit humanen Hepatozyten konnten bei Verwendung eines anti-CYP2C19-Antikörpers verminderte Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel festgestellt werden[82]. Des Weiteren konnte in mehreren klinischen Studien der Zusammenhang zwischen einer loss-of-function-Mutation im Gen für das Isoenzym CYP2C19, welches zur Expression einer funktionslosen Variante des

CYP2C19-Isoenzyms führt, und einer Clopidogrel-Resistenz nachgewiesen werden[99, 107, 108]. Patienten mit hetero- oder homozygotem Trägerstatus des CYP2C-19*2-Allels erlitten nach Stentimplantation signifikant häufiger Stentthrombosen, erneute Myokardinfarkte und kardiovaskulär bedingte Todesfälle[109]. Der Metabolismus von Prasugrel bzw. die Plättchenreaktivität (PR) unter Prasugrel-Behandlung hingegen zeigten sich vom Vorhandensein eines CYP2C19-Polymorphismus hingegen kaum bis gar nicht beeinflusst[88, 108]. Ähnliche Ergebnisse konnten bei Behandlung von *low respondern* mit Ticagrelor erzielt werden (RESPOND-Studie), die nach Wechsel auf Ticagrelor eine signifikant niedrigere PR als zuvor aufwiesen[110].

Durch eine genetische Testung auf das Vorliegen eines CYP2C19-Polymorphismus zum Aufnahmezeitpunkt in das Akutkrankenhaus könnten *low responder* frühzeitig identifiziert und ggf. deren medikamentöse Therapie vor Auftreten von Komplikationen an ihren Allelträgerstatus angepasst werden. Herkömmliche DNA-Sequenzierungen, die im klinischen Alltag verfügbar sind, gehen jedoch mit einer Bearbeitungszeit von mehreren Tagen einher. Eine bedeutende Rolle spielt aufgrund ihrer hohen Mortalität jedoch insbesondere die frühe Stentthrombose innerhalb der ersten Tage nach Stentimplantation[37, 38, 111, 112]. Die point-of-care-Genotypisierung mittels SpartanRX ist eine einfach zu erlernende und schnell durchführbare Methode, die in diesem Setting die Prognose der Patienten mit CYP2C19*2-Allel günstig beeinflussen könnte.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Einfluss von CYP2C19*2-Polymorphismen auf die PR nach Behandlung mit Clopidogrel und neueren oralen $P2Y_{12}$-Antagonisten und therapeutischer Stentimplantation bei ACS zu untersuchen und anschließend zu beleuchten, inwiefern eine point-of-care-Genotypisierung im klinischen Alltag insbesondere in der frühen Phase des ACS für diese Patienten von Vorteil sein könnte. Dabei wurden folgende Punkte untersucht:

1. Wie unterscheidet sich die Thrombozytenaggregation beim Wildtyp und beim Allelträger vor der Therapie bzw. unter Therapie mit Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor?
   Können mit einer Genotypisierung Risikopatienten gut erfasst werden?

2. Wie unterscheidet sich die interindividuelle Variabilität der PR unter Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor?

3. Welche weiteren Einflussfaktoren auf die PR unter Therapie mit $P2Y_{12}$-Antagonisten gibt es und wie beeinflussen diese die PR?

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. Patientenkollektiv

Von Oktober 2011 bis Mai 2013 wurden an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Abteilung Innere Medizin III für Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz) 137 Patienten untersucht. Die Messungen erfolgten im Rahmen der TuePIC-Studie (Tuebingen Platelet Investigative Consortium, Registriernummer NCT01417884, https://www.clinicaltrials.gov). Einschlusskriterien waren neben dem Vorliegen eines ACS die geplante Durchführung einer Koronarangiographie mit therapeutischer Stentimplantation, ein Mindestalter von 18 Jahren sowie das Vorliegen eines schriftlichen Einverständnisses des Patienten zur Blutentnahme und zur genetischen Testung. Patienten mit oraler Antikoagulation sowie solche mit erfolgter oder geplanter Behandlung mit GPIIb/IIIa-Antagonisten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.[113]

2.1.2. Studienprotokoll

Nach Aufklärung des Patienten und Einholung der schriftlichen Einwilligung erfolgte die venöse Entnahme von Blut in ein mit rekombinantem Hirudin (r-Hirudin) gefülltes Probenröhrchen zur Messung der PR vor der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern. Unmittelbar anschließend erfolgte die Medikation mit zwei verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmern. Die Patienten wurden gemäß den aktuellen Leitlinien unter Berücksichtigung der Indikationen und Kontraindikationen für eine duale antithrombozytäre Therapie bei primärer perkutaner Koronarintervention (PCI) wie folgt behandelt[29, 30]:

1. Intravenöse Aufsättigung mit 500 mg ASS, anschließend Erhaltungsdosis von 100 mg/d ASS per os (p.o.), zeitlich unbegrenzt
2. Zusätzliche Verabreichung von Clopidogrel (600 mg p.o. initiale Aufsättigungsdosis bzw. 300 mg p.o. initiale Aufsättigungsdosis bei vorbestehender Clopidogrel-Therapie, anschließend 75 mg/d p.o. Erhaltungsdosis) oder Prasugrel (60 mg p.o. initiale Aufsättigungsdosis, anschließend 10 mg/d p.o.

Erhaltungsdosis) oder Ticagrelor (180 mg p.o. initiale Aufsättigungsdosis, anschließend 2 x 90 mg/d p.o. Erhaltungsdosis) für 12 Monate.

Anschließend erfolgte die Koronarangiographie mit therapeutischer Stentimplantation. Nach einem zeitlichen Abstand zur Aufsättigungsdosis von mindestens zwei Stunden (durchschnittlich 12 Stunden) erfolgte eine zweite venöse Blutentnahme zur erneuten Kontrolle der Thrombozytenfunktion nach Aufsättigung mit dem $P2Y_{12}$-Antagonisten mittels Multiplate-Impedanzaggregometrie. Wurde dabei ein *low responder*-Status festgestellt (PR ≥ 45 U), wurde der zuständige Stationsarzt informiert und die Therapie entsprechend angepasst. Parallel zur zweiten Thrombozytenfunktionsmessung erfolgte nach sorgfältigem Spülen der Mundhöhle ein Abstrich der Mundschleimhaut des Patienten zur Bestimmung seines CYP2C19-Allelträgerstatus mittels SpartanRX.
Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt. Die Ethiknummer lautet: 270/2011BO1.[113]

2.1.3. Geräte, Verbrauchsmaterialien und Software

1. Multiplate Analyzer
   Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Schweiz
2. Computergesteuerte Pipette eLINE
   Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Schweiz
3. Multiplate Test cells Einweg-Messzellen
   Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Schweiz
4. Pre-heating Tube für Verdünnungslösung Vorwärmröhrchen
   Sarstedt AG &Co., Nürnbrecht, Deutschland
5. Aliquotgefäße ADPtest grün
   Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Schweiz
6. Aliquotgefäße ASPItest rot
   Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Schweiz

7. Aliquotgefäße TRAPtest gelb
   Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Schweiz
8. Pipettenspitze 200 µl
   Sarstedt AG & Co., Nürnbrecht, Deutschland
9. ratiolab Pipettenspitze blau 100-1000 µl
   Ratiolab GmbH, Dreieich, Deutschland
10. ratiolab Pipettenspitze Kristall -E- 0,5-20 µl
    Ratiolab GmbH, Dreieich, Deutschland
11. SpartanRX CYP2C19*2-Analyzer
    Spartan Bioscience Inc., Ontario, Kanada
12. SpartanRX Wangenabstrich-Teststäbchen für Genotypisierung
    LOT-Nr. 0709304331-270513
    Spartan Bioscience Inc., Ontario, Kanada
13. S-Monovette 2,7 ml r-Hirudin
    LOT-Nr. 2822101
    Sarstedt AG & Co., Nürnbrecht, Deutschland
14. Safety-Multifly-Kanüle 21G
    Sarstedt AG & Co., Nürnbrecht, Deutschland
15. Microsoft Office 2013
    Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA
16. SPSS Statistics-Software
    Version 21.0, IBM/SPSS Inc., Chicago, IL, USA
17. R Version 3.0.2 (www.r-project.org) mit dem Add-on pwr-1.1.1
    The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich
18. EndNote X7 Literaturverwaltungs-Software
    Version X7.1, Thomson Reuters, Philadelphia, PA, USA

2.1.4. Reagenzien

1. Multiplate ADPtest
   Lyophilisiertes Testreagenz mit Adenosindiphosphat 0,2 mM
   LOT-Nr. 665 733-32
   Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland

2. Multiplate ASPItest
   Lyophilisiertes Arachidonsäurereagenz 15 mM
   LOT-Nr. 665 725-31
   Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Schweiz

3. Multiplate TRAPtest
   Lyophilisiertes Reagenz mit TRAP-6 1 mM
   LOT-Nr. 665 726-32
   Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Schweiz

2.2. Methoden

2.2.1. Blutprobenvorbereitung

Die Entnahme der venösen Blutprobe erfolgte in ein mit r-Hirudin gefülltes 2,7 ml-Röhrchen der Marke Sarstedt (S-Monovette). Das Produkt wurde laut Herstellerangaben speziell für die Verwendung mit dem Multiplate Analyzer konzipiert[114]. Bei der Füllung der S-Monovette wurde auf die Einhaltung der vom Hersteller vorgegebenen korrekten Füllhöhe des Röhrchens geachtet, da das Mischungsverhältnis zwischen Vollblut und Antikoagulans die Ergebnisse der Plättchenfunktionsmessung beeinflussen kann[115]. Durch vorsichtiges Schwenken wurde die vollständige Antikoagulation gewährleistet. Das Röhrchen wurde vor der Messung 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert.

2.2.2. Impedanzaggregometrie

Der für diese Studie verwendete Multiplate Analyzer[116] besteht aus einem Computerarbeitsplatz, einer automatischen Pipette sowie einer Vorrichtung für die Messzellen und die Aufbewahrung der Probelösungen. Die Impedanzaggregometrie wurde erstmals 1979 von Cardinal und Flower[117] beschrieben und in der heutigen Form im Rahmen von Studien zuerst von Tóth et al. (2006) und Sibbing

et al. (2008) verwendet[118, 119]. Der Multiplate Analyzer verwendet die Methode der *multiple electrode aggregometry* (MEA). Sie ist eine Weiterentwicklung des von Cardinal und Flower entwickelten Geräts. Die Messzellen des Multiplate Analyzers enthalten zwei voneinander unabhängige Messsysteme, die durch eine gleichzeitige zweite Messung an einer unabhängigen Elektrode als interne Kontrolle dienen. Dabei kann an fünf verschiedenen Messkanälen gleichzeitig gemessen werden.

Die Anwendung des Multiplate Analyzers erfolgte mithilfe eines vollstandardisierten Computerprogramms, das alle Arbeitsschritte vorgab. Die mitgelieferte vollautomatische Pipette erhöhte dabei die Genauigkeit der Messungen. Ein weiterer Vorteil war die Möglichkeit, Vollblut zu verwenden, da Erythrozyten und andere Blutbestandteile nicht mit dem gemessenen Widerstand an der Elektrode interferieren. Die Blutprobe musste daher zuvor nicht zentrifugiert werden.

Je nach Anzahl der Testreihen wird eine unterschiedliche Anzahl an Messzellen benötigt, die mit verschiedenen Agonisten befüllt werden können. In der vorliegenden Studie wurde eine Stimulation mit ADP in der Konzentration 0,2 mM (ADPtest) für die Messung der antagonistischen Wirkung am ADP-Rezeptor durchgeführt. Des Weiteren erfolgten auch Stimulationen mit Arachidonsäurereagenz 15 mM (ASPItest) für die Messung der COX-Hemmung durch ASS und mit Thrombinrezeptor-aktivierendem Protein-6 (TRAP-6) 1 mM (TRAPtest) für die Messung der allgemeinen Stimulierbarkeit der Thrombozyten. Da der Thrombinrezeptor auf allen Thrombozyten exprimiert wird, stellte dieser Test die Positivkontrolle für die Messungen dar. Der TRAPtest zeigt nur bei Anwendung von GPIIb/IIIa-Inhibitoren eine reduzierte Thrombozytenaktivität.

Die Einwegmesszellen wurden in den Heizblock des Geräts eingelassen, der eine konstante Temperatur von 37° C gewährleistete. Sie enthalten zwei voneinander unabhängige Messsysteme, die jeweils zwei mit Silber beschichtete Kupferelektroden enthalten[116]. Die Messzellen wurden mithilfe der automatischen Pipette zunächst mit 300 µl 37° C warmer 0,9 %iger Kochsalzlösung befüllt. Dann wurden 300 µl des Vollblut/r-Hirudin-Gemischs hinzu pipettiert und drei Minuten bei 37° C inkubiert. Ein mit Polytetrafluorethylen (PTFE, Teflon) beschichteter magnetischer Rührstab war in der Messzelle enthalten und sorgte für

kontinuierliche Durchmischung während der Inkubation. Anschließend wurden je 20 µl der vom Hersteller vorbereiteten Testlösungen ADPtest, ASPItest und TRAPtest mit den jeweiligen Agonisten zur Stimulation in die Messzellen pipettiert und die Messung gestartet.

Der Multiplate Analyzer beruht auf dem Prinzip der Impedanzaggregometrie. Nach Stimulation mit dem jeweiligen Agonisten kam es zur Aktivierung der Thrombozyten und zur Anlagerung an die Elektroden der Messzelle, zwischen denen eine Spannung bestand. Dadurch erhöhte sich sukzessive der Widerstand zwischen den Messelektroden. Dieser Widerstand korrelierte mit dem Grad der Thrombozytenaggregation an der Elektrode und war umso höher, je stärker die Aggregation ausgefallen ist. An den zwei unabhängigen Messsystemen einer Messzelle erfolgte die gleichzeitige Messung der jeweiligen Impedanzänderung an den Elektroden. Deren Korrelation wurde anschließend durch das Programm berechnet. Bei einer Unterscheidung der Messwerte beider Kurven von mehr als 20 % musste die Messung wiederholt werden.

Das Messgerät gab die Widerstandsänderung in sogenannten aggregation units (AU) an und trug diese gegen die Messzeit von insgesamt sechs Minuten auf. 8 AU entsprachen dabei einer Widerstandsänderung von etwa 1 Ohm[119]. Relevanter Parameter für die Beurteilung der Thrombozytenaktivität war die *Area under the curve* (AUC), welche sich aus AU · min berechnete. Dabei gilt 1 U = 10 AU · min. Der optimale Cut-off für die Klassifizierung als *low responder* wurde von Sibbing et al.[120] mittels ROC-Analyse bei einer AUC ≥ 468 AU · min (≈ 46,8 U) berechnet. Lag bei einem Patienten in der hier vorliegenden Studie eine AUC ≥ 45 U vor, war die Plättchenhemmung durch den $P2Y_{12}$-Antagonisten definitionsgemäß ungenügend und der Patient wurde als *low responder* klassifiziert. In Abbildung 4 und Abbildung 5 sind beispielhaft zwei Messkurven dargestellt, wie sie vom Multiplate Analyzer ausgegeben wurden.

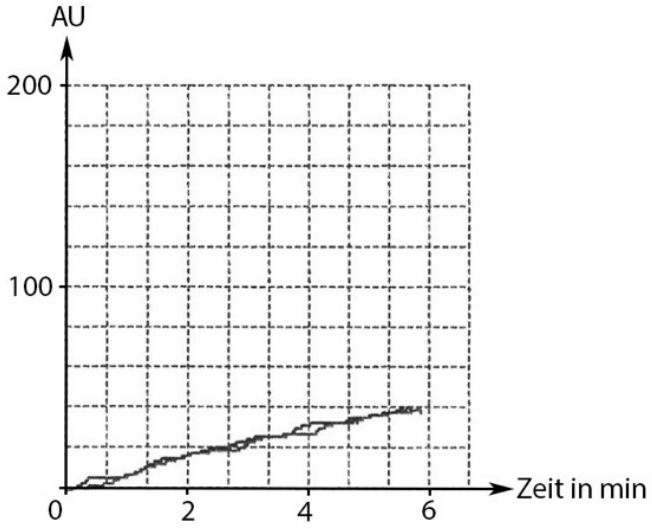

Abbildung 4: Beispiel einer impedanzaggregometrischen Kurve eines *responder*s gemessen mit dem Multiplate Analyzer

Die Abszisse beschreibt die Zeit in Minuten seit Messbeginn, die Ordinate die mittels Multiplate gemessene Aggregation in AU (aggregation units). Die AUC berechnet sich durch AU * min (10 AU * min = 1 U) und betrug hier 21 U. Die zwei verschiedenen Kurven innerhalb einer Abbildung wurden von jeweils einem der beiden Messsysteme pro Messzelle aufgezeichnet.

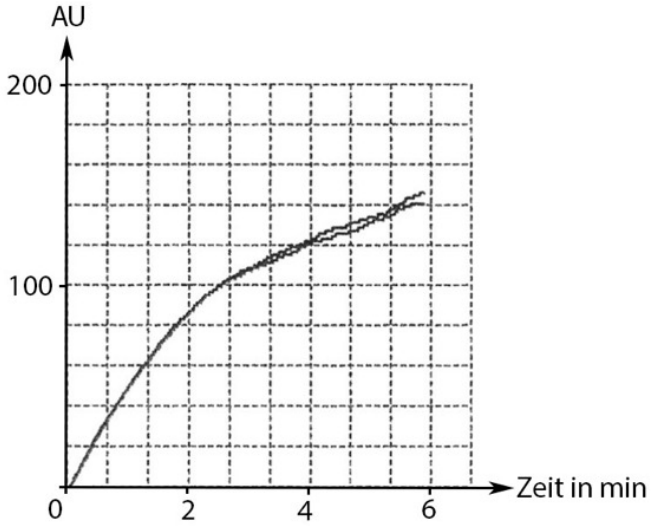

Abbildung 5: Beispiel einer impedanzaggregometrischen Kurve eines *low responders* gemessen mit dem Multiplate Analyzer

Die Abszisse beschreibt die Zeit in Minuten seit Messbeginn, die Ordinate die mittels Multiplate gemessene Aggregation in AU (aggregation units). Die AUC berechnet sich durch AU * min (10 AU * min = 1 U) und betrug hier 88 U. Die zwei verschiedenen Kurven innerhalb einer Abbildung wurden von jeweils einem der beiden Messsysteme pro Messzelle aufgezeichnet.

2.2.3. Genotypisierung

Die Genotypisierung der Patienten erfolgte mit dem SpartanRX-point-of-care-Testsystem zur Bestimmung des CYP2C19-Allelträgerstatus. Dabei wurden die Allele CYP2C19*1 (Wildtyp) und CYP2C19*2 detektiert. Es handelt sich um ein kompaktes und auch von Nicht-Fachpersonal zu bedienendes point-of-care-Testgerät[121] mit angeschlossenem Drucker und tragbarem PC. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie war das point-of-care-System für die Genotypen CYP2C19*3 und -*17 noch nicht erhältlich. Diese Genotypen wurden daher vom Testsystem als Wildtyp klassifiziert.

Die Teststäbchen wurden bei -18° C gelagert und nach Entnahme aus dem Gefrierschrank sofort verwendet. Nach dreimaligem Ausspülen der Mundhöhle wurde mit dem Teststäbchen ein Abstrich mit Material von der Mundschleimhaut gewonnen. Durch Aufsetzen einer Kappe auf das Teststäbchen kam es zur Vermischung der Schleimhautzellen mit den bereits im Teststäbchen enthaltenen Reagenzien. Das Stäbchen wurde dann wie vom Hersteller vorgeschrieben innerhalb von fünf Minuten in die Öffnung der Probenkassette gesteckt und das Gerät geschlossen. Nach Eingabe der Patientendaten arbeitete das Gerät vollautomatisch. Die Ergebnisse wurden nach ca. 60 Minuten ausgedruckt. Die analysierten Genotypen zeigt Tabelle 4. Da die absolute Häufigkeit der homozygoten Träger des loss-of-function-Allels gering ist[80, 103] und bereits das Vorliegen eines heterozygoten Genotyps mit einer stark verminderten Clopidogrel-Wirkung einhergeht[99], wurden die Genotypen *1/*1 und *1/*2 im Weiteren als „Allelträger“ zusammengefasst.

Tabelle 4: CYP2C19-Genotypen und ihre Auswirkung auf den Phänotyp

Quelle: vgl. Scott SA et al., 2013[80].

Genotyp	Bedeutung	Phänotyp
*1/*1	Homozygotie für das Wildtypallel	*extensive metabolizer* (EM)
*1/*2	Heterozygotie	*intermediate metabolizer* (IM)
*2/*2	Homozygotie für das loss-of-function-Allel	*poor metabolizer* (PM)

2.2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Statistics-Software, Version 21.0. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) dargestellt, kategoriale Variablen als Zahl in %. Erwartete und beobachtete Allelfrequenzen wurden durch Berechnung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts verglichen.

Es wurde ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet. Die Verteilungsgleichheit von kategorialen Variablen innerhalb von Subgruppen wurde mit einem Chi²-Test analysiert, jene für kontinuierliche Daten mittels einfaktorieller ANOVA. Werte für die Thrombozytenfunktion vor und unter Therapie wurden mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung überprüft und wurden, da diese nicht vorlag, mittels Box-Cox-Verfahren transfomiert ($\lambda = 0{,}35$ bzw. $\lambda = 0{,}34$). Unterschiede in der Thrombozytenfunktion abhängig von Genotyp und medikamentöser Therapie wurden mit dem Welch-t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Eine Kalkulation der Teststärke wurde für die Box-Cox-transformierten PR vor und unter Therapie bei einem Signifikanzniveau von 5 % mittels eines zweiseitigen Tests durchgeführt. Eine multivariate lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um eine Abhängigkeit der PR unter Behandlung mit einem $P2Y_{12}$-Rezeptorblocker von Variablen wie kardiovaskulären Risikofaktoren, gleichzeitiger relevanter medikamentöser Vorbehandlung, Plättchenfunktion vor $P2Y_{12}$-Therapie und der Thrombozytenzahl zu untersuchen. Eine Teststärkenberechnung wurde mit pwr.f2.test in der R-library pwr bei einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt, wobei die Teststärke für mindestens eine unabhängige Variable mit Einfluss auf die PR (abhängige Variable) bei 98,6 % lag.[113]

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten der Studienpopulation

Teile der folgenden Ergebnisse wurden bereits in der Zeitschrift *Thrombosis Research* veröffentlicht[113], siehe hierzu bitte Kapitel 8.

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 137 Patienten mit ACS in die Studie eingeschlossen. 42 Patienten (30,7 %) wurden als Träger des CYP2C19*2-Allels identifiziert, wovon vier Patienten (3,0 %) den homozygoten *2/*2-Genotypen aufwiesen. Die Allelfrequenz befand sich in dieser Population im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (p = 0,93). Das Durchschnittsalter betrug 67,5 Jahre. 99 Studienpatienten (72,3 %) waren männlichen Geschlechts. 49 Patienten (35,8 %) litten an IAP, bei 70 (51,1 %) lag ein NSTEMI vor, bei 18 (13,1 %) ein STEMI. Bei 61 Patienten (46,6 %) war eine KHK bereits vorbekannt. Davon waren 47 (41,6 %) mit Stents und 9 (8,0 %) mit einem oder mehreren aortokoronaren Bypässen vorbehandelt worden. 54 Patienten (46,2 %) hatten eine Raucheranamnese, bei 40 (34,2 %) lag ein Diabetes mellitus vor. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) betrug durchschnittlich 83,00 ml/min. Das durchschnittliche HDL-Cholesterin betrug 39,53 mg/dl, die Triglyzeride durchschnittlich 140,20 mg/dl. Die durchschnittliche Thrombozytenzahl lag bei 243,13/nl. Es bestanden hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren keine signifikanten demographischen Unterschiede zwischen der Wildtyp- und der Allelträgergruppe. Weitere demografische Daten sind Tabelle 5 zu entnehmen.[113]

Tabelle 5: Demographische Daten der Studienpopulation[113]

	CYP2C19*1-Wildtyp	**CYP2C19*2-Allelträger**	**Gesamt**	***p***
n	95 (69,34 %)	42 (30,66 %)	137 (100 %)	
Alter (Jahre)	66,55 (± 10,91)	69,48 (± 13,20)	67,45 (± 11,69)	0,177
männlich	67 (70,5 %)	32 (76,2 %)	99 (72,3 %)	0,495
weiblich	28 (29,5 %)	10 (23,8 %)	38 (27,7 %)	
Raucher	36 (44,4 %)	18 (50,0 %)	54 (46,2 %)	0,578
Diabetes mellitus	27 (33,3 %)	13 (36,1 %)	40 (34,2 %)	0,770

Tabelle 5 (Fortsetzung)

	CYP2C19*1-Wildtyp	CYP2C19*2-Allelträger	Gesamt	*p*
IAP	31 (32,6 %)	18 (42,9 %)	49 (35,8 %)	
NSTEMI	54 (56,8 %)	16 (38,1 %)	70 (51,1 %)	0,107
STEMI	10 (10,5 %)	8 (19,0 %)	18 (13,1 %)	
KHK	41 (45,1 %)	20 (50,0 %)	61 (46,6 %)	0,601
vorherige PCI	33 (42,9 %)	14 (38,9 %)	47 (41,6 %)	0,690
vorheriger CABG	5 (6,5 %)	4 (11,1 %)	9 (8,0 %)	0,398
GFR (ml/min)	86,09 (± 42,21)	76,24 (± 26,55)	83,00 (± 38,16)	0,201
Cholesterin (mg/dl)	167,14 (± 39,37)	174,93 (± 36,75)	169,27 (± 38,46)	0,524
HDL (mg/dl)	38,14 (± 11,19)	43,00 (± 10,31)	39,53 (± 11,06)	0,167
Triglyzeride (mg/dl)	133,67 (± 66,89)	160,00 (± 69,97)	140,20 (± 68,15)	0,213
Thrombozyten (/nl)	248,29 (± 68,79)	237,91 (± 58,39)	245,13 (± 65,71)	0,438
Statine	31 (32,6 %)	15 (35,7 %)	46 (33,6 %)	0,725
ACE-Hemmer	32 (33,7%)	12 (28,6 %)	44 (31,2 %)	0,555
AT I-Rezeptor-Blocker	13 (13,7 %)	5 (11,9 %)	18 (13,1 %)	0,776
β-Blocker	39 (41,1 %)	18 (42,9 %)	57 (41,6 %)	0,843
Aldosteron-antagonisten	4 (4,2 %)	3 (7,1 %)	7 (5,1 %)	0,472
PPI	21 (22,1 %)	10 (23,8 %)	31 (22,6 %)	0,826
ASS	42 (44,2 %)	16 (38,1 %)	58 (42,3 %)	0,504
Clopidogrel	10 (10,5 %)	2 (4,8 %)	12 (8,8 %)	0,271

58 Patienten (42,3 %) wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits mit Acetylsalicylsäure und 12 (8,8 %) mit Clopidogrel behandelt. 31 Patienten (22,6 %) erhielten eine Behandlung mit einem PPI. Es bestanden hinsichtlich der Medikation bei Studieneinschluss keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Allelträger und der Wildtypen (siehe Tabelle 5).

20 (31,3 %) von insgesamt 64 Patienten, die Clopidogrel erhielten, waren Träger eines oder mehrerer CYP2C19*2-Allele. In der Prasugrel-Gruppe waren bei insgesamt 30 Patienten 10 (33,3 %) Allelträger. 12 (27,9 %) der 43 mit Ticagrelor behandelten Patienten waren ebenfalls hetero- oder homozygot für den CYP-2C19*2-Genotyp. Die Allelträger waren jeweils gleichmäßig über die Gruppen verteilt ($p = 0,876$). Mit Prasugrel behandelte Patienten waren signifikant jünger ($p < 0,001$) und zeigten häufiger STEMIs (23,3 %; $p = 0,02$) als mit Clopidogrel (4,7 %) behandelte Patienten. Auch bei den mit Ticagrelor behandelten Patienten fand sich im Gegensatz zu Clopidogrel eine höhere Frequenz von STEMIs (18,3 %; $p = 0,02$). Bezüglich der Verteilung von NSTEMI und STEMI gab es zwischen Prasugrel (NSTEMI: 53,3 %; STEMI: 23,3 %) und Ticagrelor (NSTEMI: 62,8 %; STEMI: 18,6 %) keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,42$ bzw. $p = 0,62$). Patienten mit IAP erhielten signifikant häufiger Clopidogrel als Prasugrel (53,1 % vs. 23,3 %; $p < 0,001$). Des Weiteren erhielten auch Patienten mit vorangegangener Bypasschirurgie signifikant häufiger Prasugrel (19,2 %; $p = 0,045$) als Clopidogrel (6,1 %) oder Ticagrelor (2,6 %). Die GFR lag bei Patienten mit Clopidogrel-Therapie signifikant höher (94,3 ml/min; $p = 0,018$) als in der Prasugrel- (76,0 ml/min) und in der Ticagrelor-Gruppe (73,1 ml/min). Hinsichtlich Geschlecht, kardiovaskulärer Risikofaktoren und der medikamentösen Vorbehandlung unterscheiden sich die Therapiegruppen nicht signifikant.[113] Weitere Merkmale der Behandlungsgruppen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Verteilung der Studienpopulation auf die Behandlungsgruppen[113]

[a]Clopidogrel vs. Prasugrel/Ticagrelor; [b]Prasugrel vs. Ticagrelor.

	Clopido-grel	Prasugrel	Ticagrelor	Gesamt	*p*
n	64 (46,72 %)	30 (21,90 %)	43 (31,39 %)	137 (100 %)	
CYP2C19*2-Allelträger	20 (31,3 %)	10 (33,3 %)	12 (27,9 %)	42 (30,7 %)	0,876
männlich	49 (76,6 %)	23 (67,7 %)	27 (62,8 %)	99 (72,3 %)	0,246
weiblich	15 (23,4 %)	7 (23,3 %)	16 (37,2 %)	38 (27,7 %)	
Alter (Jahre)	70,9 (± 10,5)	59,8 (± 9,0)	67,6 (± 12,7)	67,4 (± 11,7)	<0,001
Raucher	26 (50,0 %)	13 (50,0 %)	14 (38,5 %)	53 (46,2 %)	0,498
Diabetes mellitus	19 (36,5 %)	9 (34,6 %)	12 (38,8 %)	40 (34,2 %)	0,847
IAP	34 (53,1 %)	8 (23,3 %)	7 (18,6 %)	49 (35,8 %)	<0,001[a] 0,62[b]
NSTEMI	27 (42,2 %)	16 (53,3 %)	27 (62,8 %)	70 (51,1 %)	0,108[a] 0,42[b]
STEMI	3 (4,7 %)	7 (23,3 %)	8 (18,6 %)	18 (13,1 %)	0,02[a] 0,62[b]
KHK	32 (52,5 %)	12 (42,9 %)	17 (40,5 %)	61 (46,6 %)	0,442
vorherige PCI	25 (51,0 %)	11 (42,3 %)	11 (28,9 %)	47 (41,6 %)	0,117
vorheriger CABG	3 (6,1 %)	5 (19,2 %)	1 (2,6 %)	9 (8,0 %)	0,045
GFR (ml/min)	94,3 (± 47,0)	76,0 (± 20,0)	73,1 (± 30,6)	83,0 (± 38,2)	0,018
Cholesterin (mg/dl)	161,1 (± 53,2)	169,9 (± 30,0)	176,5 (± 22,2)	169,27 (± 38,5)	0,437
HDL (mg/dl)	39,5 (± 11,4)	39,4 (± 8,7)	39,7 (± 12,2)	39,53 (± 11,1)	0,998
Triglyzeride (mg/dl)	119,9 (± 66,6)	170,7 (± 72,2)	148,9 (± 64,6)	141,20 (± 68,1)	0,142

Tabelle 6 (Fortsetzung)

	Clopido-grel	Prasugrel	Ticagrelor	Gesamt	*p*
Thrombo-zyten (/nl)	233,7 (± 76,7)	245,5 (± 57,2)	259,5 (± 73,2)	245,13 (± 65,7)	0,187
Statine	27 (42,2 %)	6 (20,0 %)	13 (30,2 %)	46 (33,6 %)	0,095
ACE-Hemmer	24 (37,5 %)	4 (13,3 %)	16 (37,2 %)	44 (32,1 %)	0,045
AT I-Rezep-torblocker	11 (17,2 %)	4 (13,3 %)	3 (7,0 %)	18 (13,1 %)	0,309
β-Blocker	32 (50,0 %)	9 (30,9 %)	16 (37,2 %)	57 (41,6 %)	0,145
Aldosteron-antagonisten	2 (3,1 %)	1 (3,3 %)	4 (9,3 %)	7 (5,7 %)	0,321
PPI	15 (23,4 %)	4 (13,3 %)	12 (27,9 %)	31 (22,6 %)	0,335
ASS	30 (46,9 %)	10 (33,3 %)	18 (41,9 %)	58 (42,3 %)	0,463

3.2. Variabilität der PR unter Therapie mit einem $P2Y_{12}$-Antagonisten

Abbildung 6 zeigt ein Streudiagramm der PR aller Studienpatienten vor Therapie und unter Therapie mit Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Alle Mittelwerte ± SD sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Die PR unterschied sich vor Therapie zwischen den drei Gruppen nicht signifikant ($p = 0,48$ bzw. $p = 0,73$). Unter Therapie zeigt Clopidogrel unabhängig vom Genotyp eine deutlich höhere SD der verbleibenden Thrombozytenfunktion als Prasugrel (Clopidogrel 17,30 vs. Prasugrel 8,41) und Ticagrelor (Clopidogrel 17,30 vs. Ticagrelor 8,34). Außerdem fiel die PR unter Therapie mit Prasugrel (Clopidogrel 22,07 U ± 17,30 vs. Prasugrel 13,56 U ± 8,41; $p < 0,003$) und Ticagrelor (Clopidogrel 22,07 U ± 17,30 vs. Ticagrelor 11,51 U ± 8,34; $p < 0,001$) signifikant niedriger aus als in der Gruppe, die mit Clopidogrel behandelt wurde. Die Kalkulation der Teststärke ergab Werte zwischen 94,2 % und 97,9 % für die verglichenen PR vor und unter Therapie bei den Nicht-Allelträgern sowie 17,5 % bis 40,9 % bei den CYP2C19*2-Allelträgern.[113]

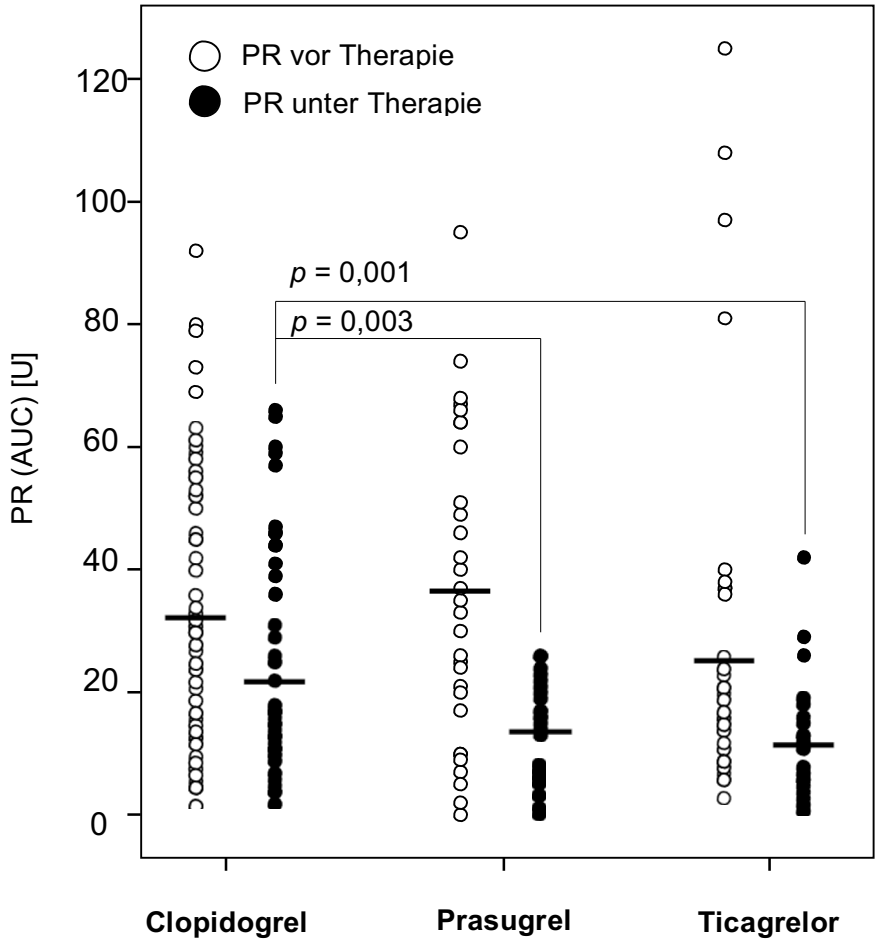

Abbildung 6: Interindividuelle PR unter Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor

Die schwarzen queren Linien geben jeweils den Mittelwert an, die Punkte jeweils die PR gemessen mit MEA (ADPtest) in U. Modifiziert nach Stimpfle F et al., 2014[113]

Tabelle 7: PR unter Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor vor und unter Therapie

PR gemessen mittels MEA (ADPtest) in der Einheit U. Angegeben ist jeweils der Mittelwert ± SD.

	PR vor Therapie	PR unter Therapie
Clopidogrel	32,40 ± 22,51	22,07 ± 17,30
Prasugrel	36,57 ± 24,97	13,56 ± 8,41
Ticagrelor	25,48 ± 27,52	11,51 ± 8,34

3.3. Ergebnisse der Impedanzaggregometrie in Abhängigkeit von Genotyp und medikamentöser Therapie

Insgesamt wurden bei 122 Patienten impedanzaggregometrische Messungen nach Aufsättigung mit einem $P2Y_{12}$-Antagonisten durchgeführt. Der Mittelwert der PR lag in der Gesamtkohorte bei 16,81 U ± 14,05. Bei 8 (6,6 %) Patienten lag die PR auf der Höhe oder oberhalb des vorher definierten Cut-offs von 45 U. Diese Patienten wurden als *low responder* klassifiziert. Davon waren 3 (37,5 %) Allelträger von CYP2C19*2. Der Anteil der Allelträger unter den *low respondern* war nicht statistisch signifikant (p = 0,44). Alle Patienten mit einer PR ≥ 45 U waren mit Clopidogrel aufgesättigt worden. Dem oberen Quartil (= 75 %-Perzentil) entsprachen n = 30 Patienten mit einer PR ≥ 19,25 U.

Die Lagemaße für die PR bei den Wildtypen zeigt der Boxplot in Abbildung 7. Die dazugehörigen Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

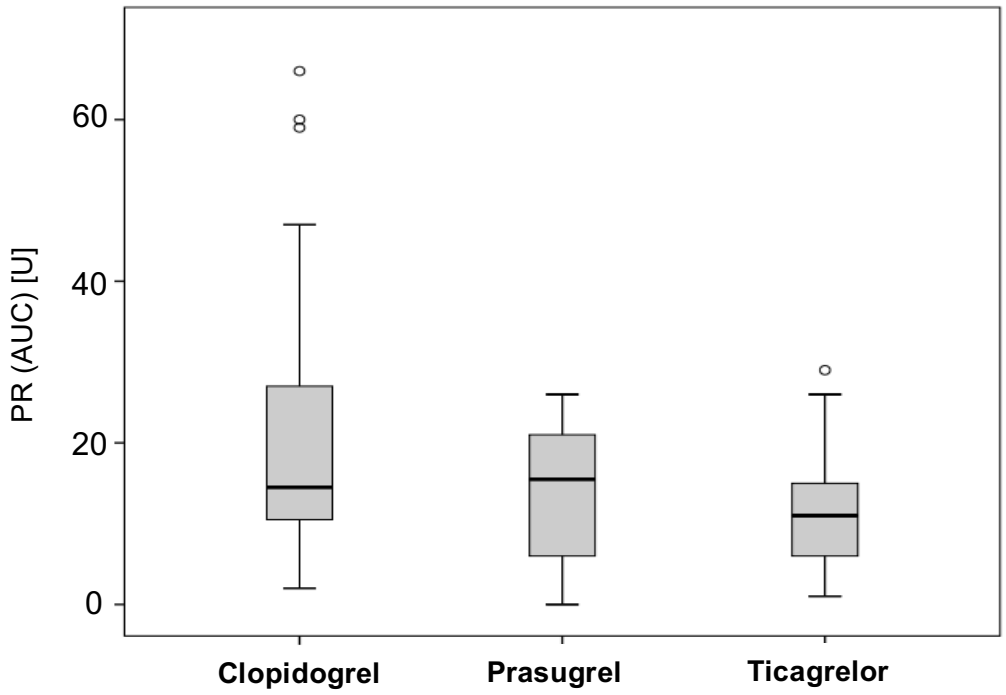

Abbildung 7: Boxplot für die PR unter Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor beim Wildtyp

Der stärkere schwarze Querstrich kennzeichnet den Median, das obere Ende der Box das 75 %-Perzentil, das untere das 25 %-Perzentil. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand und enthält 50 % aller Daten. Die Antennen („Whisker“) beschreiben Daten innerhalb des jeweils 1,5fachen Interquartilsabstands. Die Punkte oberhalb der Whisker stellen Ausreißer dar.

Tabelle 8: Lagemaße für die PR der Wildtypen unter Therapie (n = 86)

	Mittelwert ± SD	Median	25 %-Perzentil	75 %-Perzentil
Clopidogrel	20,28 ± 16,80	14,50	10,25	28,00
Prasugrel	14,06 ± 9,00	15,50	5,75	21,75
Ticagrelor	11,21 ± 7,01	11,00	6,00	15,00

Die Lage der PR unter Therapie bei den Allelträgern zeigt Abbildung 8, zugehörige Werte sind in Tabelle 9 aufgeführt.

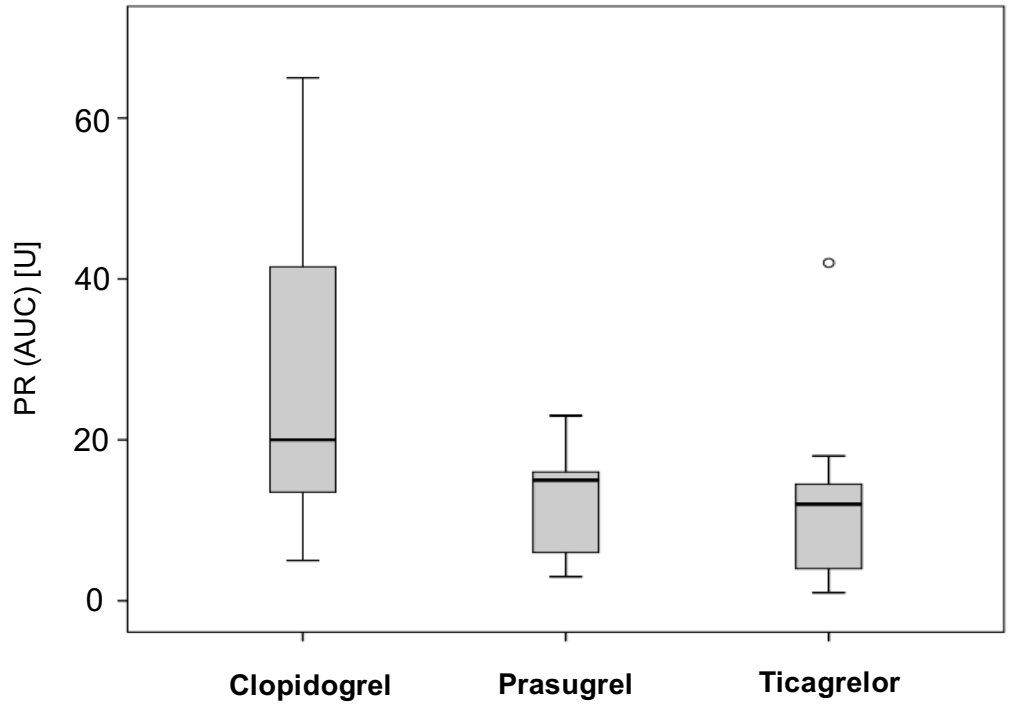

Abbildung 8: Boxplot für die PR unter Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor beim Allelträger

Der stärkere schwarze Querstrich kennzeichnet den Median, das obere Ende der Box das 75 %-Perzentil, das untere das 25 %-Perzentil. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand und enthält 50 % aller Daten. Die Antennen („Whisker“) beschreiben Daten innerhalb des jeweils 1,5fachen Interquartilsabstands. Die Punkte oberhalb der Whisker stellen Ausreißer dar.

Tabelle 9: Lagemaße für die PR der Allelträger unter Therapie (n = 36)

	Mittelwert ± SD	Median	25 %-Perzentil	75 %-Perzentil
Clopidogrel	26,56 ± 18,25	20,00	12,25	42,75
Prasugrel	12,56 ± 7,50	15,00	5,50	19,00
Ticagrelor	12,27 ± 11,45	12,00	2,00	16,00

Dabei fällt auf, dass in der Gruppe der Allelträger der Median, die 25 %- und 75 %-Perzentilen und auch der Mittelwert und die SD für die Werte der PR bei Prasugrel und Ticagrelor niedriger lagen als bei Clopidogrel. Der Abstand zwischen 75 %-Perzentil und dem Median lag bei Allelträgern unter Clopidogrel deutlich auseinander, was bedeutet, dass die Streuungsbreite hier größer war als bei mit Prasugrel oder Ticagrelor behandelten Patienten. Die Lagemaße lagen in der Gruppe der Wildtypen deutlich näher beieinander; die Streuungsbreite war weniger stark ausgeprägt.

3.4. Auswirkungen der antithrombozytären Therapie auf die PR vor und unter medikamentöser Therapie in Abhängigkeit vom Genotyp

Abbildung 9 zeigt die PR vor und unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung in Abhängigkeit von der gewählten Substanz beim Wildtyp und beim Allelträger. Die PR gemessen vor Therapie unterschieden sich beim Wildtyp in den verschiedenen Behandlungsgruppen nicht signifikant (p = 0,53 bzw. p = 0,25). Unter Therapie mit einem $P2Y_{12}$-Antagonisten konnte beim Wildtyp für Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel eine signifikante Absenkung der PR beobachtet werden (Clopidogrel 20,28 U ± 16,80 vs. Ticagrelor 11,21 U ± 7,01; p = 0,0068). Auch bezüglich der PR der mit Prasugrel behandelten Patienten besteht im Vergleich zu Clopidogrel eine Tendenz hin zu stärkerer Wirksamkeit (Clopidogrel 20,28 U ± 16,80 vs. Prasugrel 14,06 U ± 9,00; p = 0,13). Ticagrelor zeigte bezüglich der Senkung der PR unter Therapie die höchste Potenz.

Auch bei den CYP2C19*2-Allelträgern waren vor Therapie keine signifikanten Unterschiede in der PR der verschiedenen Behandlungsgruppen vorhanden (p = 0,67 bzw. p = 0,19). Ticagrelor zeigte im Vergleich mit Clopidogrel auch in

dieser Studiengruppe die stärkste Reduktion der PR unter Therapie (Clopidogrel 26,56 U ± 18,25 vs. Ticagrelor 12,27 U ± 11,45; p = 0,0149). Die Behandlung mit Prasugrel führte bei den Allelträgern ebenfalls zu einer signifikant geringeren PR als unter Clopidogrel (Clopidogrel 26,56 U ± 18,25 vs. Prasugrel 12,56 U ± 7,50; p = 0,0199).[113]

Aus Tabelle 10 ergeben sich die jeweiligen p-Werte für die verschiedenen Korrelationen.

Tabelle 10: Unterschiede der PR vor und unter Therapie mit Clopidogrel vs. Prasugrel und Ticagrelor in Abhängigkeit vom Genotypen[113]

Die Angaben für die PR erfolgten in der Einheit U. Angegeben ist jeweils der Mittelwert ± SD für Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. [a]: Signifikanz für Clopidogrel vs. Prasugrel. [b]: Signifikanz für Clopidogrel vs. Ticagrelor. n: Anzahl der Patienten in den Studienarmen; WT: CYP2C19*1-Wildtyp; AT: CYP2C19*2-Allelträger.

		WT		**AT**	
		vor Therapie	**unter Therapie**	**vor Therapie**	**unter Therapie**
Clopidogrel	**n**	44	40	19	16
	PR	31,66 ± 23,54	20,28 ± 16,80	34,11 ± 20,42	26,56 ± 18,25
Prasugrel	**n**	20	18	10	9
	PR	39,40 ± 27,03	14,06 ± 9,00	30,90 ± 20,32	12,56 ± 7,50
Signifikanz[a]		p = 0,53	p = 0,13	p = 0,67	p = 0,0199
Ticagrelor	**n**	31	28	11	11
	PR	25,84 ± 29,46	11,21 ± 7,01	24,45 ± 22,34	12,27 ± 11,45
Signifikanz[b]		p = 0,25	p = 0,0068	p = 0,19	p = 0,0149

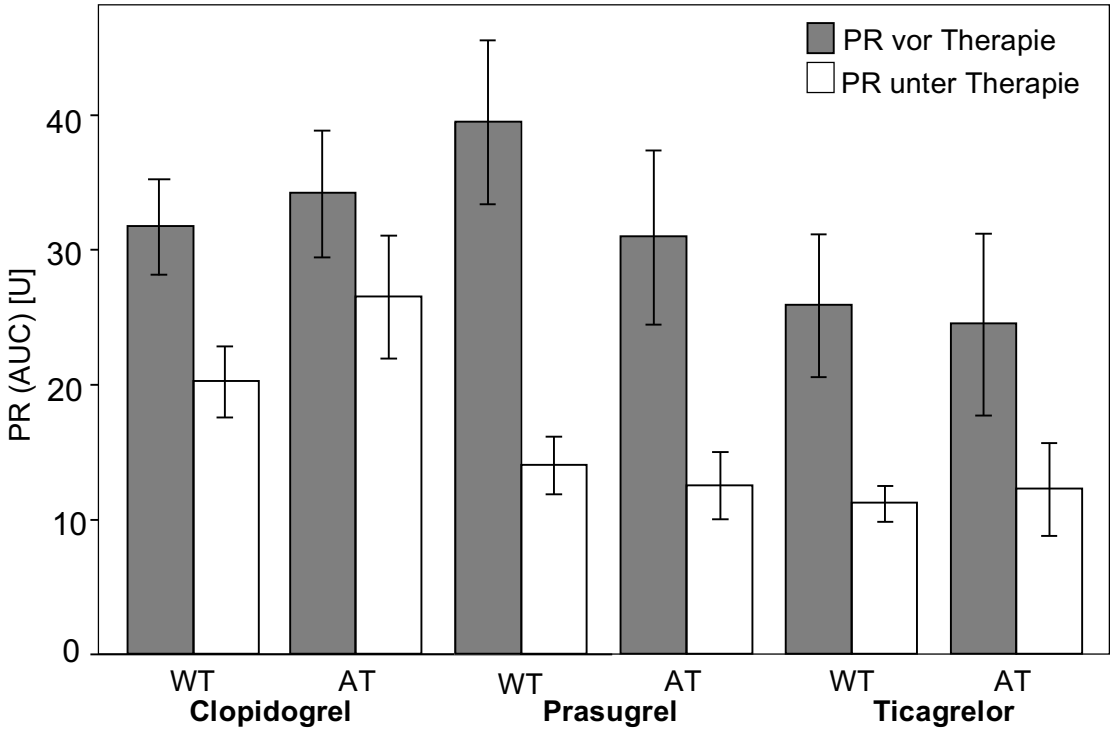

Abbildung 9: PR vor und während dualer Thrombozytenaggregationshemmung in Abhängigkeit von der Therapie und dem Genotypen

PR als AUC gemessen mit MEA (ADPtest), Einheit U. Dargestellt ist jeweils der Mittelwert, die Fehlerbalken stellen den Standardmessfehler dar. WT: CYP2C19-Wildtyp (*1/*1), AT: homo- und heterozygote CYP2C19*2-Allelträger (*1/*2 und *2/*2). Modifiziert nach Stimpfle F et al., 2014[113]

3.5. Ausmaß weiterer Einflussfaktoren auf die PR unter Therapie

Um den Einfluss weiterer Faktoren auf die PR unter Therapie mit einem $P2Y_{12}$-Antagonisten zu untersuchen, wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse mit der PR unter Therapie mit einem $P2Y_{12}$-Antagonisten als abhängiger Variable durchgeführt. Dabei zeigten in der Gesamtkohorte fast alle untersuchten Faktoren, die ebenfalls mit einer Minderverstoffwechslung von Clopidogrel in Zusammenhang gebracht werden, keinen signifikanten Vorhersagewert auf die PR unter Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Lediglich zwischen der Anzahl der Thrombozyten und der PR unter Therapie bestand ein schwach positiver Zusammenhang (nichtstandardisierter Koeffizient 0,01; 95% KI 0,002 – 0,2; p = 0,01). Insbesondere für das Ausmaß der PR vor Therapie konnte kein signi-

fikanter Einfluss auf die PR unter Therapie nachgewiesen werden (nichtstandardisierter Koeffizient 0,03; 95% KI -0,13 – 0,19; p = 0,68). Das Vorhandensein des CYP2C19*2-Allels im Organismus ging mit einer signifikant höheren PR unter Therapie einher (nichtstandardisierter Koeffizient 0,88; 95% KI 0,02 – 1,75; p = 0,045). Ebenso beeinflusste die Verwendung von Prasugrel und Ticagrelor statt Clopidogrel (nichtstandardisierter Koeffizient -1,5; 95% KI -2,36 – -0,65; p = 0,001) die PR in signifikanter Weise. Die Koeffizienten aller untersuchten Einflussfaktoren zeigt Tabelle 11.[113]

Tabelle 11: Multivariate lineare Regressionsanalyse verschiedener klinischer Einflussfaktoren auf die PR unter Therapie mit $P2Y_{12}$-Antagonisten[113]

Abhängige Variable: PR unter Therapie; KI: Konfidenzintervall.

Unabhängige Variable	**Nichtstandardisierter Koeffizient (Obere – Untere Grenze des 95 % KI)**	***p***
CYP2C19*2-Allelträger	0,88 (0,02 – 1,75)	0,045
Alter	-0,02 (-0,06 – 0,02)	0,25
Rauchen	0,06 (-0,87 – 0,99)	0,9
Diabetes	-0,27 (-1,18 – 0,65)	0,56
GFR	0,01 (- 0,004 – 0,02)	0,18
Thrombozytenzahl	0,01 (0,002 – 0,2)	0,01
PR vor Therapie	0,03 (-0,13 – 0,19)	0,68
PPI bei Aufnahme	-0,05 (-0,99 – 0,88)	0,91
ASS bei Aufnahme	0,45 (-0,42 – 1,31)	0,31
$P2Y_{12}$-Antagonisten-Vorbehandlung	-0,43 (-1,03 – 0,18)	0,16
Aufsättigung mit Prasugrel/Ticagrelor	-1,5 (-2,36 – -0,65)	0,001

4. Diskussion

4.1. Allgemeines

Die KHK ist nach wie vor eine der Haupttodesursachen der westlichen Bevölkerung und daher Gegenstand zahlreicher aktueller klinischer und experimenteller Studien. Die Verbesserung des Langzeitüberlebens und die Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Komplikationen nach Erstmanifestation sind in den letzten Jahren immer mehr in den Mittelpunkt der klinischen Forschung gerückt. Der positive Effekt einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung vor und nach Stentimplantation auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen[55] und die Reduktion der Mortalität[56, 57] haben zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose beim ACS geführt. Dennoch fiel immer wieder auf, dass manche Patienten von der Therapie nicht ausreichend profitierten. So traten kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall, erneuter Myokardinfarkt oder Tod und insbesondere auch Stentthrombosen nach Stentimplantation in bestimmten Patientengruppen häufiger auf. In Studien konnte ausreichend dargelegt werden, dass dieses Risiko unter anderem mit einer unzureichend geminderten PR nach Behandlung mit Clopidogrel assoziiert ist[109, 122, 123]. Der Anteil der *low responder* betrug dabei vier bis 30 %[112, 121-123]. Mit 6,6 % entspricht der Anteil der *low responder* in der hier vorliegenden Studie also in etwa dem anderer Studien.

In diversen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine starke Assoziation der Clopidogrel-Resistenz mit dem Vorliegen eines Polymorphismus im CYP2C19-Gen besteht[82, 99, 107]. Dessen Genprodukt ist an der Bioaktivierung von Clopidogrel beteiligt[82]. Hochholzer et al. zeigten in einer Gruppe von 760 Patienten mit elektiver Stentimplantation, dass dem CYP2C19*2-Allelträgerstatus neben einer Reihe von nicht-genetischen Patientenmerkmalen sogar die größte Vorhersagekraft in Bezug auf eine ungenügende Thrombozytenaggregationshemmung unter Clopidogrel zukommt[124]. In einer Meta-Analyse mit 9 685 PCI-Patienten von Mega et al. aus dem Jahr 2010 zeigte sich, dass unter Therapie mit Clopidogrel das Tragen von einem oder zwei CYP2C19*2-Allelen das Risiko für das Erleiden eines kombinierten Endpunkts, bestehend aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod (Hazard Ratio (HR) 1,55; 95 % KI: 1,11 - 2,17; p = 0,01 für den *1/*2-Genotyp und HR 1,76; 95 % KI: 1,24 - 2,50; p = 0,002 für den *2/*2-

Genotyp) und insbesondere für das Risiko einer Stentthrombose (HR 2,67; 95 % KI: 1,69 - 4,22; *p* = 0,0001 für den *1/*2-Genotyp; HR 3,97; 95 % KI 1,75 - 9,02; *p* = 0,001 für den *2/*2-Genotyp) signifikant erhöht[109]. Aus diesen Ergebnissen und aus einer Studie von Geisler et al. ging hervor, dass das Risiko für die Entwicklung einer unzureichend geminderten PR unter Clopidogrel umso höher ist, wenn beide CYP2C19*2-Allele im Organismus homozygot vorliegen[99, 109]. Anlässlich der neuen Erkenntnisse wurde von der US Food and Drug Administration im Jahr 2010 sogar der Druck eines Warnhinweises auf allen Clopidogrel-Medikamentenverpackungen veranlasst[125].

In einer Meta-Analyse von Holmes et al. konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines bestimmten Genotyps und einem höheren Risiko für das Erleiden von kardiovaskulären Endpunkten gefunden werden[126]. Interessant ist jedoch, dass im Vergleich zur Meta-Analyse von Mega et al. auch vermehrt Studien miteinbezogen wurden, die eine konservative Therapiestrategie verfolgt haben[126]. Die Bedeutung des Einflusses des CYP2C19-Polymorphismus könnte daher bei mit PCI behandelten Patienten möglicherweise ausgeprägter sein[127].

Übereinstimmend mit den Ergebnissen, dass der neuere $P2Y_{12}$-Antagonist Prasugrel nur zu einem geringen Anteil über CYP2C19 aktiviert wird[88], konnte belegt werden, dass in gesunden Probanden die plättchenhemmende Wirkung von Prasugrel durch einen CYP2C19*2-Polymorphismus nicht signifikant beeinflusst wird[108]. In einer genetischen Subgruppenanalyse der TRITON-TIMI 38-Studie mit 1 466 ACS-Patienten konnten Mega et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Trägerstatus für CYP2C19*2 und dem kardiovaskulären Outcome unter Prasugrel nachweisen[128]. Die Analyse einer Subgruppe der PLATO-Studie durch Wallentin et al. ergab für Ticagrelor ein besseres Outcome im Vergleich zur Therapie mit Clopidogrel, und das sowohl für Wildtypen als auch für Allelträger[129].

Gründe, wieso die neueren $P2Y_{12}$-Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor angesichts dieser Ergebnisse bei ACS-Patienten Clopidogrel noch nicht vollständig abgelöst haben, sind vermutlich zum einen die kostengünstigere Verfügbarkeit von Clopidogrel als Generikum, die längeren klinischen

Erfahrungen in der Therapie mit Clopidogrel und zum anderen das signifikant erhöhte Risiko für eine schwere Blutung insbesondere unter Prasugrel[58] bzw. in geringerem Ausmaß für Nicht-CABG-assoziierte Blutungen auch unter Ticagrelor[59]. Des Weiteren ist die Anwendung von Clopidogrel in der präklinischen Phase des ACS noch sehr weit verbreitet und im Rettungsdienst sind neuere $P2Y_{12}$-Antagonisten kaum verfügbar. Umso bedeutender erscheint es, eben jene Patienten frühzeitig zu identifizieren, die in der frühen Phase des ACS unter Clopidogrel eine ungenügende Thrombozytenaggregationshemmung zeigen und damit ein höheres Risiko für ischämische Komplikationen in den ersten Tagen nach Stentimplantation aufweisen. Herkömmliche DNA-Tests, die im klinischen Alltag verfügbar sind, erfordern jedoch meist die Einsendung von Material in Speziallabors mit einer Bearbeitungszeit von mehreren Tagen. Angesichts der Hinweise, dass etwa ein Drittel aller Stentthrombosen in den ersten 24 Stunden nach Stentimplantation und ein Großteil in den ersten 30 Tagen auftritt[38, 111, 112, 130], ist es offensichtlich, warum Tests benötigt werden, welche die Ergebnisse der Genotypisierung schneller liefern. Patienten mit einem oder zwei CYP2C19*2-Allelen könnten möglicherweise von einer maßgeschneiderten antithrombozytären Therapie besonders in der frühen Phase des ACS profitieren. Roberts et al. konnten 2012 in einer prospektiven randomisierten Studie (RAPID GENE) bei 187 PCI-Patienten mit ACS oder stabiler Angina pectoris zeigen, dass bei gescreenten Allelträgern nach siebentägiger Therapie mit Prasugrel kein Fall von hoher PR unter Therapie auftrat, während in der mit Clopidogrel behandelten Kontrollgruppe immerhin 30 % der Allelträger ungenügend auf die antiaggregatorische Therapie ansprachen ($p = 0{,}0092$)[121]. Durch eine point-of-care-Genotypisierung war es also möglich, die Zahl der *low responder* signifikant zu reduzieren. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Allelträger, die frühzeitig auf neuere $P2Y_{12}$-Antagonisten umgestellt werden, auch eine bessere kardiovaskuläre Prognose und insbesondere weniger Stentthrombosen haben könnten. In der RAPID GENE-Kohorte war weder in der Genotypisierungs- noch in der Kontrollgruppe innerhalb von sieben Tagen ein ischämisches Ereignis aufgetreten; die Blutungsraten waren ebenfalls ohne signifikanten Unterschied[121]. Studien, die diese Hypothese auch in Bezug auf den langfristigen

Ausgang belegen, stehen allerdings noch aus. Dass nur 30 % der Allelträger in deren Studie *low responder* waren[121], zeigt jedoch, dass der Genotyp nur für einen Teil der Fälle mit geringem Ansprechen auf Clopidogrel verantwortlich sein kann. Ähnliches erbringen unsere Resultate, nach denen nur 37,5 % der *low responder* auch Träger des CYP2C19*2-Allels waren (p = 0,44).

4.2. Wirksamkeit von Prasugrel und Ticagrelor beim Allelträger im Vergleich zu Clopidogrel

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Ticagrelor bei ACS-Patienten, die sich einer Koronarintervention unterziehen müssen, derer von Clopidogrel überlegen ist. Dies galt sowohl für die Gruppe der CYP2C19*2-Allelträger als auch für die CYP2C19*1-Wildtypen. Diese Resultate sind übereinstimmend mit den Ergebnissen mehrerer PCI-Subgruppenanalysen der randomisierten doppelblinden PLATO-Studie an 18 624 ACS-Patienten[129, 131]. Da Ticagrelor selbst bereits in aktiver Form vorliegt und im Körper nicht durch polymorphe CYP-Enzyme aktiviert werden muss, kann angenommen werden, dass die Wirkung unabhängig vom Allelträgerstatus ist. Die Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik mögen auch ein Grund dafür sein, wieso die Wirkung von Ticagrelor deutlich schneller eintritt als bei Clopidogrel[64], da die aktive Form nicht erst in einem Umweg über die Leber generiert werden muss. Allerdings könnte die bessere Wirksamkeit von Ticagrelor auch noch durch andere Gründe bedingt sein. Ein Unterschied in der Pharmakodynamik der beiden Wirkstoffe ist, dass die plättchenhemmende Wirkung von Ticagrelor im Gegensatz zu Clopidogrel auf einem ADP-unabhängigen Mechanismus beruht[63]. Das heißt, dass die Bindungsstellen von Clopidogrel und Ticagrelor folglich verschieden sein müssen und dass die Wirkung von Ticagrelor unabhängig von der Konzentration des Agonisten, in diesem Fall ADP, sein muss. Dies ist möglicherweise ein Grund dafür, wieso die plättchenhemmende Wirkung bei Ticagrelor hier intensiver ausfiel.

In einer kleinen Kohortenstudie von Pena et al. an sieben mit Clopidogrel behandelten Patienten, die sich mit akuter Stentthrombose präsentierten, zeigten alle

eine ungenügende Thrombozytenaggregationshemmung in der Lichttransmissionsaggregometrie (LTA)[132]. Sechs Patienten waren dabei Träger eines CYP2C19*2-Allels. In der Studie wurde deutlich, dass es in dieser Patientengruppe nicht genügte, lediglich eine Erhöhung der Clopidogrel-Erhaltungsdosis durchzuführen. Erst der Wechsel auf Prasugrel führte bei allen in der Studie verbliebenen Patienten zu einer adäquaten Plättchenhemmung. Nichtsdestotrotz kann aufgrund dieser hoch selektierten Gruppe[132] kein allgemeingültiger Rückschluss auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Allelträgerstatus und PR getroffen werden, da hierfür deutlich mehr als sieben Patienten nötig wären. Weitere Einflussfaktoren auf den Clopidogrel-Stoffwechsel wurden außerdem nicht untersucht, ebenso existierte keine Kontrollgruppe. In einer randomisierten doppelblinden Studie aus dem Jahr 2011 (GRAVITAS) konnte bei Vorliegen einer hohen residuellen PR unter Clopidogrel durch die Gabe einer Doppeldosis Clopidogrel von 150 mg täglich die Rate an kardiovaskulären Ereignissen wie erneute Revaskularisierung, Myokardinfarkt oder Tod nicht reduziert werden[133]. In der CURRENT-PCI-Studie zeigten sich unter einer Doppeldosis Clopidogrel eine geringere Rate an ischämischen Ereignissen inkl. Stentthrombosen 30 Tage nach Stentimplantation[61], wenngleich bei den Patienten keine Thrombozytenfunktionsmessungen durchgeführt wurden. Eine Aussage über den Anteil der tatsächlichen *non-responder* in der Studie von Mehta et al. lässt sich also nicht treffen. Angesichts dieser Erkenntnisse erscheint es notwendig, Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel statt Dosissteigerung einen Wechsel auf ein Alternativpräparat anzubieten.

Auch die Variabilität der PR unter Therapie mit neuen $P2Y_{12}$-Antagonisten fiel unabhängig vom Genotyp in der hier vorliegenden Studie signifikant geringer aus als unter Clopidogrel. Allerdings besteht sie auch bei Prasugrel und Ticagrelor weiterhin (siehe Abbildung 7). Eine völlige „Erfolgsgarantie“ können demnach auch neuere $P2Y_{12}$-Antagonisten nicht per se geben; individuelle Unterschiede in Compliance und gastrointestinaler Resorption der Wirkstoffe mögen hier eine Rolle spielen. Dennoch ist zu beachten, dass alle *low responder* in dieser Studie mit Clopidogrel aufgesättigt wurden und es in der Prasugrel- und Ticagrelor-

Gruppe keinen Fall mit einer PR ≥ 45 U gab. In einer integrierten Analyse von 24 klinischen Studien ergab sich für Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel ebenfalls eine geringere, wenngleich immer noch existente Variabilität der Thrombozytenfunktion[134]. Da jedoch nur gesunde Patienten und Patienten mit stabiler KHK in die Studie eingeschlossen, ist die Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden ACS-Kohorte nur begrenzt möglich.

Bezüglich Prasugrel konnte in der hier vorliegenden Studie beim *extensive metabolizer* mit *1/*1-Genotyp kein signifikanter Vorteil hinsichtlich der PR im Vergleich zur Therapie mit Clopidogrel festgestellt werden. Eine Integration der Ergebnisse der CYP2C19-Substudie und der Gesamtergebnisse der TRITON-TIMI 38-Studie aus dem Jahr 2010 von Sorich et al. kam zum gleichen Schluss[135]. Sie konnte auch hinsichtlich der kombinierten Endpunkte kein geringeres Risiko unter Prasugrel feststellen. Angesichts des allgemein höheren Blutungsrisikos unter Prasugrel[58] und der günstigeren und breiteren Verfügbarkeit von Clopidogrel kann eine Genotypisierung hier möglicherweise helfen, Patienten zu identifizieren, bei denen Clopidogrel ausreichend wirkt und deren Blutungsrisiko durch Verwendung von Prasugrel unnötig gesteigert würde. Auch aktuelle Leitlinien empfehlen beim ACS mit geplanter PCI beim *1/*1-Genotyp weiterhin die Verwendung von Clopidogrel statt den neueren $P2Y_{12}$-Antagonisten[80]. Die deutlichen signifikanten Senkungen der PR bei den Allelträgern unter Aufsättigung mit Prasugrel respektive Ticagrelor im Vergleich zur Therapie mit Clopidogrel lassen spekulieren, dass insbesondere die Träger eines CYP2C19*2-Allels vom frühen Wechsel auf einen der neueren $P2Y_{12}$-Antagonisten profitieren könnten. Bedingt durch das retrospektive Studiendesign muss jedoch eingeräumt werden, dass aus den vorliegenden Untersuchungen nicht hervorgehen kann, inwiefern sich die PR von *low respondern* nach Wechsel auf einen neueren $P2Y_{12}$-Antagonisten tatsächlich verändern würden. Mögliche Antworten auf diese Fragestellung könnte eine Studie mit interventionellem Design ergeben.

4.3. Auswirkung demographischer Faktoren auf die Vorhersagewahrscheinlichkeit der PR unter Therapie

Mittels multivariater Regressionsanalyse konnte eine Unabhängigkeit der plättchenhemmenden Wirkung der $P2Y_{12}$-Antagonisten von der PR vor Therapie gezeigt werden. Dadurch ergibt sich die Konsequenz, dass das schlechte Ansprechen auf Clopidogrel bei den *low respondern* weitgehend unabhängig von der medikamentös nicht beeinflussten allgemeinen Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten ist. Patienten mit *in vivo* bereits vor Therapie gesteigerter Thrombozytenfunktion sprechen daher nicht automatisch schlecht auf Clopidogrel an. Auch Patienten mit zuvor bereits verminderter Plättchenaggregation können unter Umständen dennoch eine unzureichende Plättchenhemmung unter Clopidogrel aufweisen. Ergebnisse von Gurbel et al. aus dem Jahr 2003 zeigten einen Einfluss der PR vor Therapie auf die Reaktivität lediglich für die Dauer von 24 Stunden nach Gabe von Clopidogrel, wobei sich die Unterschiede nach fünf Tagen nivelliert hatten[136]. Allerdings fanden sich in der Gruppe mit hoher PR vor Therapie signifikant mehr Diabetiker, was in der Vergangenheit mehrmals mit schlechterem Ansprechen auf Clopidogrel[137, 138] und schlechterem Outcome[139] in Verbindung gebracht werden konnte. Die Ergebnisse von Gurbel et al. sind in diesem Zusammenhang also kritisch zu bewerten. Nichtsdestotrotz konnte ein Einfluss einer Diabeteserkrankung auf die PR unter Therapie mittels multivariater linearer Regression in unserer Studie nicht nachgewiesen werden (nichtstandardisierter Koeffizient -0,27; 95% KI -1,18 – -0,65; p = 0,56). Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass nur n = 40 (34,2 %) unserer Studienpatienten an Diabetes erkrankt waren und deren Gruppengröße damit zu gering war, um diesen Effekt zu erzeugen.

Des Weiteren ist zu beachten, dass es sich in der Studie von Gurbel et al. um eine Kohorte von Patienten handelte, die einer elektiven Stentimplantation unterzogen wurden. Da belegt werden konnte, dass die PR vom Auftreten eines ACS beeinflusst werden kann[140], sind diese Ergebnisse also nicht automatisch auf die bei uns vorliegende ACS-Kohorte zu übertragen. Eine genauere Untersuchung beider Sachverhalte bei einer größeren Gruppe von ACS-Patienten sollte in Zukunft erfolgen.

Bezüglich der anderen nicht-genetischen Einflussfaktoren auf die Wirkung von neuen $P2Y_{12}$-Antagonisten konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Insbesondere die Vorbehandlung mit einem PPI wirkte sich nicht signifikant auf die PR unter Therapie aus (nichtstandardisierter Koeffizient -0,05; 95% KI -0,99 – 0,88; p = 0,91). Lediglich das Tragen eines CYP2C19*2-Allels (nichtstandardisierter Koeffizient 0,88; 95% KI 0,02 – 1,75; p = 0,045) korrelierte mit einer höheren PR unter Therapie, während Aufsättigung mit Prasugrel oder Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel (nichtstandardisierter Koeffizient -1,5; 95% KI -2,36 – -0,65; p = 0,001) eher mit niedrigeren PR-Werten einherging. Die Thrombozytenzahl hatte allenfalls minimalen Vorhersagewert (nichtstandardisierter Koeffizient 0,01; p = 0,01). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Risiko für CYP2C19*2-Allelträger, ein schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel zu zeigen, weitgehend unabhängig von allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren ist, wenngleich diese Ergebnisse in größerem Rahmen zu überprüfen sind.

4.4. Weitere Ursachen für ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel

Weiterhin sollte in der Frage des Nutzens einer Genotypisierung berücksichtigt werden, dass es einige weitere Einflussfaktoren auf die Clopidogrel-Wirkung gibt. Hier sind vor allem Medikamente zu nennen, die als kompetitive Inhibitoren den gleichen Stoffwechselweg wie Clopidogrel benutzen. In diesem Fall könnte die Wirkung von Clopidogrel auch trotz erfolgter Genotypisierung schlecht vorhersagbar sein.

Wechselwirkung von Clopidogrel mit PPI

Die Auswirkung einer gleichzeitigen Verabreichung der oft in Kombination verordneten PPI auf die Wirkung von Clopidogrel ist nach wie vor umstritten. In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2014 konnte in gesunden Probanden gezeigt werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit den PPI Omeprazol, Esomeprazol und Lansoprazol die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel um bis zu 50 % und die Plättchenhemmung um bis zu 17 % im Vergleich zur Therapie mit Clopidogrel alleine senken kann[104]. Der

verminderte Effekt von Clopidogrel unter gleichzeitiger Gabe von Omeprazol konnte auch in einer weiteren randomisierten, doppelblinden Studie von Gilard et al. bestätigt werden[141]. Bereits einige Zeit zuvor ging aus einer retrospektiven Kohortenanalyse aus dem Jahr 2009 hervor, dass die gleichzeitige Verabreichung von Clopidogrel und verschiedener PPI mit einer höheren Rate an Todesfällen bzw. Erleiden eines erneuten ACS einhergeht[142]. Die Erhöhung des Risikos für das Erleiden eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses konnte in einer von O'Donoghue et al. nachträglich durchgeführten Analyse von zwei randomisierten Studien, unter anderem TRITON-TIMI 38, aus dem Jahr 2009 allerdings nicht bestätigt werden[143]. Dennoch konnte eine verminderte Thrombozytenaggregationshemmung bei Therapie mit einem PPI 24 Stunden nach Aufsättigung mit Clopidogrel im Vergleich zu Clopidogrel alleine (23,8 % vs. 36,1 %; $p = 0,03$) nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigten Goodman et al. in einer Subgruppenanalyse der PLATO-Studie, dass die gleichzeitige Verwendung eines PPIs auch bei Therapie mit Ticagrelor und insbesondere auch die gleichzeitige Verwendung von anderen gastralen Säureblockern in Kombination mit Ticagrelor und Clopidogrel bei ACS-Patienten zu einer signifikant höheren Rate an kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von zwölf Monaten führt[144]. Auch Patienten, die ausschließlich vor der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie einen PPI erhielten, zeigten ein erhöhtes Risiko, ein erneutes Ereignis zu erleiden. Träger eines CYP2C19*2-Allels zeigten in dieser Studie unter Clopidogrel unabhängig von der Verwendung eines PPIs ein höheres Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis nach Stentimplantation[144]. Auch in einer Meta-Analyse von Hulot et al. aus dem Jahr 2010 zeigte sich ein signifikanter Einfluss einer PPI-Therapie auf die kardiovaskuläre Mortalität nur in der Gruppe mit besonders hohem allgemeinem kardiovaskulärem Risiko[130]. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Verwendung eines PPIs vielmehr ein Hinweis auf den allgemeinen Schweregrad der Erkrankung als ein direkter Einflussfaktor auf das kardiovaskuläre Outcome ist[130]. Die im Rahmen unserer Studie durchgeführte multivariate lineare Regression ergab keinen Zusammenhang einer Therapie mit PPI auf die PR unter Therapie mit einem $P2Y_{12}$-Antagonisten (nichtstandardisierter Koeffizient -0,05; 95% KI -0,99 – 0,88; $p = 0,91$).

Randomisierte prospektive Studien, die einen klaren Zusammenhang zwischen Clopidogrel-Resistenz und Kombination von Clopidogrel mit PPI nachweisen, fehlen bislang; die klinische Relevanz der Interaktion bleibt damit unklar. Es existieren Daten, dass der PPI Pantoprazol einen deutlich geringeren Einfluss auf den Clopidogrel-Stoffwechsel und die plättchenhemmende Wirkung hat[145], möglicherweise aufgrund seiner geringeren Affinität für CYP2C19[146]. Da eine große Anzahl der Patienten mit KHK durch die gleichzeitige Verabreichung von ASS zur Vermeidung von gastrointestinalen Blutungen einen PPI erhält und die Studienlage nach wie vor nicht ganz klar ist, sollte bei diesen Patienten – wenn möglich – aufgrund der Datenlage die Verwendung von Pantoprazol in Erwägung gezogen werden. Die aktuelle Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC) lautet, bei gegebenem Blutungsrisiko nicht auf die gleichzeitige Therapie mit einem PPI zu verzichten[30].

Einfluss von Polymorphismen des ABCB1-Gens

Das ABCB1-Gen (ABC für *ATP-bindung cassette*) kodiert für den Effluxtransporter P-Glykoprotein oder auch MDR1 (*multidrug resistance protein*), welches an der intestinalen Resorption von Clopidogrel beteiligt ist. Durch einen Basenaustausch an Stelle 3435 (ABCB1 C3435C→T) im Gen für ABCB1 kommt es zur signifikanten Absenkung der Plasmaspiegel von Clopidogrel und seines aktiven Metaboliten bei homozygoten C3435C→T-Mutationsträgern im Vergleich zum CC-Wildtypen[147].

In einer Studie mit 1 034 PCI-Patienten mit stabiler KHK und ACS zeigte sich ein deutlich geringeres ereignisfreies Überleben bei Vorliegen eines kombinierten Genotyps aus ABCB1- und CYP2C19*2-Polymorphismus[148]. Für die alleinige ABCB1-Mutation ließen sich diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren. In einer Subgruppenanalyse der TRITON-TIMI 38-Studie hingegen ging eine homozygote C3435C→T-Mutation bei Therapie unter Clopidogrel mit einem signifikant höheren Risiko für einen kombinierten Endpunkt einher, während der Einfluss bei Therapie mit Prasugrel nicht signifikant war[149]. Mit einer Häufigkeit von 27 % für den homozygoten C3435C→T-Genotypen in oben genannter Studie

stellt diese Mutation neben CYP2C19*2 möglicherweise einen weiteren bedeutenden Prädiktor für ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel dar. Andere Studien, insbesondere eine Meta-Analyse von Su et al. von zwölf klinischen Studien, konnten einen allgemeingültigen Zusammenhang zwischen ABCB1-Mutation, erhöhter PR und schlechterem klinischen Outcome unter Clopidogrel jedoch nicht zweifelsfrei belegen[150], und so kann bislang aktuell keine Empfehlung für eine standardmäßige genetische Testung auf ABCB1 C3435C→T gegeben werden[80].

Einfluss von Polymorphismen des PON1-Gens

Bouman et al. identifizierten die hepatische Esterase Paraoxonase 1 (PON1) im Jahr 2011 *in vitro* als Schlüsselenzym der hepatischen Konversion von 2-Oxo-Clopidogrel in die pharmakologisch aktive Thiolform, wohingegen CYP2C19 in deren Studie überraschenderweise keine Beteiligung zeigte[81]. In einer angeschlossenen Fall-Kontroll-Studie mit 41 Fällen einer Stentthrombose und 71 Kontrollpatienten konnten sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des gängigsten Q192R-loss-of-function-Polymorphismus und dem erhöhten Risiko für das Erleiden einer Stentthrombose bei KHK-Patienten nach PCI nachweisen[81]. In nachfolgenden, teilweise prospektiven Studien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden. Es konnte kein Zusammenhang zwischen einem Q192R-loss-of-function-Polymorphismus und verminderter Clopidogrel-Aktivität, verminderter Plättchenhemmung oder dem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Events nachgewiesen werden[151-153]. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2012 bestätigt das Fehlen eines Zusammenhangs[154]. Das Studiendesign von Bouman et al. als Fall-Kontroll-Studie an sich und insbesondere die Tatsache, dass CYP2C19 in deren Experimenten nicht in den Aktivierungsprozess von Clopidogrel involviert war, lassen offen erscheinen, inwiefern diese Ergebnisse tatsächlich von relevanter Bedeutung sind. Eine mögliche Erklärung ist die Verwendung einer unspezifischen Methode zur Unterscheidung der aktiven Metaboliten von 2-Oxo-Clopidogrel, die zu diesen Ergebnissen beigetragen haben könnte[127]. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass Mutationen im

Gen für PON1, unabhängig von einer Behandlung mit Clopidogrel, mit einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko einhergehen[155], möglicherweise aufgrund der Assoziation von PON1 mit HDL-Cholesterin[156]. Dennoch existiert bislang keine randomisierte Studie, die den Zusammenhang zwischen PON1-Polymorphismen und kardiovaskulärem Risiko unter antiaggregatorischer Therapie mit Clopidogrel genauer untersucht hat.

Einfluss von Mutationen im CES1-Gen

In der jüngsten Vergangenheit wurden auch Wechselwirkungen mit Induktoren von Carboxylesterase 1 (CES1) bzw. Mutationen im jeweiligen Gen von CES1, welche *in vivo* 85 % des Clopidogrels in inaktive Metaboliten spaltet, als Ursache für Arzneimittelinteraktionen mit Clopidogrel diskutiert[157]. Dabei konnte in einer retrospektiven Analyse gezeigt werden, dass bereits eine heterozygote G143E-Mutation, welche die Aktivität von CES1 vermindert, mit höheren Clopidogrel-Plasmaspiegeln und einer besser geminderten Thrombozytenaggregation unter Clopidogrel einhergeht[87]. Denkbar wäre auch die Existenz einer Mutation mit gegenteiligem Effekt, nämlich einem gesteigerten Clopidogrel-Abbau, obgleich es dazu aktuell keine wegweisenden wissenschaftlichen Erkenntnisse gibt[158]. Studien zur Bestätigung dieser Erkenntnisse und zur weiteren Untersuchung des Einflusses von induzierenden Faktoren auf CES1 stehen noch aus. Zu bedenken ist in jedem Fall, dass die Allelfrequenz der loss-of-function-Mutation mit 0 – 4 % gering ist[159] und die Mutation entsprechend selten vorkommt.

Weitere Faktoren für eine verminderte Clopidogrel-Wirkung

Zuletzt sind einige weitere Faktoren bei der Abklärung einer unzureichend geminderten Thrombozytenaggregation nach Therapie mit $P2Y_{12}$-Antagonisten in Erwägung zu ziehen. Dazu gehören z.B. mangelnde Compliance der Patienten bei der Einnahme, mangelnde gastrointestinale Absorption, Insuffizienz der hepatischen Metabolisierung im Rahmen einer Leberzirrhose oder verminderte Wirkung durch Mutationen des $P2Y_{12}$-Rezeptors, wie Fontana et al. 2003 für den H2-Haplotyp des Rezeptors an gesunden Probanden und Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) zeigen konnten[160, 161]. Abgesehen von der

hepatischen Metabolisierung ist diesen Ursachen gemein, dass sich das Ansprechen zwischen Prasugrel und Clopidogrel nicht wesentlich unterscheiden dürfte. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkung am Rezeptor und der Unterschiede im Stoffwechselweg gilt dies für Ticagrelor theoretisch nur zum Teil. Daher könnte es folglich nötig sein, bei Hinweisen für das Vorliegen von oben genannten Einflussfaktoren nach Umstellung von Clopidogrel auf einen neueren $P2Y_{12}$-Antagonisten eine erneute Bestimmung der Plättchenfunktion durchzuführen, um einen derartigen Grund für die verminderte Clopidogrel-Wirkung auszuschließen.

4.5. Genotypisierung versus Phänotypisierung

Der definitive Nachweis, dass eine adäquate Thrombozytenaggregationshemmung durch ein Medikament erzielt wurde, lässt sich letztlich nur durch direkte Messung der Plättchenfunktion *ex vivo* mittels Multiplate Analyzer oder einem ähnlichen Testverfahren erbringen. Dafür sind jedoch eine invasive Blutentnahme und die Bedienung der Apparatur durch geschultes Laborpersonal notwendig. Aktuell werden derartige Methoden ausschließlich in der klinischen Forschung angewendet[31], während der Großteil der Patienten aufgrund der Komplexität und Dauer der Messmethoden zu einer Messung der Plättchenfunktion unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung noch keinen Zugang hat. Die randomisierte ARCTIC-Studie um Collet et al. konnte zeigen, dass eine Thrombozytenfunktionsmessung nach Stentimplantation und eine folgende Therapieumstellung auf eine Doppeldosis Clopidogrel oder auch auf die Standarddosis Prasugrel keinen Vorteil in Bezug auf das Auftreten eines kombinierten Endpunkts aus Tod, MI, Schlaganfall, TIA, dringliche Revaskularisierung und Stentthrombose nach PCI bringt[162]. Allerdings wurden Patienten mit STEMI von der Studienteilnahme ausgeschlossen, sodass hinsichtlich dieser Patientengruppe kein abschließendes Urteil erfolgen kann[162]. Für Ticagrelor stehen bislang keine Daten zur Verfügung.

Da das Erreichen der maximalen Wirkung unter Applikation einer Aufsättigungsdosis Clopidogrel durchschnittlich zwei bis vier Stunden dauert[64], eine Koronarintervention im Notfall jedoch oftmals noch vor Ablauf dieser Zeit erfolgen muss,

sind Thrombozytenfunktionstest, die in diesem Intervall durchgeführt werden, unter Umständen nicht ausreichend aussagekräftig[121]. Die point-of-care-Genotypisierung mittels Mundschleimhautabstrich ist dagegen auch im Notfallsetting schnell auch durch Nicht-Laborpersonal für eine erste Risikostratifizierung anwendbar. Das Ergebnis ist naturgemäß unabhängig vom Zeitpunkt der Applikation der ersten Dosis des $P2Y_{12}$-Antagonisten. Des Weiteren birgt die Messung der Thrombozytenfunktion unter Umständen weitere Fehlerquellen, entweder durch Fehler in der präanalytischen Probenaufbereitung (z.B. fehlerhaftes Mischverhältnis zwischen Patientenblut und Antikoagulans[115] durch unzureichende Befüllung der Monovette) oder durch Ungenauigkeiten beim Pipettieren von Reaktionslösungen. Dahingegen hat eine Genotypisierung, wie sie mit dem SpartanRX-System durchgeführt wird, eine nahezu hundertprozentige Sensitivität und Spezifität[121]. Es sollte in jedem Fall durch ein randomisiertes Studiendesign geprüft werden, ob die Genotypisierung der point-of-care-Messung der Thrombozytenfunktion in der Notfallsituation hinsichtlich klinischem Nutzen über- oder unterlegen ist.

In der RAPID GENE-Studie befanden sich nach sieben Tagen sowohl unter den genotypisierten Nicht-Allelträgern als auch unter den „konservativ“ therapierten Patienten jedoch immer noch 10 % bzw. 17 % mit ungenügender Thrombozytenaggregationshemmung[121]. Obwohl die Plättchenhemmung in dieser Gruppe mit durchschnittlich 56,5 % (Genotypisierung) versus 43,9 % (Standardbehandlung) in der Gruppe der genotypisierten CYP2C19-Wildtyp-Patienten immer noch signifikant stärker ausfiel ($p < 0{,}0001$)[121], profitiert die Wildtyp-Patientengruppe mit unzureichender Clopidogrel-Wirkung möglicherweise nicht von einer alleinigen Genotypisierung. Auch in unserer Kohorte fanden sich 5 (62,5 %) Patienten mit erhöhter residualer PR, die kein CYP2C19*2-Allel trugen. Möglicherweise könnte daher eine zusätzliche Bestimmung von nichtgenetischen Risikofaktoren zur Abschätzung des Risikos für eine hohe PR unter Therapie mittels Anwendung des kombinierten PREDICT-Scores wie von Geisler et al.[99] vorgeschlagen sinnvoll sein, solange kostengünstige, am Patientenbett einfach und schnell durchführbare Thrombozytenfunktionsmessungen im klinischen Alltag noch nicht etabliert sind. In der Untersuchung von Geisler et al. bei 237 PCI-Patienten mit ACS

und stabiler KHK zeigte die Kombination von CYP2C19*2-Allelträgerstatus und verschiedenen klinischen Risikofaktoren, die mit erhöhter PR unter Therapie einhergehen (Alter, Diabetes Typ II, Nierenversagen, Vorliegen eines ACS und eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)) eine höhere Korrelation mit hoher PR unter Clopidogrel als der Allelträgerstatus einerseits und die Erfassung von klinischen Risikofaktoren andererseits alleine. Eine Studie zur Korrelation eines solchen Scores mit dem Langzeitüberleben und -outcome von ACS-Patienten ist jedoch nicht verfügbar.

Es gibt andererseits Hinweise, dass nur etwa 5 – 12 % der interindividuellen Variabilität in der Wirkung von Clopidogrel allein durch einen CYP2C19*2-Polymorphismus bzw. durch Kombination des Genträgerstatus mit klinischen Risikofaktoren bedingt sind[124, 163]. Diese Daten wurden an gesunden Studienteilnehmern bzw. an Patienten mit stabiler KHK und elektiver PCI generiert, was die Vermutung nahelegt, dass dies auf ACS-Patienten im Notfallsetting möglicherweise nicht in gleichem Maße zutrifft. Geisler et al.[140] zeigten beispielsweise einen signifikanten Einfluss des ACS auf die PR im Vergleich zu Patienten mit stabiler KHK. Weitere nichtgenetische Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die Variabilität der Clopidogrel-Wirkung haben, wurden in der Arbeitsgruppe um Geisler et al. in einer Kohorte von stabilen und instabilen KHK-Patienten mit geplanter Stentimplantation identifiziert. Dazu zählen das Alter der Patienten, das Vorliegen eines Diabetes oder eines ACS, chronisches Nierenversagen und eine verringerte LVEF. Risikoscores wie der PREDICT-Score können möglicherweise helfen, das Risiko eines Patienten für eine ungenügende Clopidogrel-Wirkung im klinischen Alltag auch ohne Messung der Thrombozytenfunktion besser abzuschätzen.

4.6. Methodenkritik

Zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion stehen heute verschiedene Verfahren zur Verfügung. Das Verfahren der LTA wurde erstmals 1962 von Born beschrieben[164]. Bei der weit verbreiteten Methode muss zunächst plättchenreiches Plasma durch Zentrifugation bei geringer Drehzahl aus Vollblut gewonnen werden. Plättchenreiches Plasma erscheint durch seinen hohen

Thrombozytengehalt besonders trüb. Das Messprinzip beruht auf einer Änderung der Lichtdurchlässigkeit von plättchenreichem Plasma nach Zugabe eines Agonisten (z.B. ADP) zur Induktion der Thrombozytenaggregation. Galt die LTA lange Zeit als Goldstandard, so wird sie zunehmend von Methoden abgelöst, die auch im klinischen Alltag leicht durchzuführen sind[119]. Als alternatives Messprinzip steht die Impedanzaggregometrie oder *multiple eletrode aggregometry* (MEA) zur Verfügung, welche in der vorliegenden Arbeit zur Messung der Thrombozytenfunktion genutzt wurde. Zur Messung wurde Vollblut verwendet, welches mit r-Hirudin antikoaguliert wurde. Wallen et al. konnten zeigen, dass die Verwendung von Hirudin-antikoaguliertem Vollblut im Vergleich zur Verwendung von Zitrat oder Heparin zur Antikoagulation bei Thrombozytenfunktionsmessungen überlegen ist, weil Zitrat *in vitro* Calciumionen komplexiert, welche für eine ungestörte Thrombozytenaggregation essentiell sind[165]. Es fallen außerdem keine weiteren Aufbereitungsschritte an, was die Methode im Vergleich zur LTA deutlich vereinfacht. Durch die Messung mit zwei voneinander unabhängigen Messelektroden und die automatische Ermittlung der Korrelation beider Elektroden wird die Messgenauigkeit mittels MEA nochmals erhöht. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Korrelation ($p < 0{,}0001$) zwischen den Messergebnissen von LTA und MEA besteht[119], insbesondere auch bei ACS-Patienten[166]. Sibbing et al. konnten ebenfalls zeigen, dass zwischen der mittels MEA gemessenen Thrombozytenfunktion nach dualer Plättchenhemmung und dem Risiko für eine Stentthrombose innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation ein signifikanter Zusammenhang besteht[120]. Diese Erkenntnis konnte später auch für den Zeitraum in den ersten sechs Monaten nach Stentimplantation bestätigt werden[167]. Dabei fiel insbesondere auf, dass eine signifikante inverse Korrelation zwischen den mittels MEA gemessenen AUC-Werten für die Thrombozytenaggregation und dem Zeitpunkt des Eintretens einer Stentthrombose bestand (Spearman-Rank-Koeffizient -0,45; $p = 0{,}04$)[167]. Die Stentthrombose ereignete sich demnach umso früher, je höher die AUC-Werte ausfielen. Die in der hier vorliegenden Studie eingesetzte Methode wird daher für die klinische Beurteilung der Thrombozytenfunktion unter einem $P2Y_{12}$-Antagonisten als geeignet betrachtet.

In der RAPID GENE-Studie wurde von Roberts et al. die Übereinstimmung der mittels SpartanRX CYP2C19-Testsystem bestimmten Genotypen mit den Ergebnissen konventioneller DNA-Sequenzierung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) evaluiert[121]. Auch hier zeigte sich eine nahezu hundertprozentige Übereinstimmung[121]. Nichtsdestotrotz berichteten Roberts et al. von einem Fall von fehlender Übereinstimmung. Angesichts der Tatsache, dass eine Genotypisierung aus naheliegenden Gründen bei einem Patienten nur einmal im Leben durchgeführt wird, kann dies bei einem falschen Ergebnis folgenreich sein. Im Vergleich zur Messung der Thrombozytenfunktion, die üblicherweise Schwankungen je nach Situation und Tageszeit zeigt[121], kann man die Konstanz des Genotyps und die damit verbundene, nur einmal durchzuführende Genotypisierung jedoch auch als Vorteil ansehen. Anzuführen ist im Zusammenhang mit Gendiagnostik auch die allgemeine Kritik an der Testung von genomischen Merkmalen an Patienten, insbesondere an prädiktiven Testungen. Es muss daher eine besonders sorgfältige Aufklärung der Patienten erfolgen, bei denen eine Genotypisierung durchgeführt werden soll.

4.7. Limitierungen der Studie

Die hier vorliegende Studie geht mit den Einschränkungen einer retrospektiv beobachtenden Analyse einher. Es erfolgte keine randomisierte Zuteilung auf die Therapiegruppen (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor). Die Entscheidung lag beim diensthabenden Kardiologen in der Notaufnahme bzw. im Herzkatheterlabor. Die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Therapiegruppen tragen den aktuellen Empfehlungen der European Society of Cardiology für die medikamentöse Begleittherapie bei invasiver Behandlung des ACS[29-31] Rechnung. So wird Prasugrel für Patienten < 75 Jahre mit Einschränkung der GFR empfohlen: Die Patienten in der Prasugrel-Gruppe waren signifikant jünger und hatten eine geringere GFR als mit Clopidogrel behandelte Patienten. Des Weiteren existiert die Empfehlung, beim STEMI bevorzugt auf Prasugrel oder Ticagrelor zurückzugreifen. Auch dies spiegelte sich in der ungleichen Verteilung bezüglich Risikoniveau und gewählter Therapie wider. Patienten mit STEMI neuere $P2Y_{12}$-Antagonisten im Rahmen einer Randomisierung

vorzuenthalten und stattdessen mit Clopidogrel zu behandeln widerspricht den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Empfehlungen[29] und wäre somit höchstproblematisch. Hinsichtlich des Allelträgerstatus fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Studiengruppen. Die gemessene Allelfrequenz des CYP2C19*2-Allels von q = 0,17 befindet sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht und entspricht derer anderer untersuchter Populationen weißer Hautfarbe[99, 100, 168].

Die Messung der PR unter Therapie erfolgte frühestens nach zwei, durchschnittlich nach 12 Stunden. Pharmakokinetische Studien an gesunden Individuen berichten von einem Erreichen des steady states unter Clopidogrel nach durchschnittlich vier Stunden[90], nach einer Stunde unter Prasugrel[90] und nach zwei Stunden unter Ticagrelor[65]. Messungen im Rahmen von randomisierten Studien an KHK-Patienten ergaben für Ticagrelor ähnliche Ergebnisse[64], wobei Clopidogrel-behandelte Patienten einen maximalen plättchenhemmenden Effekt erst nach durchschnittlich 7,8 Stunden aufwiesen[64]. Nichtsdestotrotz stand im Rahmen dieser Arbeit die plättchenhemmende Wirkung speziell in den ersten Stunden des ACS im Mittelpunkt, sodass eine frühe Bestimmung der Thrombozytenfunktion für die Studie wichtig war.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stand eine point-of-care-Genotypisierung für die Genotypen CYP2C19*3 und CYP2C19*17 noch nicht zur Verfügung. Die Berücksichtigung dieser Allelvarianten konnte in der vorliegenden Studie also nicht erfolgen. Stattdessen wurden alle Allelvarianten außer *1 und *2 als Wildtypen klassifiziert. Dies verschleiert möglicherweise die Effekte von anderen gain-of-function- oder loss-of-function-Allelen auf die Wirkung von $P2Y_{12}$-Inhibitoren. Da das SpartanRX-System mittlerweile auch für die Genotypen CYP2C19*3 und CYP2C19*17 verfügbar ist, sollte in weiteren Studien auch der Einfluss einer Genotypisierung des *3-Allels auf das Ansprechen auf Clopidogrel und neuere $P2Y_{12}$-Antagonisten in der frühen Phase des ACS untersucht werden. Die Allelfrequenz in der kaukasischen Bevölkerung ist jedoch sehr gering[99, 100] und der zu erwartende Einfluss der Allelvariante daher wahrscheinlich minimal. Interessant wäre die Untersuchung einer point-of-care-Genotypisierung des CYP2C19*17-Allels, welches in der kaukasischen Bevölkerung mit Allelfrequenzen von 19 bis

27 %[100] und damit relativ häufig vorkommt. Hiermit ließen sich in der frühen ACS-Phase möglicherweise Patienten identifizieren, die durch ihren *ultra rapid metabolizer*-Status unter $P2Y_{12}$-Antagonisten ein gesteigertes Blutungsrisiko zu erwarten hätten. Es existieren bereits Studien, die eine bessere Thrombozyten-aggregationshemmung[169] und einen protektiven Effekt[170] eines CYP2C19*17-Allelträgerstatus unter Therapie mit Clopidogrel zeigen. Interessant wären zukünftige Untersuchungen, inwiefern dieser Polymorphismus Einfluss auf das Blutungsrisiko unter Prasugrel zeigt und ob durch eine Genotypisierung damit in Verbindung stehende Komplikationen vermieden werden könnten.

Eine weitere Einschränkung geht mit der relativ kleinen Fallzahl (n = 137) einher, die in nachfolgenden Untersuchungen noch vergrößert werden sollte. Möglicherweise stellt sich bei größeren Fallzahlen der Zusammenhang zwischen *low responder*-Status und CYP2C19-Genotyp noch klarer dar.

Des Weiteren kann ohne Einbezug des klinischen Outcomes der Patienten keine Aussage über den definitiven klinischen Nutzen der Genotypisierung gemacht werden. Lediglich können Vermutungen über ein besseres Outcome bei besser wirkender dualer Plättchenhemmung nach point-of-care-Genotypisierung gemacht werden. Des Weiteren sollte in interventionellen Studien noch überprüft werden, inwiefern sich ein Präparatewechsel bei CYP2C19*2-Allelträgern auf PR und das ereignisfreie Überleben auswirkt.

4.8. Schlussfolgerung und Ausblick

In der hier vorliegenden Studie konnte eindeutig gezeigt werden, dass mit Clopidogrel behandelte ACS-Patienten bei Vorliegen einer CYP2C19*2-Mutation eine signifikant höhere PR als unter Therapie mit einem alternativen $P2Y_{12}$-Antagonisten aufweisen und dass ein unabhängiger Zusammenhang zwischen Allelträgerstatus und PR unter Therapie besteht. Die Einschränkungen unseres Studiendesigns verlangen jedoch eine weitere Evaluierung der Ergebnisse in randomisierten prospektiven klinischen Studien, insbesondere mit größeren Fallzahlen. Eine interventionelle randomisierte Studie, die nach Genotypisierung die Thrombozytenfunktion nach Wechsel auf ein Alternativpräparat evaluiert und die das langfristige kardiovaskuläre Outcome und das Gesamtüberleben

miteinbezieht, ist notwendig, um den offensichtlichen klinischen Nutzen für die Patienten einer Genotypisierung in der frühen Phase des ACS noch deutlicher herauszustellen. Dennoch zeichnet sich in unserer Untersuchung bereits eine deutliche Tendenz ab, dass Träger eines CYP2C19*2-Polymorphismus durch eine point-of-care-Genotypisierung frühzeitig als Risikopatienten identifiziert werden können und gerade in der frühen Phase des ACS von einem Wechsel auf einen neueren $P2Y_{12}$-Antagonisten profitieren könnten. Angesichts der folgenschweren Risiken, die mit einer unzureichend geminderten Thrombozytenaggregation gerade in den ersten Tagen nach Stentimplantation einhergehen und die in zahlreichen Studien nachgewiesen werden konnten, könnte eine Notfall-Genotypisierung mit einem point-of-care-Gerät also sinnvoll sein, um anschließend bei Risikopatienten eine entsprechende Therapieumstellung einzuleiten. Eine Verbesserung des Outcomes dieser Patienten sollte vor dem klinischen Einsatz des Geräts jedoch noch nachgewiesen werden. Eine vorherige Genotypisierung sollte insbesondere bei Hochrisikopatienten in Erwägung gezogen werden, wie etwa bei Diabetikern oder Patienten mit multiplen Infarkten oder stattgehabter Stentthrombose in der Vorgeschichte. Aufgrund des verbleibenden Anteils von Patienten mit Wildtypallel in der Gruppe der Patienten mit Clopidogrel-Resistenz sollte die Genotypisierung allerdings nicht der alleinige ausschlaggebende Grund sein, die antithrombozytäre Therapie eines Patienten zu hinterfragen und ggf. umzustellen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Trotz großen Verbesserungen in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt und Stentimplantation durch Etablierung einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel fiel auf, dass bei manchen Patienten immer noch überdurchschnittlich viele kardiovaskuläre Ereignisse nach dem Eingriff, insbesondere gravierende Komplikationen wie frühe Stentthrombosen innerhalb der ersten sieben Tage nach Stentimplantation, auftraten. Eine Assoziation mit reduzierter Wirkung von Clopidogrel durch einen Polymorphismus in einem Gen, das für das hepatische Isoenzym CYP2C19 kodiert und an der Bioaktivierung von Clopidogrel beteiligt ist, konnte in randomisierten klinischen Studien nachgewiesen werden. Mit der Entwicklung neuerer $P2Y_{12}$-Antagonisten wie Prasugrel und Ticagrelor, deren Wirkung erwiesenermaßen weniger bzw. nicht von einem CYP2C19-Polymorphismus beeinträchtigt wird, rückte die Frage in den Mittelpunkt, welche Optionen bestehen, solche Risikopatienten frühzeitig nicht zuletzt auch aufgrund höherer Blutungsrisiken bei neueren Präparaten zu identifizieren und ihnen eine maßgeschneiderte antithrombozytäre Therapie anzubieten.

Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden von Oktober 2011 bis Mai 2013 137 Patienten mit ACS und geplanter Stentimplantation auf das Vorliegen des loss-of-function-Allels CYP2C19*2 mit einer neuen point-of-care-Methode untersucht. Gleichzeitig wurde vor und nach Aufsättigung mit einem $P2Y_{12}$-Antagonisten die Thrombozytenfunktion mittels Impedanzaggregometrie gemessen. Dabei zeigte sich, dass Träger eines oder mehrerer CYP2C19*2-Allele unter Therapie mit neueren $P2Y_{12}$-Antagonisten wie Prasugrel (Clopidogrel 26,56 U ± 18,25 vs. Prasugrel 12,56 U ± 7,50; p = 0,0199) oder Ticagrelor (Clopidogrel 26,56 U ± 18,25 vs. Ticagrelor 12,27 U ± 11,45; p = 0,0149) signifikant niedrigere PR unter Therapie aufwiesen als mit Clopidogrel. Eine multivariate lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um zu zeigen, dass die PR unter Therapie vor allem durch einen positiven CYP2C19*2-Allelträgerstatus (nichtstandardisierter Koeffizient

0,88; 95% KI 0,02 – 1,75; p = 0,045) und die Art des verwendeten Medikaments (Prasugrel/Ticagrelor vs. Clopidogrel: nichtstandardisierter Koeffizient -1,5; 95% KI -2,36 – -0,65; p = 0,001) vorhergesagt werden kann, weniger jedoch durch das kardiovaskuläre Risiko durch Diabetes oder Rauchen, durch medikamentöse Vorbehandlung mit PPI oder durch die individuelle PR vor Therapie (nichtstandardisierter Koeffizient 0,03; 95% KI -0,13 – 0,19; p = 0,68), welche ebenfalls mit vermindertem Ansprechen auf Clopidogrel in Zusammenhang gebracht werden. Zuletzt konnte gezeigt werden, dass die Variabilität der PR unter Prasugrel (p = 0,003) und Ticagrelor (p = 0,001) interindividuell signifikant geringer ausfiel als mit Clopidogrel.

Schlussfolgerung

In Zusammenschau der Ergebnisse der hier vorliegenden Studie mit zuletzt veröffentlichten Forschungsergebnissen kommt man zu dem Schluss, dass Patienten insbesondere in der frühen Phase des ACS von der Genotypisierung in der Notfallsituation durch ein point-of-care-Gerät mit schnell verfügbarem Ergebnis und einem folglichen Präparatewechsel profitieren könnten, da andere Verfahren tageszeitlichen Schwankungen unterliegen, langwierig sind oder nur von Personen mit Laborerfahrung durchgeführt werden können. Dies trifft möglicherweise insbesondere bei Patienten mit multiplen Infarkten oder stattgehabter Stentthrombose in der Vorgeschichte zu. Der langfristige Nutzen einer maßgeschneiderten antithrombozytären Therapie nach point-of-care-Genotypisierung sollte in interventionellen Studien hinsichtlich Gesamtüberleben und Blutungsrisiko mit größerer Fallzahl bestätigt werden. Außerdem könnte mithilfe eines randomisierten Studiendesigns überprüft werden, ob die Genotypisierung einer point-of-care-Messung der Thrombozytenfunktion in der Notfallsituation hinsichtlich klinischem Nutzen überlegen ist.

6. Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. *The European health report 2012: charting the way to well-being*. 2013 (abgerufen am 3. November 2014); URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/197113/EHR2012-Eng.pdf.
2. World Health Organization. *The top 10 causes of death, Fact sheet N°310*. 2013 (abgerufen am 3. November 2014); URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html.
3. Robert-Koch-Institut B. *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* 2012 (abgerufen am 3. November 2014); URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Geda2010/koronare_herzerkrankung.pdf?__blob=publicationFile.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al., *Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association.* Circulation, 2014. **129**(3): p. e28-e292.
5. Gerd Herold und Mitarbeiter, *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung.* Köln, 2012: p. 232-256.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Der Check-up 35. Gesundheitsuntersuchung mit Potenzial*. 2013 (abgerufen am 30. November 2013); URL: http://www.kbv.de/html/3500.php.
7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Teilnahme am gesetzlichen Gesundheits-Check-up (Anzahl der Anspruchsberechtigten und Inanspruchnahme in %) nach Geschlecht (ab 35 Jahre), Deutschland, ab 2007/2008*. 2011 (abgerufen am 30. November 2013); URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=200&tk2=30300&p_uid=&p_aid=&p_sprache=D&cnt_ut=11&ut=30717.
8. Ross R, *Atherosclerosis--an inflammatory disease.* N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
9. Klinke R, Pape H-C, Kurtz A et al., *Physiologie.* Thieme Verlag Stuttgart, 2010. **6., vollständig überarbeitete Auflage**: p. 217f.; 247ff.
10. Hansson GK, *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease.* N Engl J Med, 2005. **352**(16): p. 1685-95.
11. Steinberg D, *Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance.* J Biol Chem, 1997. **272**(34): p. 20963-6.
12. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW et al., *Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques.* J Clin Invest, 1994. **94**(6): p. 2493-503.
13. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
14. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group, *Prevention of cardiovascular events and death with*

pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med, 1998. **339**(19): p. 1349-57.
15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* Lancet, 1994. **344**(8934): p. 1383-9.
16. Heart Protection Study Collaborative G, *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.* Lancet, 2002. **360**(9326): p. 7-22.
17. Dagenais GR, Pogue J, Fox K et al., *Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials.* Lancet, 2006. **368**(9535): p. 581-8.
18. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Kurzfassung, 2. Auflage*. Version 1. 2013 (abgerufen am 01. Dezember 2013); URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-kurz-2auflage-version1.pdf; DOI 10.6101/AZQ/000153.
19. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al., *Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease.* N Engl J Med, 2007. **356**(15): p. 1503-16.
20. Katritsis DG and Ioannidis JP, *Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis.* Circulation, 2005. **111**(22): p. 2906-12.
21. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ et al., *Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease.* Circulation, 2010. **122**(10): p. 949-57.
22. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ et al., *Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease.* Circulation, 2007. **115**(9): p. 1082-9.
23. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA et al., *The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses.* Journal of the American College of Cardiology, 1995. **26**(7): p. 1600-5.
24. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al., *Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy.* Journal of the American College of Cardiology, 2003. **42**(7): p. 1161-70.
25. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ et al., *The truth and consequences of the COURAGE trial.* Journal of the American College of Cardiology, 2007. **50**(16): p. 1598-603.

26. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al., *Universal definition of myocardial infarction.* Eur Heart J, 2007. **28**(20): p. 2525-38.
27. Jaffe AS, Babuin L and Apple FS, *Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future.* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(1): p. 1-11.
28. Alpert JS, Thygesen K, Antman E et al., *Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(3): p. 959-69.
29. Task Force on the management of STseamiotESoC, Steg PG, James SK et al., *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.* Eur Heart J, 2012. **33**(20): p. 2569-619.
30. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al., *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).* Eur Heart J, 2011. **32**(23): p. 2999-3054.
31. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P et al., *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).* Eur Heart J, 2014. **35**(37): p. 2541-619.
32. Gawaz M, *Blood Platelets: Physiology, Pathophysiology, Membrane Receptors, Antiplatelet Principles, and Therapy for Atherothrombotic Diseases.* Thieme Verlag Stuttgart, 2001: p. 4-24.
33. Jin J, Daniel JL and Kunapuli SP, *Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets.* J Biol Chem, 1998. **273**(4): p. 2030-4.
34. Ong AT, Hoye A, Aoki J et al., *Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(6): p. 947-53.
35. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK et al., *Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials.* Circulation, 2001. **103**(15): p. 1967-71.
36. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al., *Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions.* Circulation, 2007. **115**(17): p. 2344-51.
37. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K et al., *Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study.* Lancet, 2007. **369**(9562): p. 667-78.
38. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC et al., *Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry.* J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(16): p. 1399-409.

39. James SK, Stenestrand U, Lindback J et al., *Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden.* N Engl J Med, 2009. **360**(19): p. 1933-45.
40. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al., *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.* N Engl J Med, 2002. **346**(23): p. 1773-80.
41. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al., *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery.* N Engl J Med, 2003. **349**(14): p. 1315-23.
42. Kaiser C, Galatius S, Erne P et al., *Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries.* N Engl J Med, 2010. **363**(24): p. 2310-9.
43. Simsek C, Magro M, Boersma E et al., *The unrestricted use of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents results in better clinical outcomes during 6-year follow-up than bare-metal stents: an analysis of the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) registries.* JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(10): p. 1051-8.
44. McFadden EP, Stabile E, Regar E et al., *Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy.* Lancet, 2004. **364**(9444): p. 1519-21.
45. Liistro F and Colombo A, *Late acute thrombosis after paclitaxel eluting stent implantation.* Heart, 2001. **86**(3): p. 262-4.
46. Kerner A, Gruberg L, Kapeliovich M et al., *Late stent thrombosis after implantation of a sirolimus-eluting stent.* Catheter Cardiovasc Interv, 2003. **60**(4): p. 505-8.
47. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al., *Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis.* Lancet, 2007. **370**(9591): p. 937-48.
48. Grove EL and Kristensen SD, *Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention.* E-journal of Cardiology Practice, 2007. **5**.
49. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P et al., *A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents.* Lancet, 2004. **364**(9434): p. 583-91.
50. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N et al., *Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis.* BMJ, 2013. **347**: p. f6625.
51. Craven LL, *Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis.* Ann West Med Surg, 1950. **4**(2): p. 95.
52. Lewis HD, Jr., Davis JW, Archibald DG et al., *Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study.* N Engl J Med, 1983. **309**(7): p. 396-403.
53. Antiplatelet Trialists' Collaboration, *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. Antiplatelet Trialists' Collaboration.* BMJ, 1994. **308**(6921): p. 81-106.

54. Antithrombotic 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**(7329): p. 71-86.
55. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al., *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.* N Engl J Med, 2001. **345**(7): p. 494-502.
56. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ 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): p. 527-33.
57. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al., *Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study.* JAMA, 2005. **294**(10): p. 1224-32.
58. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al., *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
59. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
60. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al., *Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization.* N Engl J Med, 2012. **367**(14): p. 1297-309.
61. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al., *Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial.* Lancet, 2010. **376**(9748): p. 1233-43.
62. Farid NA, Smith RL, Gillespie TA et al., *The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans.* Drug Metab Dispos, 2007. **35**(7): p. 1096-104.
63. Van Giezen J, Nilsson L, Berntsson P et al., *Ticagrelor binds to human P2Y(12) independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation.* J Thromb Haemost, 2009. **7**(9): p. 1556-65.
64. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al., *Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study.* Circulation, 2009. **120**(25): p. 2577-85.
65. Teng R and Butler K, *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y(12) receptor antagonist, in healthy subjects.* Eur J Clin Pharmacol, 2010. **66**(5): p. 487-96.
66. Geisler T and Gawaz M, *Variable response to clopidogrel in patients with coronary artery disease.* Semin Thromb Hemost, 2007. **33**(2): p. 196-202.

67. Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P et al., *Specific impairment of human platelet P2Y(AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(8): p. 2007-11.
68. Storey RF, Bliden KP, Ecob R et al., *Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses.* J Thromb Haemost, 2011. **9**(9): p. 1730-7.
69. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW et al., *Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events.* N Engl J Med, 2013. **368**(14): p. 1303-13.
70. Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL et al., *Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: the platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials.* J Thromb Thrombolysis, 2012. **34**(1): p. 44-55.
71. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW et al., *Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data.* Lancet, 2013. **382**(9909): p. 1981-92.
72. Jin J and Kunapuli SP, *Coactivation of two different G protein-coupled receptors is essential for ADP-induced platelet aggregation.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(14): p. 8070-4.
73. Rolf MG, Brearley CA and Mahaut-Smith MP, *Platelet shape change evoked by selective activation of P2X1 purinoceptors with alpha,beta-methylene ATP.* Thromb Haemost, 2001. **85**(2): p. 303-8.
74. MacKenzie AB, Mahaut-Smith MP and Sage SO, *Activation of receptor-operated cation channels via P2X1 not P2T purinoceptors in human platelets.* J Biol Chem, 1996. **271**(6): p. 2879-81.
75. Oury C, Toth-Zsamboki E, Thys C et al., *The ATP-gated P2X1 ion channel acts as a positive regulator of platelet responses to collagen.* Thromb Haemost, 2001. **86**(5): p. 1264-71.
76. Hechler B, Lenain N, Marchese P et al., *A role of the fast ATP-gated P2X1 cation channel in thrombosis of small arteries in vivo.* J Exp Med, 2003. **198**(4): p. 661-7.
77. Mascelli MA, Worley S, Veriabo NJ et al., *Rapid assessment of platelet function with a modified whole-blood aggregometer in percutaneous transluminal coronary angioplasty patients receiving anti-GP IIb/IIIa therapy.* Circulation, 1997. **96**(11): p. 3860-6.
78. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA et al., *Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study.* Circulation, 2001. **103**(21): p. 2572-8.
79. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al., *Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J, 2005. **26**(8): p. 804-47.
80. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM et al., *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and*

clopidogrel therapy: 2013 update. Clin Pharmacol Ther, 2013. **94**(3): p. 317-23.
81. Bouman HJ, Schomig E, van Werkum JW et al., *Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy.* Nat Med, 2011. **17**(1): p. 110-6.
82. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T et al., *Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite.* Drug Metab Dispos, 2010. **38**(1): p. 92-9.
83. Savi P, Combalbert J, Gaich C et al., *The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A.* Thromb Haemost, 1994. **72**(2): p. 313-7.
84. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF et al., *Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel.* Thromb Haemost, 2000. **84**(5): p. 891-6.
85. Clarke TA and Waskell LA, *The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin.* Drug Metab Dispos, 2003. **31**(1): p. 53-9.
86. Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A et al., *Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel.* Drug Metab Dispos, 2002. **30**(11): p. 1288-95.
87. Lewis JP, Horenstein RB, Ryan K et al., *The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response.* Pharmacogenet Genomics, 2013. **23**(1): p. 1-8.
88. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA et al., *Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450.* Drug Metab Dispos, 2006. **34**(4): p. 600-7.
89. Farid NA, Kurihara A and Wrighton SA, *Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans.* J Clin Pharmacol, 2010. **50**(2): p. 126-42.
90. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD et al., *A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation.* Am Heart J, 2007. **153**(1): p. 66 e9-16.
91. Zhou D, Andersson TB and Grimm SW, *In vitro evaluation of potential drug-drug interactions with ticagrelor: cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and differential kinetics.* Drug Metab Dispos, 2011. **39**(4): p. 703-10.
92. Teng R and Butler K, *Effect of the CYP3A inhibitors, diltiazem and ketoconazole, on ticagrelor pharmacokinetics in healthy volunteers.* Journal of Drug Assessment, 2013. **2**(0): p. 30-39.
93. Teng R, Mitchell P and Butler K, *Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy subjects.* Eur J Clin Pharmacol, 2013. **69**(4): p. 877-83.
94. Butler K and Teng R, *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers.* Br J Clin Pharmacol, 2010. **70**(1): p. 65-77.

95. Xie HG, Kim RB, Wood AJ et al., *Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response.* Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2001. **41**: p. 815-50.
96. Sim SC. *CYP2C19 allele nomenclature*. 2014 (abgerufen am 02. April 2014); URL: http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm.
97. Wilkinson GR, *Drug metabolism and variability among patients in drug response.* N Engl J Med, 2005. **352**(21): p. 2211-21.
98. Sibbing D, Koch W, Gebhard D et al., *Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement.* Circulation, 2010. **121**(4): p. 512-8.
99. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J et al., *CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation.* Pharmacogenomics, 2008. **9**(9): p. 1251-9.
100. Kurose K, Sugiyama E and Saito Y, *Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development.* Drug Metab Pharmacokinet, 2012. **27**(1): p. 9-54.
101. Chan MY, Tan K, Tan HC et al., *CYP2C19 and PON1 polymorphisms regulating clopidogrel bioactivation in Chinese, Malay and Indian subjects.* Pharmacogenomics, 2012. **13**(5): p. 533-42.
102. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J et al., *The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans.* J Biol Chem, 1994. **269**(22): p. 15419-22.
103. Man M, Farmen M, Dumaual C et al., *Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans.* J Clin Pharmacol, 2010. **50**(8): p. 929-40.
104. Andersson T, Nagy P, Niazi M et al., *Effect of Esomeprazole With/Without Acetylsalicylic Acid, Omeprazole and Lansoprazole on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel in Healthy Volunteers.* Am J Cardiovasc Drugs, 2014.
105. Ward SA, Helsby NA, Skjelbo E et al., *The activation of the biguanide antimalarial proguanil co-segregates with the mephenytoin oxidation polymorphism--a panel study.* Br J Clin Pharmacol, 1991. **31**(6): p. 689-92.
106. Sindrup SH, Brosen K, Hansen MG et al., *Pharmacokinetics of citalopram in relation to the sparteine and the mephenytoin oxidation polymorphisms.* Ther Drug Monit, 1993. **15**(1): p. 11-7.
107. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al., *Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel.* N Engl J Med, 2009. **360**(4): p. 354-62.
108. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ et al., *Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel.* J Thromb Haemost, 2007. **5**(12): p. 2429-36.
109. Mega JL, Simon T, Collet JP et al., *Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with*

clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA, 2010. **304**(16): p. 1821-30.
110. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al., *Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study.* Circulation, 2010. **121**(10): p. 1188-99.
111. Rademakers LM, Dewilde W and van de Kerkhof D, *Early double stent thrombosis associated with clopidogrel hyporesponsivenesss.* Neth Heart J, 2012. **20**(1): p. 38-41.
112. Muller I, Besta F, Schulz C et al., *Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement.* Thromb Haemost, 2003. **89**(5): p. 783-7.
113. Stimpfle F, Karathanos A, Droppa M et al., *Impact of point-of-care testing for CYP2C19 on platelet inhibition in patients with acute coronary syndrome and early dual antiplatelet therapy in the emergency setting.* Thromb Res, 2014. **134**(1): p. 105-10.
114. Sarstedt AG & Co. *Produktkatalog*. 2011 (abgerufen am 5. November 2014); URL: http://www.sarstedt.com/katalog/de/pubData/source/SARSTEDT_Katalog_Jubilaeum.pdf.
115. Mani H, Wolf Z and Lindhoff-Last E, *[Progress in diagnostic evaluation of platelet function disorders].* Hamostaseologie, 2010. **30**(4): p. 217-29.
116. Roche Diagnostics Deutschland GmbH. *Produktkatalog Multiplate(R) Analyzer*. 2013 (abgerufen am 5. November 2014); URL: http://www.roche-diagnostics.de/diagnostics/systeme/gerinnungsdiagnostik/multiplate_analyzer/Documents/Multiplate_Produkt-Katalog2013.pdf.
117. Cardinal DC and Flower RJ, *The 'electronic platelet aggregometer' [proceedings].* Br J Pharmacol, 1979. **66**(1): p. 138P.
118. Toth O, Calatzis A, Penz S et al., *Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood.* Thromb Haemost, 2006. **96**(6): p. 781-8.
119. Sibbing D, Braun S, Jawansky S et al., *Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment.* Thromb Haemost, 2008. **99**(1): p. 121-6.
120. Sibbing D, Braun S, Morath T et al., *Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis.* J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(10): p. 849-56.
121. Roberts JD, Wells GA, Le May MR et al., *Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial.* Lancet, 2012. **379**(9827): p. 1705-11.
122. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB et al., *Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(2): p. 246-51.
123. Geisler T, Langer H, Wydymus M et al., *Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation.* Eur Heart J, 2006. **27**(20): p. 2420-5.

124. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF et al., *Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement.* J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(22): p. 2427-34.
125. U.S. Food and Drug Adminstration. *FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug*. 2010 (abgerufen am 11. April 2014); URL: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm.
126. Holmes MV, Perel P, Shah T et al., *CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis.* JAMA, 2011. **306**(24): p. 2704-14.
127. Geisler T, Schaeffeler E, Gawaz M et al., *Genetic variation of platelet function and pharmacology: an update of current knowledge.* Thromb Haemost, 2013. **110**(5): p. 876-87.
128. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al., *Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes.* Circulation, 2009. **119**(19): p. 2553-60.
129. Wallentin L, James S, Storey RF et al., *Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial.* Lancet, 2010. **376**(9749): p. 1320-8.
130. Hulot JS, Collet JP, Silvain J et al., *Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis.* J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(2): p. 134-43.
131. Cannon CP, Harrington RA, James S et al., *Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study.* Lancet, 2010. **375**(9711): p. 283-93.
132. Pena A, Collet JP, Hulot JS et al., *Can we override clopidogrel resistance?* Circulation, 2009. **119**(21): p. 2854-7.
133. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al., *Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial.* JAMA, 2011. **305**(11): p. 1097-105.
134. Li YG, Ni L, Brandt JT et al., *Inhibition of platelet aggregation with prasugrel and clopidogrel: an integrated analysis in 846 subjects.* Platelets, 2009. **20**(5): p. 316-27.
135. Sorich MJ, Vitry A, Ward MB et al., *Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data.* J Thromb Haemost, 2010. **8**(8): p. 1678-84.
136. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL et al., *Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity.* Circulation, 2003. **107**(23): p. 2908-13.

137. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al., *Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment.* Diabetes, 2005. **54**(8): p. 2430-5.
138. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B et al., *Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study.* Circulation, 2007. **115**(6): p. 708-16.
139. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M et al., *Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(16): p. 1541-7.
140. Geisler T, Grass D, Bigalke B et al., *The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score.* J Thromb Haemost, 2008. **6**(1): p. 54-61.
141. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al., *Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study.* J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(3): p. 256-60.
142. Ho PM, Maddox TM, Wang L et al., *Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome.* JAMA, 2009. **301**(9): p. 937-44.
143. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al., *Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials.* Lancet, 2009. **374**(9694): p. 989-97.
144. Goodman SG, Clare R, Pieper KS et al., *Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial.* Circulation, 2012. **125**(8): p. 978-86.
145. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S et al., *Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies.* Clin Pharmacol Ther, 2011. **89**(1): p. 65-74.
146. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M et al., *Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities.* Drug Metab Dispos, 2004. **32**(8): p. 821-7.
147. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G et al., *Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption.* Clin Pharmacol Ther, 2006. **80**(5): p. 486-501.
148. Carlquist JF, Knight S, Horne BD et al., *Cardiovascular risk among patients on clopidogrel anti-platelet therapy after placement of drug-eluting stents is modified by genetic variants in both the CYP2C19 and ABCB1 genes.* Thromb Haemost, 2013. **109**(4): p. 744-54.
149. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al., *Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis.* Lancet, 2010. **376**(9749): p. 1312-9.

150. Su J, Xu J, Li X et al., *ABCB1 C3435T polymorphism and response to clopidogrel treatment in coronary artery disease (CAD) patients: a meta-analysis.* PLoS One, 2012. **7**(10): p. e46366.
151. Hulot JS, Collet JP, Cayla G et al., *CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in post-myocardial infarction patients.* Circ Cardiovasc Interv, 2011. **4**(5): p. 422-8.
152. Sibbing D, Koch W, Massberg S et al., *No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting.* Eur Heart J, 2011. **32**(13): p. 1605-13.
153. Lewis JP, Fisch AS, Ryan K et al., *Paraoxonase 1 (PON1) gene variants are not associated with clopidogrel response.* Clin Pharmacol Ther, 2011. **90**(4): p. 568-74.
154. Reny JL, Combescure C, Daali Y et al., *Influence of the paraoxonase-1 Q192R genetic variant on clopidogrel responsiveness and recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis.* J Thromb Haemost, 2012. **10**(7): p. 1242-51.
155. Pare G, Ross S, Mehta SR et al., *Effect of PON1 Q192R genetic polymorphism on clopidogrel efficacy and cardiovascular events in the Clopidogrel in the Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial and the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events.* Circ Cardiovasc Genet, 2012. **5**(2): p. 250-6.
156. Mackness B, Durrington PN and Mackness MI, *The paraoxonase gene family and coronary heart disease.* Curr Opin Lipidol, 2002. **13**(4): p. 357-62.
157. Siller-Matula JM, Trenk D, Krahenbuhl S et al., *Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y12 receptor inhibitors.* J Thromb Haemost, 2014. **12**(1): p. 2-13.
158. Zhu HJ, Wang X, Gawronski BE et al., *Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation.* J Pharmacol Exp Ther, 2013. **344**(3): p. 665-72.
159. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ et al., *Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis.* Am J Hum Genet, 2008. **82**(6): p. 1241-8.
160. Fontana P, Dupont A, Gandrille S et al., *Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects.* Circulation, 2003. **108**(8): p. 989-95.
161. Fontana P, Gaussem P, Aiach M et al., *P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study.* Circulation, 2003. **108**(24): p. 2971-3.
162. Collet JP, Cuisset T, Range G et al., *Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting.* N Engl J Med, 2012. **367**(22): p. 2100-9.
163. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP et al., *Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy.* JAMA, 2009. **302**(8): p. 849-57.
164. Born GV, *Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal.* Nature, 1962. **194**: p. 927-9.

165. Wallen NH, Ladjevardi M, Albert J et al., *Influence of different anticoagulants on platelet aggregation in whole blood; a comparison between citrate, low molecular mass heparin and hirudin.* Thromb Res, 1997. **87**(1): p. 151-7.
166. Paniccia R, Antonucci E, Maggini N et al., *Assessment of platelet function on whole blood by multiple electrode aggregometry in high-risk patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy.* Am J Clin Pathol, 2009. **131**(6): p. 834-42.
167. Sibbing D, Morath T, Braun S et al., *Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting.* Thromb Haemost, 2010. **103**(1): p. 151-9.
168. Desai NR, Canestaro WJ, Kyrychenko P et al., *Impact of CYP2C19 Genetic Testing on Provider Prescribing Patterns for Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention.* Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013.
169. Frere C, Cuisset T, Gaborit B et al., *The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome.* J Thromb Haemost, 2009. **7**(8): p. 1409-11.
170. Tiroch KA, Sibbing D, Koch W et al., *Protective effect of the CYP2C19 *17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events.* Am Heart J, 2010. **160**(3): p. 506-12.

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen III, Abteilung für Kardiologie und Kreislauferkrankungen (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Meinrad Gawaz) unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Tobias Geisler durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Geisler in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern des Dr. Margarete Fischer-Bosch-Instituts für Klinische Pharmakologie (IKP) am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart (Frau Dr. Elke Schäffeler, Herr Prof. Dr. Matthias Schwab).

Die Versuche zur Thrombozytenfunktionsmessung und die Bestimmung des Genotyps wurden nach Einarbeitung durch Herrn Athanasios Karathanos (Ärztlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe) und Frau Lydia Laptev (Medizinisch-technische Assistentin) von mir mit Unterstützung durch Frau Elli Tavlaki, Herrn Maximilian Haas, Herrn Dimitri Tschernow, Frau Martina Schmid und Herrn David Eppler (Ärztliche bzw. studentische Mitarbeiter der Arbeitsgruppe) durchgeführt.

Die Datenback zur Erfassung der Daten wurde freundlicherweise von Herrn Dr. Christian Eick zur Verfügung gestellt. Die Daten wurden nach Einarbeitung durch Herrn Dr. Eick durch mich und Herrn Maximilian Haas in die Datenbank eingepflegt.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Fabian Stimpfle, Herrn Athanasios Karathanos und Herrn Dr. Michal Droppa (Ärztliche Mitarbeiter der Arbeitsgruppe) und Herrn Dr. Stefan Winter (Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie (IKP) am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart).

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 17.07.2016

8. Veröffentlichungen

Ein Teil der Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift und die Abbildungen 6 und 9 (jeweils mit englischsprachigen Beschriftungen) wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Stimpfle F, Karathanos A, Droppa M, Metzger J, Rath D, Muller K, Tavlaki E, Schaffeler E, Winter S, Schwab M, Gawaz M, Geisler T, *Impact of point-of-care testing for CYP2C19 on platelet inhibition in patients with acute coronary syndrome and early dual antiplatelet therapy in the emergency setting.* Thromb Res, 2014. **134**(1): p. 105-110.

9. Anhang

9.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Haupttodesursachen 2012 in Ländern mit hohem Durchschnittseinkommen 9

Abbildung 2: Bioaktivierung von Clopidogrel 23

Abbildung 3: Bioaktivierung von Prasugrel 24

Abbildung 4: Beispiel einer impedanzaggregometrischen Kurve eines *responder*s gemessen mit dem Multiplate Analyzer 35

Abbildung 5: Beispiel einer impedanzaggregometrischen Kurve eines *low responders* gemessen mit dem Multiplate Analyzer 35

Abbildung 6: Interindividuelle PR unter Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. 43

Abbildung 7: Boxplot für die PR unter Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor beim Wildtyp 44

Abbildung 8: Boxplot für die PR unter Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor beim Allelträger 45

Abbildung 9: PR vor und während dualer Thrombozytenaggregationshemmung in Abhängigkeit von der Therapie und dem Genotypen 48

9.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Stentthrombose 17

Tabelle 2: Studienlage zur Wirksamkeit und Nebenwirkungen der neuen $P2Y_{12}$-Antagonisten 20

Tabelle 3: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Charakteristika der verschiedenen ADP-Rezeptor-Antagonisten 21

Tabelle 4: CYP2C19-Genotypen und ihre Auswirkung auf den Phänotyp 36

Tabelle 5: Demographische Daten der Studienpopulation[113] 38

Tabelle 6: Verteilung der Studienpopulation auf die Behandlungsgruppen[113] 41

Tabelle 7: PR unter Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor vor und unter Therapie 43

Tabelle 8: Lagemaße für die PR der Wildtypen unter Therapie (n = 86) 45

Tabelle 9: Lagemaße für die PR der Allelträger unter Therapie (n = 36) 46

Tabelle 10: Unterschiede der PR vor und unter Therapie mit Clopidogrel vs. Prasugrel und Ticagrelor in Abhängigkeit vom Genotypen[113] 47

Tabelle 11: Multivariate lineare Regressionsanalyse verschiedener klinischer Einflussfaktoren auf die PR unter Therapie mit $P2Y_{12}$-Antagonisten[113] 49

9.3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich besonders nachstehenden Personen danken.

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Geisler, meinem Doktorvater, für die Überlassung dieser interessanten Arbeit und für die langjährige Betreuung und freundliche Hilfe, die mir von ihm entgegengebracht wurde. Ohne sein Interesse an meiner Arbeit, die Beantwortung meiner Fragen und die ständige Diskussionsbereitschaft wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Sechtem für die wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter.

Ferner danke ich Herrn Dr. Stimpfle für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die erste Durchsicht der Arbeit.

Ich danke Frau Lydia Laptev für die Einarbeitung in die Labormethoden und Frau Diana Lombardi und Frau Alexandra Hoffmann für die organisatorische Unterstützung, die mir jederzeit verlässliche Ansprechpartner waren.

Des Weiteren danke ich Herrn Dennis Zelle für die fachliche und persönliche Unterstützung, die kritische Auseinandersetzung mit dem Thema und die vielen inspirierenden und konstruktiven Anmerkungen bei der Korrektur der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, Birgit und Uwe Metzger, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

9.4. Curriculum vitae

Name	Metzger
Vornamen	Janina Christin
Geburtsdatum	22.02.1990
Geburtsort	Esslingen am Neckar

Schulbildung

1996 – 2000	Grundschule Teckschule, Wernau am Neckar
2000 – 2009	Abitur am Gymnasium Plochingen

Berufliche Laufbahn

Oktober 2009 – November 2015	Studium der Humanmedizin, Medizinische Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen
2. September 2011	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
9. Oktober 2014	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2014 – Oktober 2015	Praktisches Jahr in Tübingen und Sydney (Australien)
11. November 2015	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
18. November 2015	Approbation als Ärztin
seit 1. Dezember 2015	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Hämatologie und Onkologie

Famulaturen

März – April 2012	Abteilung für Gastroenterologie und Onkologie, Medizinische Klinik I, Klinikum am Steinenberg Reutlingen
Februar – März 2013	Dr. Robert Eckert und Dr. Torsten Kamp, niedergelassene Fachärzte für Hämatologie und Onkologie, Wendlingen am Neckar
März – April 2013	Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum am Steinenberg Reutlingen
August – September 2013	Abteilung Interdisziplinäre Notaufnahme, Klinikum Friedrichshafen
September – Oktober 2013	Dr. Karlheinz Weible, niedergelassener Facharzt für Pneumologie, Allergologie, Umweltmedizin, Schlafmedizin, Reutlingen