

Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. med. M. Quintel)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Häufigkeit und Auswirkungen der ASS Non-Response bei kardiochirurgischen Patienten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lisa Huber-Petersen

aus

Halle (Saale)

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Bauer

Ko-Referent: Prof. Dr. T. Legler

Promotor: Prof. Dr. M. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 23.01.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Häufigkeit und Auswirkungen der ASS Non-Response bei kardiochirurgischen Patienten" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)	1
1.2 Myokardrevaskularisationstherapie	2
1.2.1 Problem der ASS Non-Response und die klinische Bedeutung	3
1.3 Thrombozytenfunktionsdiagnostik	3
1.3.1 Laborchemische Bestimmung der ASS Non-Response bei ACB Patienten	6
1.3.2 Laborchemische Bestimmung der ASS Non-Response mittels MEA	7
1.4 Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS	8
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	9
2 Material und Methoden	11
2.1 Datenschutz und Ethikkommission	11
2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv	11
2.3 Blutentnahme	14
2.3.1 Laborwerte	14
2.4 Thrombozytenfunktionsmessung (Multiplate® Analyzer)	15
2.4.1 Gerät und Messprinzip	15
2.4.2 ASPI- und TRAPtest zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion	16
2.4.3 Durchführung der Messung	18
2.4.4 Referenzbereiche	19
2.5 Datenerhebung und Studienendpunkte	20
2.6 Statistische Methoden	20
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Statistische Auswertung der soziodemographischen Patientendaten in Bezug auf ASS Response und ASS Non-Response.....	22
3.2 Deskriptive Statistik der klinischen Patientendaten in Bezug auf ASS Response und ASS Non-Response	22
3.3 Statistische Auswertung der aggregometrischen Thrombozytenfunktionstests und Inzidenz der ASS Non-Response	23

3.4	Auswertung der Follow-Up-Umfrage.....	27
4	Diskussion.....	35
4.1	Diskussion der Thrombozytenfunktionsdiagnostik	35
4.1.1	Einordnung der Studienergebnisse.....	35
4.1.2	Mögliche Ursachen der hohen ASS Non-Response Rate.....	39
4.1.3	Mögliche Ursachen der hohen TRAPtest-Ergebnisse	44
4.2	Diskussion der Follow-Up-Ergebnisse	46
4.2.1	Diskussion des Verlaufs und der Dauer der ASS Non-Response	46
4.2.2	Diskussion der Eventrate.....	47
4.2.3	Diskussion der postoperativen Thrombozytenaggregationshemmung	48
4.3	Diskussion der Studienlimitationen und -vorteile.....	50
5	Zusammenfassung	53
6	Anhang.....	55
6.1	Ethikvotum der vorliegenden Studie	55
6.2	Datenblatt der vorliegenden Studie.....	57
6.3	Tabellen zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik	57
7	Literaturverzeichnis	60
7.1	Internetquellen	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Thromboxan Bildung und Effekt durch ASS	9
Abbildung 2: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Teilnehmer	13
Abbildung 3: Multiplate®	15
Abbildung 4: Prinzip der Impedanzaggregometrie	16
Abbildung 5: Primäre Hämostase und ASPI- und TRAPtest-Wirkung.....	18
Abbildung 6: Graphische Darstellung der Messergebnisse des Multiplate®	19
Abbildung 7: Ex vivo-induzierte Thrombozytenaggregation im ASPItest am dritten und fünften postoperativen Tag	25
Abbildung 8: Ex vivo-induzierte Thrombozytenaggregation im TRAPtest am dritten und fünften postoperativen Tag	26
Abbildung 9: Ex vivo-induzierte Thrombozytenaggregation im ASPItest am dritten und fünften postoperativen Tag eingeteilt in die Gruppen kardiovaskuläres Ereignis und kein kardiovaskuläres Ereignis.....	30
Abbildung 10: Ex vivo-induzierte Thrombozytenaggregation im TRAPtest am dritten und fünften postoperativen Tag eingeteilt in die Gruppen kardiovaskuläres Ereignis und kein kardiovaskuläres Ereignis..	31
Abbildung 11: ROC-Kurve der ex vivo-induzierten Thrombozytenaggregation im ASPItest am dritten postoperativen Tag.....	33
Abbildung 12: ROC-Kurve der ex vivo-induzierten Thrombozytenaggregation im ASPItest am fünften postoperativen Tag.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische Daten des Patientenkollektivs	22
Tabelle 2: Klinische Daten des Patientenkollektivs	23
Tabelle 3: Statistische Auswertung der Ergebnisse der MEA an Tag 3	24
Tabelle 4: Statistische Auswertung der Ergebnisse der MEA an Tag 5	24
Tabelle 5: Ergebnisse der Follow-Up-Umfrage	27
Tabelle 6: Statistische Auswertung der MEA an Tag 3 bezogen auf die Ereignisrate ..	28
Tabelle 7: Statistische Auswertung der MEA an Tag 5 bezogen auf die Ereignisrate ..	29
Tabelle 8: Kardiovaskuläre Ereignisrate bei ASS Response an Tag 3	32
Tabelle 9: Kardiovaskuläre Ereignisrate bei ASS Response an Tag 5	32
Tabelle 10: Thrombozytenfunktionsdiagnostik bei ACB Patienten	58
Tabelle 11: Studien zur Prävalenz der ASS Non-Response mittels MEA	59

Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ACB	aortokoronare Bypassoperation
ADP	Adenosindiphosphat
ARU	<i>aspirin reaction units</i>
ASPI	Arachidonsäure enthaltendes Reagenz
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	<i>area under the curve</i>
BMI	Body-Mass-Index
COX	Cyclooxygenase
DM	Diabetes mellitus
GP	Oberflächenglykoprotein
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IQR	<i>interquartile range</i> = Interquartilsabstand
KHK	koronare Herzkrankheit
LTA	Licht-Transmissions-Aggregometrie
MAA	4-N-Methylaminoantipyrin
MACE	<i>major adverse cardiac events</i> = zusätzliche bedeutende kardiale Ereignisse
MACCE	<i>major adverse cardiac and cerebrovascular events</i> = zusätzliche bedeutende kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse
MEA	Multiple-Elektroden-Aggregometrie
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OP	Operation
OPCAB	<i>off pump coronary artery bypass</i> = aortokoronare Bypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine
PCI	perkutane Koronarintervention
PFA	<i>platelet function analyzer</i>
ROC	<i>reciever operating characteristic</i>
TRAP-6	thrombinrezeptoraktivierendes Peptid-6
TX	Thromboxan
TXA2	Thromboxan A2

TXB2	Thromboxan B2
vWF	von-Willebrand-Faktor

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Unter den kardiovaskulären Erkrankungen hat die koronare Herzerkrankung die größte Prävalenz und geht mit einer hohen Mortalität und Morbidität einher. Eine vom Robert Koch-Institut von 2008 – 2011 durchgeführte Studie ermittelte eine Lebenszeitprävalenz der KHK bei 40- bis 79-jährigen von 9,3% (Gößwald et al. 2013). Die Mortalitätsstatistik wurde auch im Jahr 2014 von den Herz-Kreislaufkrankungen angeführt. Ca. 39% der Todesfälle sind darauf zurückzuführen. Die KHK stellte dabei die häufigste Todesursache dar (Statistisches Bundesamt 2014).

Bei der KHK kommt es zur Koronarinsuffizienz, das heißt zu einem Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffangebot und dem Sauerstoffbedarf der Kardiomyozyten. Die häufigste Ursache dafür sind atherosklerotische Veränderungen an den Koronararterien, die zu einer Myokardischämie führen (Leitlinie Chronische KHK 2014). Die Koronarsklerose kann über einen langen Zeitraum asymptomatisch bleiben. Angina pectoris-Beschwerden treten erst bei höherem Stenosegrad auf. Die Ruptur von atherosklerotischen Plaques kann dann zum akuten Koronarsyndrom führen. Dabei variiert die Ausprägung des Schweregrades von der instabilen Angina pectoris bis hin zum akuten Myokardinfarkt bei komplettem Koronarverschluss.

Die Behandlung der KHK muss sich an Therapiezielen wie der Steigerung der krankheitsbedingt eingeschränkten Lebensqualität, Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Reduktion der krankheitsbedingten Letalität orientieren. Prinzipiell stehen konservativ medikamentöse Optionen, revaskularisierende Therapieverfahren sowie unterstützend prognoserelevante Änderungen des Lebensstils zur Verfügung. Neben einer Lipid- und Blutdrucksenkung hat sich auch die Hemmung der Thrombozytenaggregation als effektive Maßnahme zur Verbesserung der Prognose bei Patienten mit einer KHK erwiesen (Leitlinie Chronische KHK 2014).

1.2 Myokardrevaskularisationstherapie

Für die Myokardrevaskularisation stehen interventionelle und operative Verfahren zur Verfügung. Das wichtigste interventionelle Verfahren ist die perkutane Koronarintervention (PCI), die die Erweiterung hochgradig stenosierter Gefäße durch eine Ballondilatation und nachfolgende Implantation eines Stents erlaubt (Russ et al. 2009). Die aortokoronare Bypassoperation (ACB) ist ein operatives Verfahren, welches 1968 eingeführt wurde und heutzutage weltweit bis zu eine Millionen Mal pro Jahr durchgeführt wird (Zimmermann et al. 2008a). Dabei werden Koronararterienstenosen mit Hilfe von Umgehungskreisläufen aus Venen oder Arterien überwunden. Hauptindikation für eine solche OP, welche zur prognostischen Morbiditäts- und Letalitätssenkung führt, ist eine schwere symptomatische KHK und die fehlende Möglichkeit zur interventionellen Versorgung (Seruys et al. 2009).

Jede Revaskularisationstherapie muss von einer optimalen medikamentösen Einstellung begleitet werden. Insbesondere in den ersten postoperativen Monaten nach einer ACB ist ein erhöhtes Risiko für ein frühzeitiges thrombembolisches Transplantatversagen zu erwarten (Poston et al. 2006). Auch deshalb stellt die prä- und postoperative Hemmung der Thrombozytenaggregation mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten nach ACB eine wesentliche Säule der medikamentösen Risikoreduktion dar (Neumann et al. 2012).

In der von der Antithrombotic Trialists' Collaboration durchgeführten Metaanalyse, die insgesamt 287 Studien mit einer Gesamtzahl von 135.000 Patienten bewertete, wurde im Ergebnis berichtet, dass durch den Einsatz eines Thrombozytenaggregationshemmers die Chance, ein vaskuläres Ereignis zu erleiden, um 22% reduziert wurde (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002).

Die meisten Studien wurden mit Dosierungen von 100–300 mg ASS pro Tag durchgeführt (Antithrombotic Trialists' Collaboration 1994). Die Leitlinien des American College of Chest Physicians empfehlen eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 mg ASS pro Tag, um die Restenosierungsrate nach ACB zu reduzieren (Vandvik et al. 2012).

1.2.1 Problem der ASS Non-Response und die klinische Bedeutung

Nicht alle Patienten zeigen nach Einnahme von ASS eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenaggregation. Ein Teil entwickelt trotz der Behandlung mit ASS atherothrombotische Komplikationen. Die fehlende Hemmung der Thrombozytenaggregation nach Stimulation mit Arachidonsäure (AA) und das nachfolgende Auftreten von ischämischen bzw. thrombembolischen Ereignissen wird in der Literatur als klinische Resistenz oder klinische Non-Response beschrieben (Bozic-Mijovski et al. 2008).

Es wurden eine Reihe von Studien publiziert, die ein erhöhtes Risiko für tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei laborchemisch nachgewiesener ASS Non-Response zeigen konnten (Snoep et al. 2007; Zimmermann und Hohlfeld 2008). Die Bezeichnung laborchemische Non-Response beschreibt die messbare Bildung von Thromboxan (TX) oder die erhaltene Thrombozytenaggregation in TX-abhängigen Thrombozytenfunktionstests trotz einer ASS Therapie (Bhatt und Topol 2003).

Im Gegensatz zu den oben genannten Untersuchungen veröffentlichten sowohl Majeed et al. als auch Petricevic et al. Studien, in denen die ASS Non-Response in keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von großen zusätzlichen kardialen Ereignissen (*major adverse cardiac events*= MACE) gesetzt wurde (Majeed et al. 2009; Petricevic et al. 2015).

Zur Kontrolle der Wirksamkeit einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern ist die Erfassung der Thrombozytenfunktion durch verschiedene Messmethoden möglich.

1.3 Thrombozytenfunktionsdiagnostik

Derzeit werden unterschiedliche Verfahren für das Monitoring der Thrombozytenaggregation verwendet, die jedoch Limitationen aufweisen und abhängig von der jeweiligen Fragestellung und den vorhandenen Möglichkeiten ausgewählt werden.

Die Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA) stellt das älteste Verfahren und den Goldstandard zur Beurteilung der Thrombozytenaggregation dar (Hovens et al. 2007). Bei der LTA wird die Änderung der Lichtdurchlässigkeit, ausgelöst

durch die Formänderung der Thrombozyten und deren Aggregation, gemessen (Velik-Salchner et al. 2008). Die Messung erfolgt im Gegensatz zur Multiplen-Elektroden-Aggregometrie (MEA) nicht aus Vollblut, sondern aus thrombozytenreichem Plasma. Das Blut muss vor der Messung zeitaufwändig zentrifugiert und auf eine bestimmte Thrombozytenzahl eingestellt werden, sodass eine lange Turnaround-Zeit selbst bei hochoptimierter Durchführung resultiert (Toth et al. 2006; Görlinger et al. 2008; Seyfert et al. 2007). Die Durchführung der LTA ist aufgrund des hohen Zeitaufwandes und der schlechten Reproduzierbarkeit im Klinikalltag nicht geeignet und speziellen Fragestellungen vorbehalten. Ihre Ergebnisse sind subjektiv abhängig von der Erfahrung des Benutzers sowie den verwendeten Reagenzien (Wang et al. 2006; Gasparyan et al. 2008).

Für den klinischen Alltag werden heute bettseitig verfügbare Verfahren zur Messung der Thrombozytenfunktion verwendet. Dazu zählen neben der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten MEA (z.B. Multiplate®) auch Verfahren zur Bestimmung der in vitro-Blutungszeit (z.B. *platelet function analyzer* (PFA-100®)) oder Verfahren, die die Änderung der Lichttransmission messen (z.B. VerifyNow®). Die Messungen werden bei allen Verfahren aus Vollblut durchgeführt, sodass die aufwändige Probenvorbereitung wie bei der LTA entfällt. Allerdings werden unterschiedliche Antikoagulanzen verwendet (Görlinger et al. 2008; Mani und Lindhoff-Last 2009).

Beim VerifyNow®-Verfahren werden ähnlich wie bei der LTA Lichttransmissionsänderungen gemessen (Snoep et al. 2007). Das System misst die Rate und das Ausmaß von Änderungen der Lichtdurchlässigkeit in antikoagulierten Vollblutproben mit aggregierenden Thrombozyten. Die Aggregation wird durch in den ASS-Messzellen enthaltene AA aktiviert (Grove et al. 2010). Blutproben mit gehemmten Thrombozyten erzeugen niedrigere Lichttransmissionswerte, während solche mit normal funktionierenden Thrombozyten rascher aggregieren, was zu höheren Lichttransmissionswerten führt. Die Ergebnisangabe erfolgt in *aspirin reaction units* (ARU) und beschreibt die durch AA induzierte Aggregation der Thrombozyten (Lordkipanidzé et al. 2007).

Die Bestimmung der sogenannten in vitro-Blutungszeit erfolgt mit dem PFA-100®-Verfahren. Der PFA-100® simuliert Strömungsbedingungen mit hohen Scherkräften in antikoaguliertem Vollblut. Durch einen definierten Sog strömt das

antikoagulierte Blut durch präparierte Messzellen. Die Zeit von Testbeginn bis zum Verschluss der Membranöffnung wird als Verschlusszeit angegeben. Sie ist ein Indikator für die Adhäsions- und Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten. Verlängerte Verschlusszeiten, z.B. nach ASS-Einnahme weisen auf eine eingeschränkte Thrombozytenfunktion hin (Mani und Lindhoff-Last 2009; Michelson 2009).

Gum et al. 2001 und 2003 verglichen die ASS Non-Response Raten, die bei Verwendung der LTA und des PFA-100[®] erhoben wurden. Mit dem PFA-100[®] wurden im Vergleich zur LTA mehr ASS Non-Responder ermittelt. Die erhöhte Prävalenz der ASS Non-Response des PFA-100[®] war allerdings nicht mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert, wie dies bei mit der LTA ermittelten Non-Respondern der Fall war (Gum et al. 2001; Gum et al. 2003). Die bei einer großen Operation intraoperativ ausgelöste Thrombozytenaktivierung führt zu einer verstärkten Aggregation und damit zum zeitigeren Verschluss der Membran beim PFA-100[®], was die höheren Non-Responder Raten erklären könnte (Görlinger et al. 2008; Jámbor et al. 2009).

Erhöhte von-Willebrand-Faktor (vWF)- Konzentrationen, welche gehäuft bei Patienten mit einer KHK auftreten, gehen bei Messungen mittels PFA-100[®] ebenfalls mit einer erhöhten Prävalenz der ASS Non-Response einher (Chakroun et al. 2004). Deshalb wird der Einsatz des PFA-100[®] zum Monitoring der ASS-Therapie nicht empfohlen.

Sowohl das VerifyNow[®]-System als auch der PFA-100[®] werden signifikant vom Hämatokrit in der gemessenen Blutprobe beeinflusst (Harrison et al. 1999). Somit sind beide Verfahren vor allem im postoperativen Einsatz nach herzchirurgischen Eingriffen, die intraoperativ mit Blutverlusten einhergehen und zur Thrombozytenaktivierung führen, in ihrer Anwendung limitiert, störanfällig und weniger sensitiv als die MEA (Lordkipanidzé et al. 2007; Görlinger et al. 2008). Michelson et al. konnten zeigen, dass dies auf die in dieser Arbeit verwendete MEA nicht zutrifft (Michelson 2009).

Verschiedene Studien haben eine gute Korrelation von Messungen der AA-induzierten Thrombozytenaggregation mit Hilfe der MEA und der LTA, als historischem Goldstandard, gezeigt (Velik-Salchner et al. 2008; Sibbing et al. 2008).

Die MEA stellt ein Verfahren dar, welches die spontane und stimulierte Thrombozytenaggregation messen kann (Toth et al. 2006). Das Verfahren wird als bettseitiges Verfahren genutzt, um Veränderungen der Hämostase und Thrombozytenfunktion z.B. bei Patienten nach einer operativen Myokardrevaskularisation zu detektieren (Goerlinger et al. 2007). Die MEA zeichnet sich durch einfache Handhabung, eine Messung ohne wesentlichen Zeitaufwand und ohne vorherige Aufbereitung der Blutprobe sowie eine hohe Sensitivität bezogen auf die Behandlung mit ASS aus (Grove et al. 2010).

Eine Limitation der Methode ist die eingeschränkte Möglichkeit zur Anwendung bei Patienten mit Thrombozytenzahlen unter 100.000/ μ l, da für die Änderung der Impedanz die Aggregation einer größeren Anzahl von Thrombozyten an den Elektroden notwendig ist (Hanke et al. 2010). Selbige Limitation gilt auch für die Anwendung des PFA-100[®] und VerifyNow[®]-Systems (Görlinger et al. 2008; Michelson 2009).

Zusammenfassend ist die MEA durch ihre Unabhängigkeit vom Hämatokrit und von erhöhten vWF-Konzentrationen zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik für das im Rahmen dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv gut geeignet (Gasparovic et al. 2014). Poston et al. zeigten, dass die MEA auch zur Detektion thrombembolischer Komplikation nach ACB ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) genutzt werden kann (Poston et al. 2005).

1.3.1 Laborchemische Bestimmung der ASS Non-Response bei ACB Patienten

Die beschriebenen bettseitigen Tests werden zunehmend postoperativ nach ACB zum Monitoring der Thrombozytenfunktion eingesetzt. Die Tabelle 10 (siehe Anhang 6.3) bietet einen Überblick über bisher erfolgte Studien zur laborchemischen Bestimmung der Prävalenz der ASS Non-Response bei ACB Patienten. Es wurden nur die Daten der Studien und Tests aufgeführt, die sich auf die ASS Non-Response beziehen, zusätzliche Daten der Tests zu weiteren Arzneistoffen wie Clopidogrel wurden nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse zeigen eine große Streubreite bezüglich der Prävalenz der ASS Non-Response, die unter anderem durch unterschiedliche diagnostische Tests, verschiedene Studiendesigns und abweichende Cut-off-Werte begründet sind.

Einige Studien betrachten den Einfluss der ASS Non-Response auf *major adverse cardiac and cerebrovascular events* (MACCE) im Follow-Up-Zeitraum. Bisher ergaben die durchgeführten Studien keine eindeutigen und reproduzierbaren Ergebnisse bezogen auf MACCE (siehe Tabelle 10, Anhang 6.3).

Bis heute besteht kein Konsens über den zu bevorzugenden diagnostischen Test und die anzusetzenden Cut-off-Werte, sodass weitere Forschungsergebnisse insbesondere aus kontrollierten Studien mit großen Patientenzahlen notwendig sind.

1.3.2 Laborchemische Bestimmung der ASS Non-Response mittels MEA

Die Literaturrecherche zu Studien, die die MEA zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik nutzen, zeigt die Verwendung verschiedener Cut-off-Werte zur Einteilung in die Gruppen der ASS Response und ASS Non-Response auf (siehe Tabelle 11, Anhang 6.3).

Es liegen Studien für verschiedene Indikationen von ASS vor, z.B. bei stabiler KHK oder Schlaganfall (Pape et al. 2007; Łabuz-Rozzak et al. 2015). In die Studie von Al-Azzam wurden Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern und Komorbiditäten eingeschlossen, die mit ASS behandelt wurden (Al-Azzam et al. 2012).

Die Betrachtung der einzelnen Studien zeigt, dass Cut-off-Werte zwischen *area under the curve* (AUC) ≥ 20 U bis ≥ 40 U zur Definition der ASS Non-Response verwendet wurden. Dabei diente die Verwendung der Cut-off-Werte alleine zur Definition welche Patienten im Rahmen der jeweiligen Studie als ASS Non-Responder eingestuft wurden. Eine Evaluation bezogen auf die Aussagekraft des gewählten Cut-off-Wertes für auftretende kardiovaskuläre Ereignisse erfolgte nicht.

Für die meisten Studien wurden ebenfalls keine Daten in Bezug auf Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage pathologischer Ereignisse erhoben. Lediglich die Studie von Ibrahim et al. stellt Daten zur Verfügung, die retrospektiv erhoben wurden. Hier zeigt sich für Patienten mit ASS Non-Response jedoch keine Assoziation mit erneutem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Ibrahim et al. 2013).

Vom Hersteller werden unterschiedliche Cut-off-Werte empfohlen (Roche Diagnostics Multiplate).

Für die Detektion einer starken Hemmung der Cyclooxygenase (COX)-1 durch ASS wird < 30 U als Cut-off empfohlen (Pape et al. 2007). Für die Detektion einer ausreichenden Hemmung der COX-1 durch ASS wird < 40 U als Cut-off empfohlen. Hierbei werden allerdings keine Angaben zu möglichen Anwendungsbereichen der unterschiedlichen Cut-off-Werte gemacht.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Einstufung der ASS Response unter Verwendung des Cut-offs < 40 U.

1.4 Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS

Die Therapie mit ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung gehört zur Basistherapie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. ASS hemmt die COX irreversibel. Es gibt zwei Isoformen der COX – die COX-1 als konstitutive Isoform, die in nahezu allen Zellen gebildet wird, und die induzierbare COX-2, welche nach Exposition mit Zytokinen, Entzündungsreizen und Wachstumsfaktoren vermehrt gebildet wird (Schorr 1997; Eikelboom 2002). Die analgetische und antipyretische Wirkung von ASS wird zum größten Teil über die Hemmung der COX-2 vermittelt. Für die anti-inflammatorische Wirkung werden mindestens 500 mg ASS pro Tag benötigt, um die COX-2 suffizient zu hemmen (Patrono et al. 2001).

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS kommt hauptsächlich über die Hemmung der Thromboxan A₂ (TXA₂)-Synthese zustande. Dafür hemmt ASS die COX-1, indem es die Aminosäure Serin an Position 529 in der Nähe des katalytischen Zentrums des Enzyms acetyliert (Funk et al. 1991). Folglich kommt es zur Umwandlung der Bindungsstelle für das Enzymsubstrat AA. Die Hemmung verhindert die Bildung von TXA₂, welches normalerweise über Prostaglandin G₂/H₂ aus AA entsteht (Abbildung 1). TXA₂ wirkt als vasokonstringierendes und die Thrombozytenaggregation förderndes Prostaglandin über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor (Grove et al. 2010; Zimmermann et al.

2008a). Das aktive instabile TXA₂ wird in seinen inaktiven Metaboliten Thromboxan B₂ (TXB₂) umgewandelt, welcher im Urin oder Serum nachgewiesen werden kann (Bednar et al. 2009).

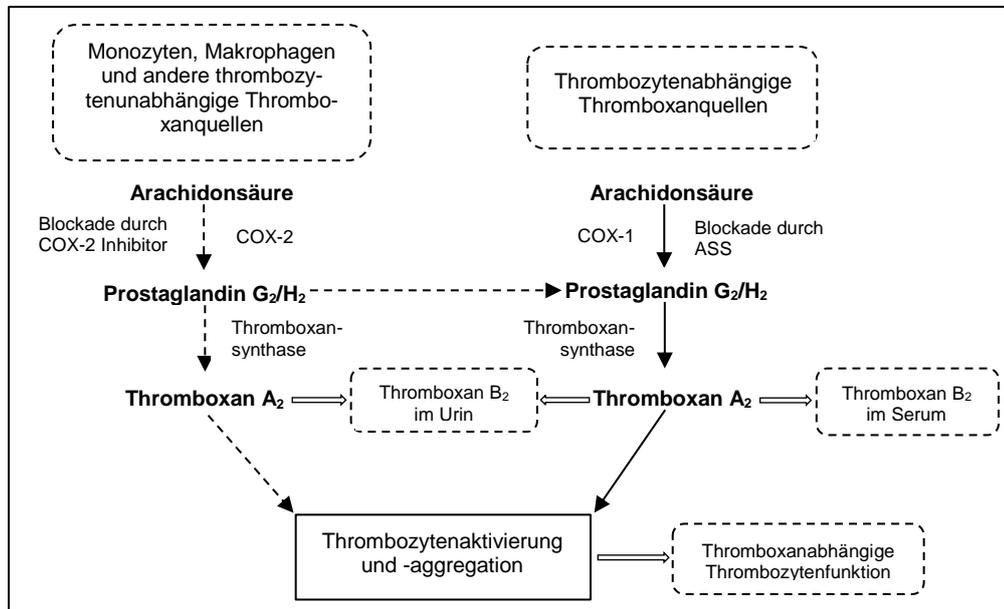


Abbildung 1: Physiologische Thromboxan Bildung und Effekt durch ASS modifiziert nach Hankey und Eikelboom 2006, S. 606

Die Hemmung durch ASS erfolgt irreversibel und bleibt damit für die gesamte Lebenszeit der Thrombozyten (9 bis 11 Tage) erhalten. Grund für die irreversible Hemmung ist, dass reife Thrombozyten als kernlose Zellen nicht zur Proteinbiosynthese und Neubildung der COX-1 in der Lage sind. Aus diesem Grund und aufgrund einer 150-200fach höheren Affinität zur COX-1, verglichen mit der COX-2, sind deutlich niedrigere Dosen ASS für die Hemmung der Thrombozytenaggregation über die COX-1 notwendig (Schorr 1997). Es ist zu beachten, dass ca. 10% der zirkulierenden Thrombozyten täglich neu gebildet werden und damit auch aktive COX-1 gebildet wird (Burch et al. 1978).

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Die Therapie mit ASS stellt einen der wichtigsten Grundpfeiler der medikamentösen Prävention und Behandlung der KHK dar und ist bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko grundsätzlich indiziert (Leitlinie Chronische KHK 2014).

Bei einigen Patienten tritt eine unzureichende Hemmung der Thrombozytenaggregation durch ASS auf. Bis vor wenigen Jahren waren zur Bestimmung der ASS Non-Response aufwendige laborchemische Methoden notwendig. Durch den Einsatz von bettseitig verfügbaren Verfahren zur Messung der Thrombozytenfunktion hat sich dies in den letzten Jahren deutlich vereinfacht.

Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Studie die Thrombozytenaggregation mit Hilfe der MEA bestimmt, um die Prävalenz der ASS Non-Response bei kardiochirurgischen Patienten in der direkten postoperativen Phase spezifischer zu beschreiben, als es bisher erfolgt ist.

Es gibt wenige Studien, die unter Verwendung der MEA Aussagen zur Prävalenz der ASS Non-Response und deren Auswirkungen bei kardiochirurgischen Patienten nach ACB untersuchen. Deshalb wurden entsprechend der nachfolgend dargestellten Einschlusskriterien nur Patienten nach einer ACB eingeschlossen.

Die zu erwartenden Ergebnisse sollen einerseits die Berechnung der Prävalenz der ASS Non-Response bei kardiochirurgischen Patienten nach einer operativen Myokardrevaskularisation im rekrutierten Patientenkollektiv ermöglichen. Weiterhin sollen sie als Grundlage einer wissenschaftlich fundierten Fallzahlanalyse für eine später geplante Interventionsstudie verwendet werden.

Außerdem sollen Aspekte zur Frage nach möglichen Zusammenhängen einer mit der MEA diagnostizierten laborchemischen ASS Non-Response und der klinischen Relevanz, d.h. dem Auftreten von kardiovaskulären oder vasookklusiven Ereignissen (MACCE) innerhalb eines Jahres postoperativ explorativ erörtert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Datenschutz und Ethikkommission

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen (Vorsitzender: Professor Dr. Brockmöller; Antragsnummer: 19/4/13) erteilte der Studie am 19.06.2013 ein positives Votum (Anhang 6.1). Sie folgte den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen gemäß der Deklaration von Helsinki (Bundesärztekammer 2013). Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die nach erfolgter mündlicher und schriftlicher Aufklärung die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie unterzeichneten.

Die erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form gespeichert und sind nur durch eine fortlaufende Kennziffer bezeichnet. Zu den Daten haben nur Prüfärzte und autorisierte Mitglieder des Prüfteams Zugang. Ausschließlich die Prüfärzte der Studie können die erfassten Daten einem Patienten zuordnen.

Informationen über diese Studie wurden im Rahmen der geltenden Gesetze auf der öffentlich zugänglichen Internetseite <http://www.clinicaltrials.gov> unter der Nummer NCT01824147 veröffentlicht.

2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden prospektiven und bizenrischen Beobachtungsstudie wurden in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Frankfurt kardiochirurgische Patienten untersucht. In der vorliegenden Dissertation erfolgt die Evaluation des am Universitätsklinikum Göttingen untersuchten Patientenkollektivs. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte von August 2013 bis November 2014 entsprechend den im Studienprotokoll festgelegten Ein – und Ausschlusskriterien (Abbildung 2).

Einschlusskriterien:

- Einwilligungsfähige Patienten ab dem 18. Lebensjahr
- Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, die sich einer operativen Myokardrevaskularisation unterzogen haben und postoperativ täglich 100 mg ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung erhalten haben.

Ausschlusskriterien:

- Anamnestisch bekannte ASS-Unverträglichkeit
- Notwendigkeit einer zusätzlichen postoperativen Antikoagulation
- Schwangerschaft

Im Zeitraum August 2013 bis November 2014 wurden die Patientenakten aller Patienten, die mit entsprechender Indikation in Göttingen behandelt wurden, gescreent. Dabei wurden 307 potentiell geeignete Studienteilnehmer identifiziert, die alle bezüglich der Studienteilnahme angesprochen wurden. Davon haben 213 Patienten in die Studienteilnahme eingewilligt und wurden in die Studie aufgenommen.

Sechs Patienten haben nach Studienbeginn ihre Einwilligung zurückgezogen. Entsprechend dem Studienprotokoll wurden alle zu diesen Patienten erhobenen Daten gelöscht. Drei Patienten sind postoperativ verstorben, sodass keine weiteren Daten erhoben werden konnten. Für drei Patienten wurde auf Grund der klinischen Entwicklung keine Myokardrevaskularisation durchgeführt, sodass sie dieses Einschlusskriterium nicht mehr erfüllten und deshalb nachträglich aus der Studie ausgeschlossen wurden. Bei einem Patienten konnte keine vollständige Blutentnahme aufgrund schlechter Venenverhältnisse durchgeführt werden, dieser Patient wurde von der Datenanalyse ausgeschlossen.

200 Patienten wurden im Rahmen der Nachbeobachtung kontaktiert. Am Ende der Nachbeobachtungsperiode von 12 Monaten wurde ein telefonisches Interview durchgeführt, in welchem Informationen über das Auftreten von kardiovaskulären und vasookklusiven Ereignissen (Myokardinfarkt, Apoplex, peripherer Gefäßverschluss), erneuter Krankenhausaufnahme aufgrund geringgradig kardiopulmonaler Ereignisse ohne eines der obengenannten Krankheitsbilder sowie kardiovaskulärer Mortalität erhoben wurden. Bei Patienten, die im Verlauf der Nachbeobachtungsperiode über ein o. g. Ereignis berichteten oder erneut stationär behandelt wurden, erfolgte nach Möglichkeit eine Verifizierung der Angaben anhand der Krankenakten.

Von 200 Patienten konnten vollständige Datensätze erhoben werden. Für zwei Patienten konnten keine Informationen im Rahmen der Nachbeobachtung erhoben werden, sie wurden als *Lost to follow up* eingestuft.

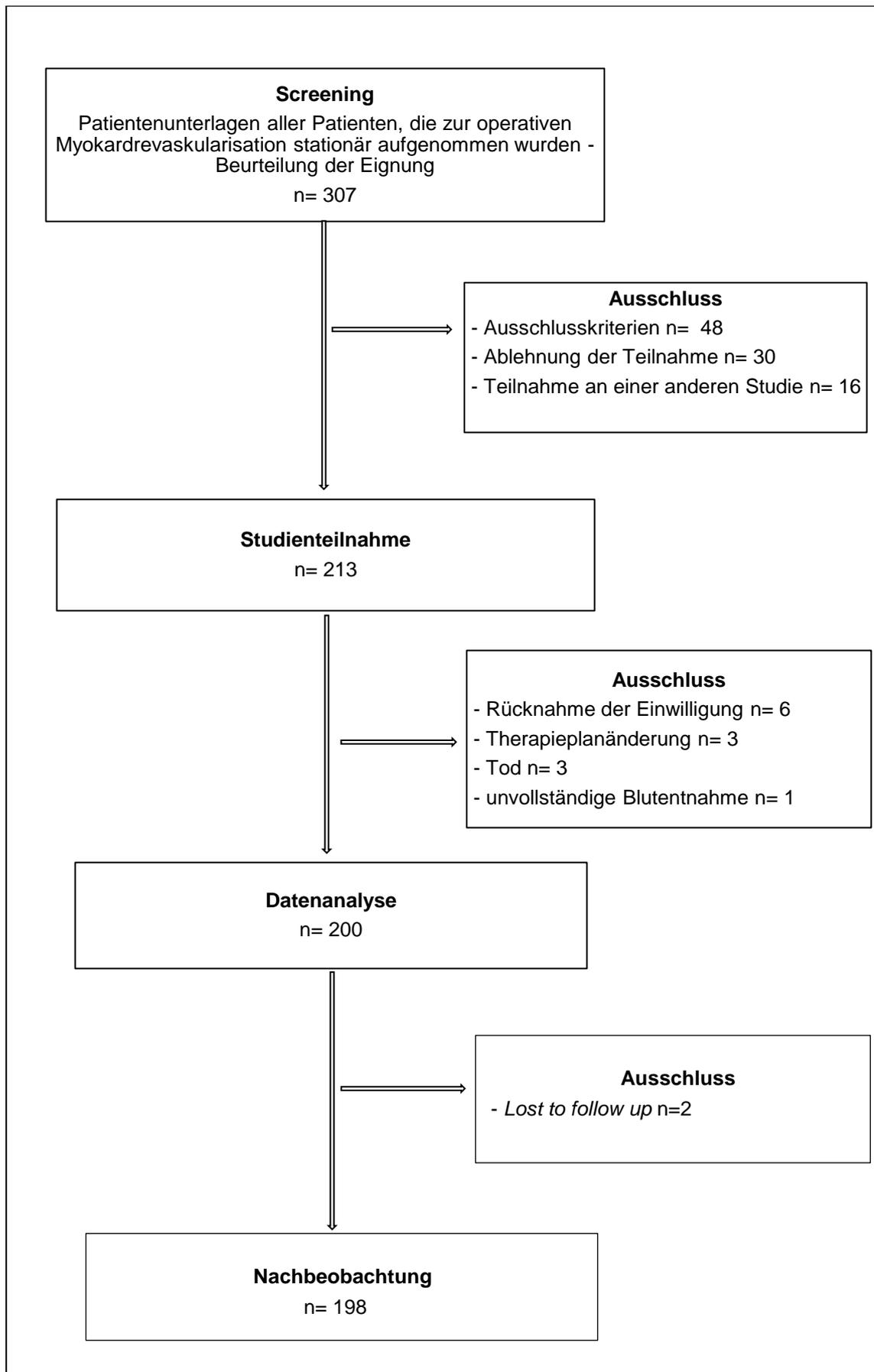


Abbildung 2: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Teilnehmer

2.3 Blutentnahme

Für die Durchführung der aggregometrischen Untersuchungen erfolgte am dritten und am fünften postoperativen Tag eine Blutentnahme. Das Blut wurde entweder über den intraoperativ gelegten zentralvenösen Katheter oder durch die Punktion einer peripheren Vene - meist der Kubitalvene - gewonnen. Die Punktion erfolgte gemäß des klinikinternen Hygienestandards mittels einer 21G Butterfly-Kanüle (Safety-Multifly®-Kanüle, Sarstedt AG&Co, Nümbrecht, Deutschland). Um die Thrombozytenaktivierung zu minimieren, wurde auf eine möglichst kurze Stauungszeit geachtet. Bei der Entnahme aus der peripheren Vene wurden die ersten 2 ml mit Hilfe einer Spritze (2 ml BD Discardit™ II, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland) verworfen. Bei der Blutgewinnung über den zentralvenösen Katheter wurden mindestens 5 ml verworfen oder für weitere Laborbestimmungen entnommen, bevor die Probe für die Thrombozytenfunktionsanalyse abgenommen wurde. Das Blut für die MEA Analyse wurde in einer heparinisierten 2 ml-Blutgasanalysespritze (Blutgasentnahmesystem, SC Sanguis Counting Kontrollblutherstellungs- & Vertriebs GmbH, Nümbrecht, Deutschland) gesammelt. Nach Entnahme wurde die Probe umgehend zum Analysengerät transportiert. Um die Durchmischung mit Heparin zur Aggregationshemmung zu gewährleisten, wurde die Probe nach Entnahme und während des Transportes geschwenkt. Die Thrombozytenfunktionsanalytik wurde direkt im Anschluss bis maximal 30 Minuten nach Entnahme der Probe gestartet.

Zur Bestimmung des Hämoglobin-Wertes und der Thrombozytenanzahl erfolgte die Abnahme in ein 2,7 ml-Ethylendiamintetraessigsäure-Röhrchen (Sarstedt AG&Co., Nümbrecht, Deutschland).

2.3.1 Laborwerte

Die laborchemische Auswertung der Blutproben erfolgte im Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen. Für die Ermittlung der Thrombozytenanzahl wurde mit Hilfe des Cell Dyn® Sapphire (Abbott Diagnostics, Deutschland) eine optische Messmethode verwendet. Die Bestimmung des Hämoglobin-Wertes erfolgte mit einer photometrischen Messmethode.

2.4 Thrombozytenfunktionsmessung (Multiplate® Analyzer)

2.4.1 Gerät und Messprinzip

Die Thrombozytenfunktionsmessung erfolgte mit dem Messgerät Multiplate® Analyzer (Roche AG, Grenzach, Deutschland).

Der Multiplate® Analyzer ist ein leicht bedienbares und kompaktes Analysengerät (Abbildung 3). Es ermöglicht ein einfaches, standardisiertes und schnelles Testverfahren. Über fünf Messkanäle können bis zu fünf Proben gleichzeitig analysiert werden. In jeden Messkanal wird eine Einweg-Messzelle eingesetzt. Durch Verwendung von Einweg-Messzellen entfällt die aufwändige Reinigung der Messzellen, sodass eine potentielle Fehlerquelle vermieden wird (Toth et al. 2006). Die Messzelle enthält ein doppeltes Elektrodenpaar, sodass eine integrierte Qualitätskontrolle durch eine Doppelbestimmung bei jeder Messung möglich ist (Toth et al. 2006). Eine elektronische Pipette ermöglicht ein einfaches und sicheres Pipettieren. Für die Routinetestung ist die Nutzung von vorher definierten Pipettierprogrammen möglich. Die Software ermöglicht eine kontinuierliche Aufzeichnung der Messungen mit anschließender Analyse und Dokumentation der Ergebnisse.

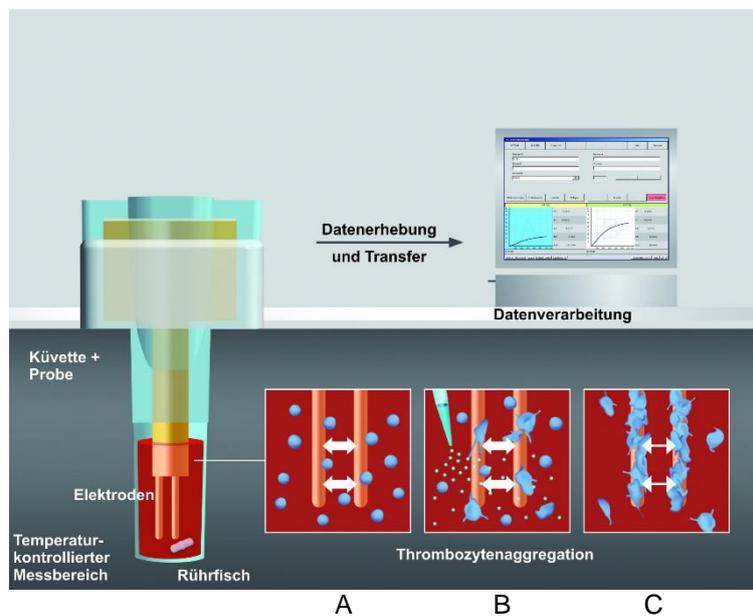


Abbildung 3: Multiplate® nach Roche Diagnostics

Das im Multiplate® verwendete Prinzip der Messung der Impedanzaggregometrie wurde von Cardinal und Flower beschrieben (Cardinal und Flower 1980). Zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion wird mit Heparin antikoaguliertes Vollblut in die Messzellen gegeben und mit Hilfe eines Magnetrührers durchmischt. Durch die Zugabe von Reagenzien (Arachidonsäure enthaltendes Reagenz (ASPI);

thrombinrezeptoraktivierendes Peptid-6 (TRAP-6)) wird die Thrombozytenaggregation ausgelöst.

Die aktivierten Thrombozyten lagern sich an die Elektroden an, sodass der elektrische Widerstand bei Wechselstrom (Impedanz) ansteigt. Es erfolgt je Sensor-Elektrodenpaar eine kontinuierliche Messung und voneinander unabhängige Aufzeichnungen (Abbildung 4).



A: Vollblut im inaktiven Zustand der Thrombozyten; B: Aktivierung der Thrombozyten durch Zugabe des jeweiligen Reagenz; C: Thrombozytenanlagerung an die Elektroden

Abbildung 4: Prinzip der Impedanzaggregometrie modifiziert nach rotem.de

2.4.2 ASPI- und TRAPtest zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion

Zum Monitoring der ASS Wirkung auf die Thrombozytenaggregation während der primären Hämostase werden bei Nutzung des Multiplate[®] der ASPItest und der TRAPtest verwendet.

Zu Beginn der primären Hämostase kommt es zur Thrombozytenadhäsion an die Gefäßwand, vermittelt über die Bindung des vWF an Oberflächenglykoproteine (GP). Dabei bindet GPIa/IIa an Kollagen und das GPIb/IX an den vWF (Deckmyn 1991). Es erfolgt die Aktivierung thrombozytärer Rezeptoren durch Thrombin, Adenosindiphosphat (ADP) und TXA₂. Die irreversible Thrombozytenaggregation kommt durch die Bindung von Fibrinogen-Molekülen an GPIIb/IIIa-Rezeptoren

der Thrombozyten zustande (Mann et al. 2003). Die Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade durch den Tissue-Faktor und die Aktivierung verschiedener Faktoren führt zur Bildung von Thrombin. Weitere Thrombozyten werden aktiviert und die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert (Norris 2003). Unter der Wirkung des fibrinstabilisierenden Faktors XIIIa entstehen irreversible Bindungen, und es erfolgt ein Wachstum des Thrombozytenaggregats.

Die im ASPItest-Reagenz enthaltene AA wird unter dem Einfluss der thrombozytären COX zu TXA₂ umgewandelt, welches einen potenten Thrombozytenaktivator darstellt (Görlinger et al. 2008). Da AA das Substrat der COX ist, die durch ASS inhibiert wird, wird der ASPItest zur Kontrolle der Wirkung einer ASS-Therapie im klinischen Alltag verwendet und ist dafür sehr sensitiv (Jámbor et al. 2009; Ulehlova et al. 2011).

Zur Beurteilung der durch Thrombin maximal ausgelösten Thrombozytenantwort wird im klinischen Alltag zusätzlich der TRAPtest verwendet (Abbildung 5).

Das synthetische Peptid TRAP-6 wirkt als starker Thrombozytenaktivator und fördert die Aggregation der Thrombozyten über den Thrombinrezeptor PAR-1 und PAR-4 (Görlinger et al. 2008). Die durch TRAP-6 vermittelte Thrombozytenaggregation kann in Gegenwart von GPIIb/IIIa-Anatgonisten wie z.B. Eptifibatid oder bei GPIIb/IIIa-Rezeptormangel vermindert sein oder fehlen (Penz et al. 2010). Weil im TRAPtest die Thrombozytenaggregation in erster Linie über die Aktivierung des Thrombinrezeptors erfolgt, ist er bei Einsatz von COX-Inhibitoren (ASS, NSAR) oder ADP-Rezeptorantagonisten nicht sensitiv (Jámbor et al. 2009). In der Regel werden bei Patienten, die mit ASS behandelt werden, die Werte des TRAPtests im Normbereich erwartet. Faktoren, die das Ergebnis des TRAPtests bei postoperativen Patienten beeinflussen können, müssen bei der Interpretation beachtet werden.

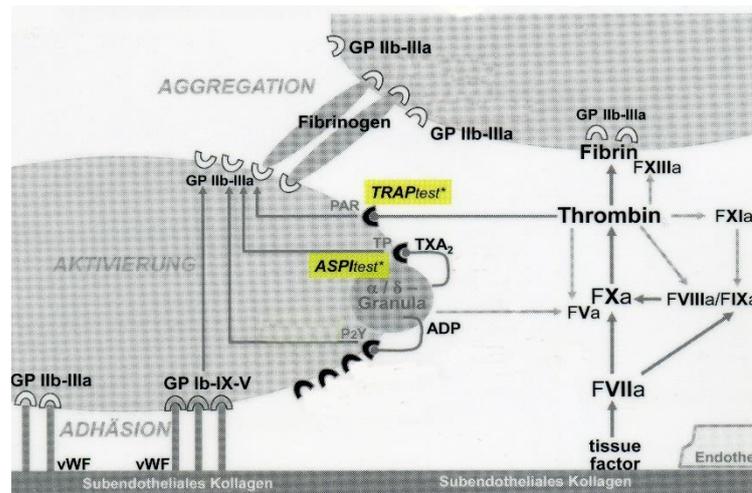


Abbildung 5: Primäre Hämostase und ASPI- und TRAPtest-Wirkung modifiziert nach Steuernagel

2.4.3 Durchführung der Messung

Die Messzellen wurden an die entsprechende Position gesetzt und mit Hilfe eines Sensorkabels an den Stromkreislauf angeschlossen. Das Gerät ist erst funktionsfähig, wenn der Inkubatorbereich auf eine Solltemperatur von 37 °C erwärmt ist. Vor Beginn der Probenentnahme werden die BGA-Röhrchen geschwenkt, um die Blutbestandteile gleichmäßig zu verteilen. Für die Messung werden 300 µl 0,9%ige Kochsalzlösung (auf 37 °C vorgewärmt) und 300 µl mit Heparin antikoaguliertes Vollblut in die Testzellen gegeben. Dabei muss die Pipettenspitze tief in die Testzelle eingetaucht werden. Die Probe wird bei 37 °C für 3 Minuten inkubiert. Zur Auslösung der Thrombozytenaggregation werden für die erste Messung 0,5 mmol AA (ASPItest) und für die zweite Messung 32 µmol TRAP-6 zugegeben. Die Reagenzien wurden gemäß der Herstellerangaben rekonstituiert und gelagert. Nach Zugabe der Reagenzien lagern sich die aktivierten Thrombozyten an die beiden Sensordrähte an. Die dadurch entstehende Widerstandserhöhung zwischen den Elektroden wird kontinuierlich während der 6-minütigen Messdauer aufgezeichnet und als Kurve graphisch dargestellt. Das entspricht einer Gesamtmesszeit von 9 Minuten. Der Anstieg des Widerstands (Impedanz) ist proportional zur Anzahl der an den Sensordrähten haftenden Thrombozyten.

Abbildung 6 zeigt die graphische Darstellung der Ergebnisse einer Messung mit dem Multiplate®. Die Aggregation in AU wird gegen die Zeit in min aufgetragen. Die dadurch entstehende Fläche wird als *area under the curve* (AUC) bezeichnet

und in AU*min angegeben. Bei Verwendung des Multiplate® gibt der Hersteller die AUC in Units (U) an, dabei gilt: 1 U=10 AU*min.

Da eine Messzelle zwei unabhängige Elektrodenpaare enthält, werden zwei Kurven dargestellt und der Mittelwert beider Kurven berechnet. Wenn sich die von den beiden Sensordrähten gemessenen AUC um mehr als 20% unterscheiden, gilt das Ergebnis als nicht aussagekräftig und der Test muss wiederholt werden. Die Geschwindigkeit (*Velocity*) ergibt sich aus der maximalen Steigung der Kurve und wird in $\text{AU}\cdot\text{min}^{-1}$ angegeben. Die Bestimmung der AUC hat zur Beurteilung der Thrombozytenaggregation die höchste diagnostische Aussagekraft (Toth et al. 2006).

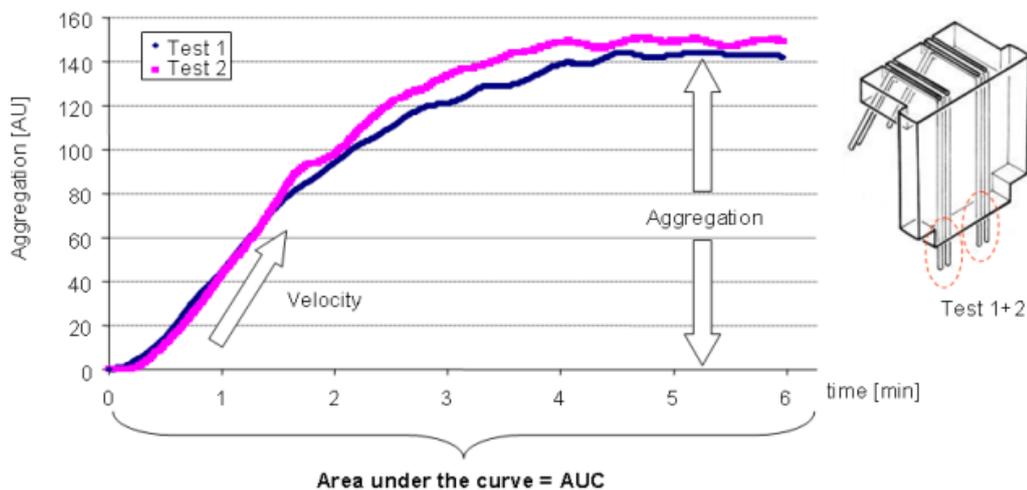


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Messergebnisse des Multiplate® nach vitrolab.com

2.4.4 Referenzbereiche

Der Referenzbereich hängt vom eingesetzten Reagenz und Antikoagulans ab. An der Universitätsmedizin Göttingen gelten entsprechend der Angaben des Herstellers folgende Referenzbereiche für heparinisierte Blutproben gesunder Probanden, die nicht mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden.

ASPItest: 79-141 U

TRAPtest: 92-151 U

Eine ausreichende Hemmung der COX-1 durch Aspirin wurde bei einem Wert < 40 U für ASPI angenommen (Roche Diagnostics Multiplate).

2.5 Datenerhebung und Studienendpunkte

Innerhalb der prospektiven Beobachtungsstudie wurden von jedem Patienten Alter, Größe, Geschlecht und Gewicht, Angaben zu relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen (Nikotinabusus, Diabetes mellitus (DM) Typ I und Typ II) und die antikoagulatorische Medikation prä- und postoperativ auf einem standardisierten Datenblatt erfasst (Anhang 6.2).

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie war die Ermittlung der ex vivo-induzierten Plättchenaggregation im ASPItest der MEA, ermittelt als AUC (1 U = 10 AU*min).

Sekundäre Endpunkte waren die ex vivo-induzierte Plättchenaggregation im TRAPtest der MEA, ermittelt als AUC (AU*min). Als kombinierter Endpunkt wurde das Auftreten kardiovaskulärer oder vasookklusiver Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplex), eine erneute Krankenhausaufnahme aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse oder kardiovaskulärer Tod innerhalb von zwölf Monaten postoperativ erhoben.

Das Follow-Up wurde zwölf Monate nach der OP im Rahmen eines standardisierten Telefoninterviews durchgeführt. Dabei wurden gezielt die als kombinierte Endpunkte festgelegten Ereignisse erfragt.

2.6 Statistische Methoden

Zur Bestimmung der Prävalenz der ASS Non-Response mit einem 95%- Konfidenzintervall wurden mindestens 383 vollständig auswertbare Datensätze benötigt. Die Studie wurde im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit dem Universitätsklinikum Frankfurt durchgeführt. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden nur die Daten der in Göttingen behandelten Patienten betrachtet.

Die Beobachtungen der metrischen, nicht normalverteilten Merkmale in den Gruppen der ASS Response und Non-Response und in den Gruppen kardiovaskuläres Ereignis und kein kardiovaskuläres Ereignis wurden als Median mit oberem und unterem Quartil (Interquartilsabstand, *interquartile range* (IQR)) angegeben. Sie wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests überprüft.

Die nominalen Variablen wurden als Prozentzahl angegeben und zur Ermittlung möglicher Unterschiede in der Gruppe der ASS Response und Non-Response mit Hilfe des Fisher-Exact-Tests oder des Pearson-Chi-Quadrat-Tests geprüft.

Multiple logistische lineare Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um potentielle Einflussgrößen auf die ASS Non-Response zu identifizieren. Dabei erfolgte die Selektion als Rückwärtsselektion, sodass nicht relevante Merkmale aus der Auswertung entfernt wurden.

Zur Bestimmung des optimalen Cut-offs für den ASPItest zur Vorhersage eines kardiovaskulären Ereignisses erfolgte die Durchführung einer *receiver operating characteristic (ROC)* -Analyse. Unter Verwendung des Youden-Index konnte anhand der ROC-Analyse der optimale Cut-off-Wert explorativ ermittelt werden. Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurde die Verteilung der Gruppen kardiovaskuläres oder kein kardiovaskuläres Ereignis um den Median verglichen.

In allen statistischen Beurteilungen wurde $p < 0.05$ als signifikant angenommen.

Die statistischen Berechnungen wurden unter Nutzung der Software Statistica 12, 2015 (StatSoft Inc., Tulsa, Ok, USA) und IBM SPSS Statistics 24, 2016 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Statistische Auswertung der soziodemographischen Patientendaten in Bezug auf ASS Response und ASS Non-Response

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die soziodemographischen Daten des Patientenkollektivs. Die in Tabelle 1 und Tabelle 2 ausgewerteten Patienten wurden der Gruppe der ASS Non-Response zugeordnet, wenn sie an einem der beiden Tage eine ASS Non-Response gezeigt haben.

Tabelle 1: Soziodemographische Daten des Patientenkollektivs

	ASS Response (n=27)	ASS Non-Response (n=173)	p-Wert
Geschlecht [männlich (%)]/(n)	66,7 (18)	79,2 (137)	0,21
Alter [Jahre]	71 (66/76)	71 (61/76)	0,45
BMI [kg/m ²]	28,7 (24,9/31,8)	27,8 (24,7/30,9)	0,67
Diabetes mellitus [%]/(n)	37 (10)	37 (64)	0,81
Nikotinabusus [%]/(n)	44,4 (12)	59 (102)	0,21

Die angegebenen Werte sind in Prozent oder als Median mit IQR dargestellt.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ASS Response und ASS Non-Response in Bezug auf die soziodemographischen Daten identifiziert werden.

3.2 Deskriptive Statistik der klinischen Patientendaten in Bezug auf ASS Response und ASS Non-Response

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die deskriptive statistische Auswertung der klinischen Patientendaten.

Tabelle 2: Klinische Daten des Patientenkollektivs

	ASS Response (n=27)	ASS Non-Response (n=173)	p-Wert
Hämoglobin Tag 3 [g/dl]	8,6 (7,9/9,3)	8,5 (8,0/9,1)	0,86
Hämoglobin Tag 5 [g/dl]	9,3 (8,7/10,1)	9,3 (8,6/10,2)	0,65
Thrombozyten Tag 3 [nl]	133 (97/170)	141 (116/185)	0,25
Thrombozyten Tag 5 [nl]	207 (155/259)	219 (178/277)	0,37
HLM Dauer [min]	125 (103/143)	135 (111/167)	0,16

Die angegebenen Werte sind als Median mit IQR dargestellt.

Sowohl die Hämoglobin-Werte als auch die Thrombozytenanzahl sind von Tag 3 auf Tag 5 in der Response- und Non-Response-Gruppe angestiegen. Die Dauer der Anwendung der HLM unterschied sich im Gruppenvergleich um 10 Minuten. Nach Testung mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte für die erhobenen klinischen Daten kein signifikanter Unterschied zwischen der ASS Response- und ASS Non-Response-Gruppe festgestellt werden.

3.3 Statistische Auswertung der aggregometrischen Thrombozytenfunktionstests und Inzidenz der ASS Non-Response

Primäres Ziel der Studie war es, die Prävalenz der ASS Non-Response in unserem Patientenkollektiv mit Hilfe der MEA zu ermitteln. Dabei wurde der Cut-Off-Wert im ASPItest < 40 U gesetzt. Daraus ergibt sich die Einteilung in die Gruppen ASS Response (ASPItest AUC < 40 U) und ASS Non-Response (ASPItest AUC ≥ 40 U) (Al-Azzam et al. 2012). Die Ergebnisse der jeweiligen aggregometrischen Messungen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test statistisch verglichen.

Die Tabelle 3 und Tabelle 4 geben eine Übersicht über die in der MEA ermittelten Werte im ASPItest und TRAPtest für Tag 3 (Tabelle 3) und Tag 5 (Tabelle 4) jeweils für die Gruppen ASS Response und ASS Non-Response.

Tabelle 3: Statistische Auswertung der Ergebnisse der MEA an Tag 3

AUC Tag 3 [1 U=10 AU*min]	ASS Response (n=75)	ASS Non-Response (n=125)	p-Wert
ASPI [1 U=10 AU*min]	28 (17/34)	65 (51/89)	<0,0001
TRAP [1 U=10 AU*min]	152 (116/182)	162 (141/187)	0,0188

Die angegebenen Werte sind als Median mit unterem und oberem Quartil dargestellt.

Tabelle 4: Statistische Auswertung der Ergebnisse der MEA an Tag 5

AUC Tag 5 [1 U=10 AU*min]	ASS Response (n=47)	ASS Non-Response (n=153)	p-Wert
ASPI [1 U=10 AU*min]	24 (17/31)	86 (64/110)	<0,0001
TRAP [1 U=10 AU*min]	152 (128/183)	168 (144/194)	0,0708

Die angegebenen Werte sind als Median mit unterem und oberem Quartil dargestellt.

125 Patienten wurden am dritten postoperativen Tag entsprechend der vorher festgelegten Grenze von ≥ 40 U im ASPItest als ASS Non-Response eingestuft. Das bedeutet, dass 62,5% (n=125) der Patienten am dritten postoperativen Tag unter der täglichen Standardtherapie mit 100 mg ASS keinen ausreichenden aggregationshemmenden Effekt in der MEA zeigten. Die Rate der Non-Response-Gruppe stieg auf 76,5% (n=153) am fünften postoperativen Tag an. Der Anstieg war mit $p=0,0013$ signifikant.

Im TRAPtest zeigte sich im Vergleich beider Gruppen am dritten Tag ein signifikanter Unterschied ($p=0,0188$) für die ASS Non-Response-Gruppe, welcher am fünften Tag nicht mehr verifiziert werden konnte.

Die Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen die Ergebnisse der aggregometrischen Untersuchung der Thrombozytenfunktion in der graphischen Darstellung als Boxplots.

Abbildung 7 zeigt die ex vivo durch AA (ASPItest) ausgelöste Thrombozytenaggregation am dritten und am fünften Tag nach der ACB. An beiden Tagen unterschieden sich die Messungen signifikant.

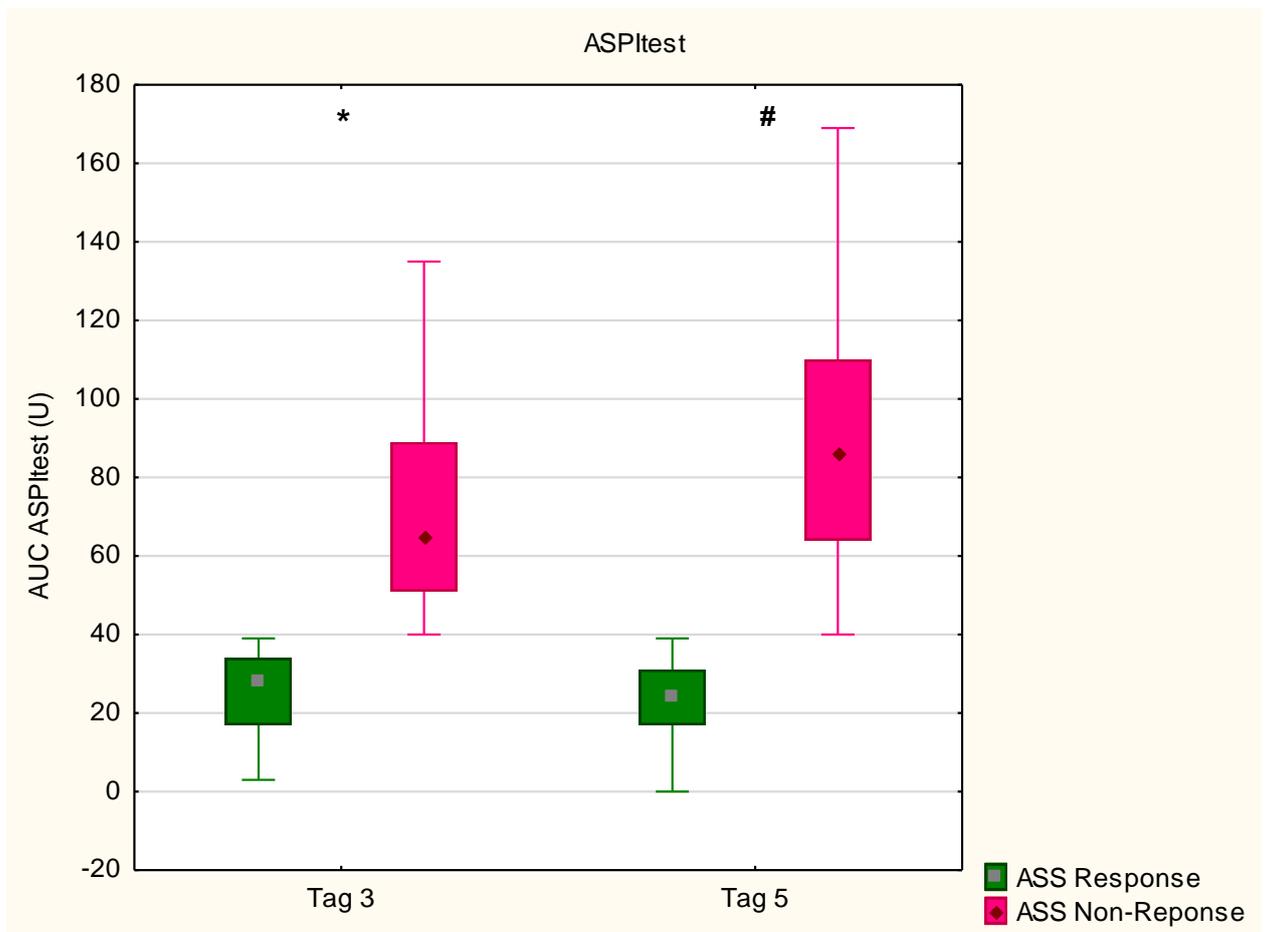


Abbildung 7: Ex vivo-induzierte Thrombozytenaggregation im ASPItest am dritten und fünften postoperativen Tag eingeteilt in die Gruppen ASS Response und ASS Non-Response. Abgebildet sind jeweils der Median (Quadrat/Raute) mit IQR (Box) und die minimalen und maximalen Werte (Whiskers). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an Tag 3 (*) $p < 0,0001$ und an Tag 5 (#) $p < 0,0001$.

In Abbildung 8 ist die ex vivo durch TRAP ausgelöste Thrombozytenaggregation graphisch dargestellt. Am dritten postoperativen Tag unterschieden sich die Messungen in beiden Gruppen signifikant.

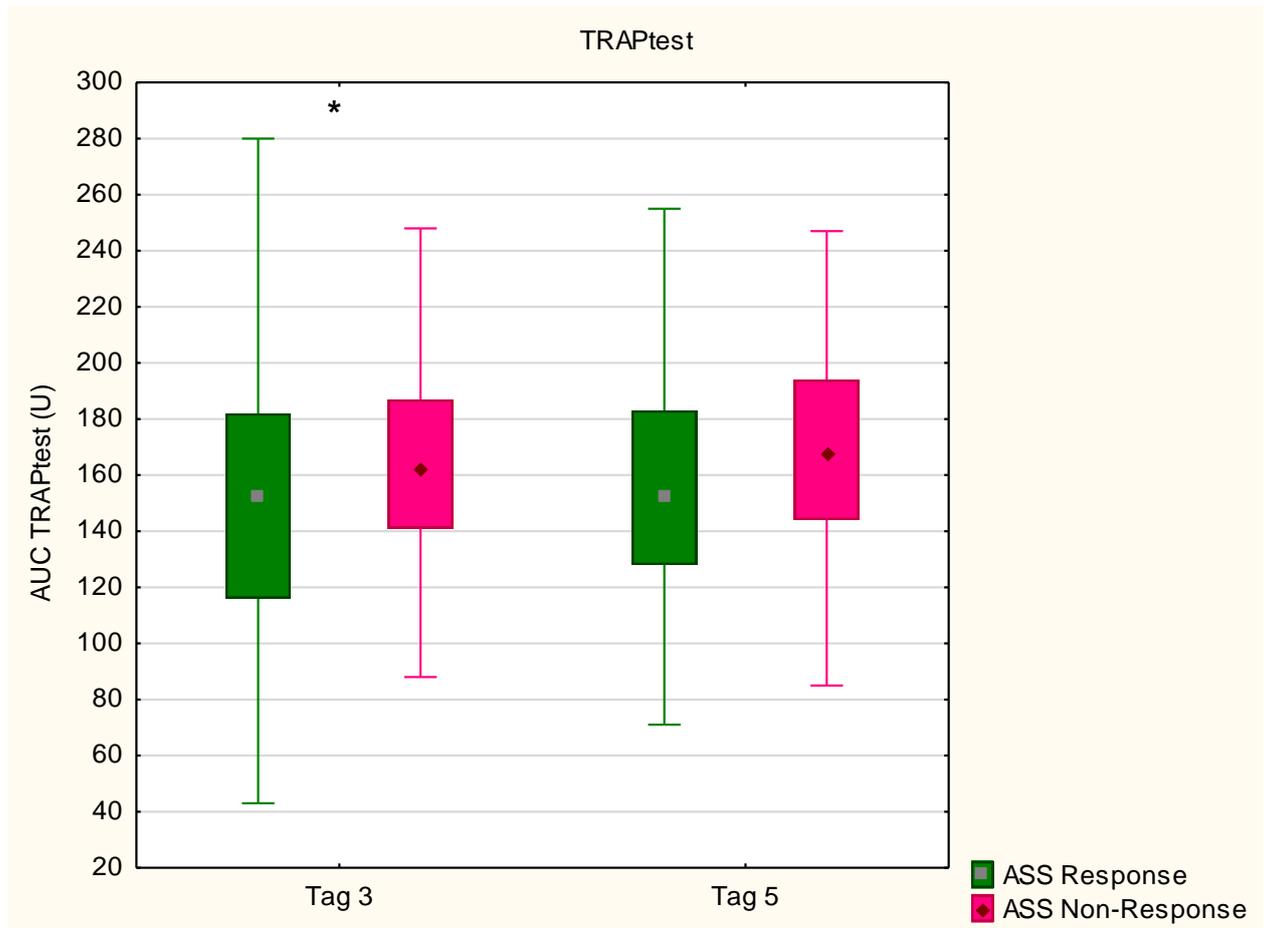


Abbildung 8: Ex vivo-induzierte Thrombozytenaggregation im TRAPtest am dritten und fünften postoperativen Tag eingeteilt in die Gruppen ASS Response und ASS Non-Response. Abgebildet sind jeweils der Median (Quadrat/Raute) mit IQR (Box) und die minimalen und maximalen Werte (Whiskers). Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen an Tag 3 (*) $p=0,0188$. Kein signifikanter Unterschied an Tag 5 $p=0,0708$.

Multiple logistische lineare Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um potentielle Einflussgrößen auf die ASS Non-Response zu identifizieren. Dabei war der TRAPtest am dritten Tag ($p<0,017$) als unabhängige Einflussgröße für das Auftreten einer ASS Non-Response identifiziert wurden. Weitere in das Modell eingeschlossene Faktoren waren Alter, Geschlecht, BMI, Hämoglobin-Werte, Thrombozytenanzahl, Diabetes mellitus, HLM Dauer und Nikotinabusus. Für diese Parameter konnte kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten einer ASS Non-Response gezeigt werden.

3.4 Auswertung der Follow-Up-Umfrage

In der telefonischen Follow-Up-Umfrage wurden Aussagen zu den Ereignissen erhoben, die im Studienprotokoll als kombinierter sekundärer Endpunkt definiert wurden. Dazu zählten das Auftreten kardiovaskulärer oder vasookklusiver Ereignisse (Apoplex, Myokardinfarkt oder Stentimplantation aufgrund aller Verschlüsse außer Myokardinfarkt). Patienten mit solchen Ereignissen wurden stationär behandelt. Kam es aufgrund geringgradig kardiopulmonalen Ereignissen zur erneuten Krankenhausaufnahme oder zum kardiovaskulären Tod innerhalb von zwölf Monaten postoperativ, wurde dies ebenfalls ausgewertet. Die Ergebnisse der Follow-Up-Umfrage sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Follow-Up-Umfrage

	ASS Response (n=27)	ASS Non-Response (n=171)
Apoplex [%]/(n)	3,7 (1)	1,1 (2)
Myokardinfarkt [%]/(n)	0	2,3 (4)
Stentimplantation aufgrund aller Ereignisse außer Myokardinfarkt [%]/(n)	3,7 (1)	2,3 (4)
Hospitalisierung aufgrund geringgradig kardiopulmonaler Ereignisse [%]/(n)	7,4 (2)	4,1 (7)
Kardiovaskulärer Tod [%]/(n)	0	1,2 (2)
Gesamtanzahl [%]/(n)	14,8 (4)	11,1 (19)

Insgesamt sind in beiden Gruppen 23 Events aufgetreten. Vier Patienten, bei denen im ASPItest der MEA ein aus laborchemischer Sicht ausreichender thrombozytenaggregationshemmender Effekt nachgewiesen werden konnte, berichteten über ein Ereignis, während in der Gruppe der ASS Non-Responder 19 Ereignisse gezählt wurden. Zwei Patienten konnten nicht erreicht werden und wurden als *Lost to follow up* eingestuft.

In der ASS Response Gruppe wurden zwei Patienten stationär aufgenommen. Durch Verifizierung in den Krankenakten konnte ermittelt werden, dass einer dieser Patienten einen Apoplex innerhalb des ersten postoperativen Monats erlitten hat.

In der Gruppe der ASS Non-Response konnten 19 Ereignisse erhoben werden. Sieben Patienten erlitten ein kardiovaskuläres oder vasookklusives Ereignis. Davon ereignete sich sowohl ein Apoplex als auch ein Myokardinfarkt innerhalb des ersten postoperativen Monats. Bei sieben Patienten kam es zur Hospitalisierung. Zwei Patienten verstarben innerhalb der Follow-Up-Periode aufgrund einer kardiovaskulären Ursache.

In den folgenden Tabellen und Abbildungen erfolgt die genauere Betrachtung der Patienten mit einem Event innerhalb des Follow-up-Zeitraums.

Hierfür wurden nur die 14 Patienten berücksichtigt, die aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses verstorben waren oder einen Apoplex, einen Myokardinfarkt oder eine periphere Stentimplantation angegeben hatten. Die isoliert unter dem Punkt „Hospitalisierung“ aufgeführten Patienten wurden nach Durchsicht der Krankenakten aufgrund von geringgradigen kardiopulmonalen Störungen (z.B. hypertensiven Notfällen oder kardialen Dekompensationen) behandelt und wurden daher in die genauere Betrachtung der kardiovaskulären Ereignisse nicht mit eingeschlossen.

Die Tabellen 6 und 7 stellen die Ergebnisse der in der MEA ermittelten Werte im ASPI-Test und TRAP-Test für Tag 3 (Tabelle 6) und Tag 5 (Tabelle 7) dar. Die Gruppierung hierfür erfolgte anhand des Merkmals „kardiovaskuläres Ereignis“.

Tabelle 6: Statistische Auswertung der MEA an Tag 3 bezogen auf die Ereignisrate

AUC Tag 3 [1 U=10 AU*min]	Kardiovaskuläres Ereignis (n=14)	Kein kardiovaskuläres Ereignis (n=184)	p-Wert
ASPI [1 U=10 AU*min]	38 (27/56)	50 (31/76)	0,1181
TRAP [1 U=10 AU*min]	129 (110/170)	159 (134/185)	0,0696

Die angegebenen Werte sind als Median mit unterem und oberem Quartil dargestellt.

Tabelle 7: Statistische Auswertung der MEA an Tag 5 bezogen auf die Ereignisrate

AUC Tag 5 [1 U=10 AU*min]	Kardiovaskuläres Ereignis (n=14)	Kein kardiovaskuläres Ereignis (n=184)	p-Wert
ASPI [1 U=10 AU*min]	67 (52/98)	73 (40/104)	0,9498
TRAP [1 U=10 AU*min]	162 (111/181)	166 (142/191)	0,3430

Die angegebenen Werte sind als Median mit unterem und oberem Quartil dargestellt.

Mit Hilfe der Testung durch den Mann-Whitney-U-Test konnte weder an Tag 3 noch an Tag 5 ein signifikanter Unterschied der Werte im ASPItest und TRAPtest bezogen auf das Auftreten oder Nicht-Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden. Die angegebenen p-Werte sind nicht für multiples Testen adjustiert.

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen die Ergebnisse der aggregometrischen Untersuchung der Thrombozytenfunktion in der graphischen Darstellung als Boxplot im Vergleich der 14 Patienten mit einem klinischen Ereignis gegenüber den übrigen Patienten ohne Ereignis.

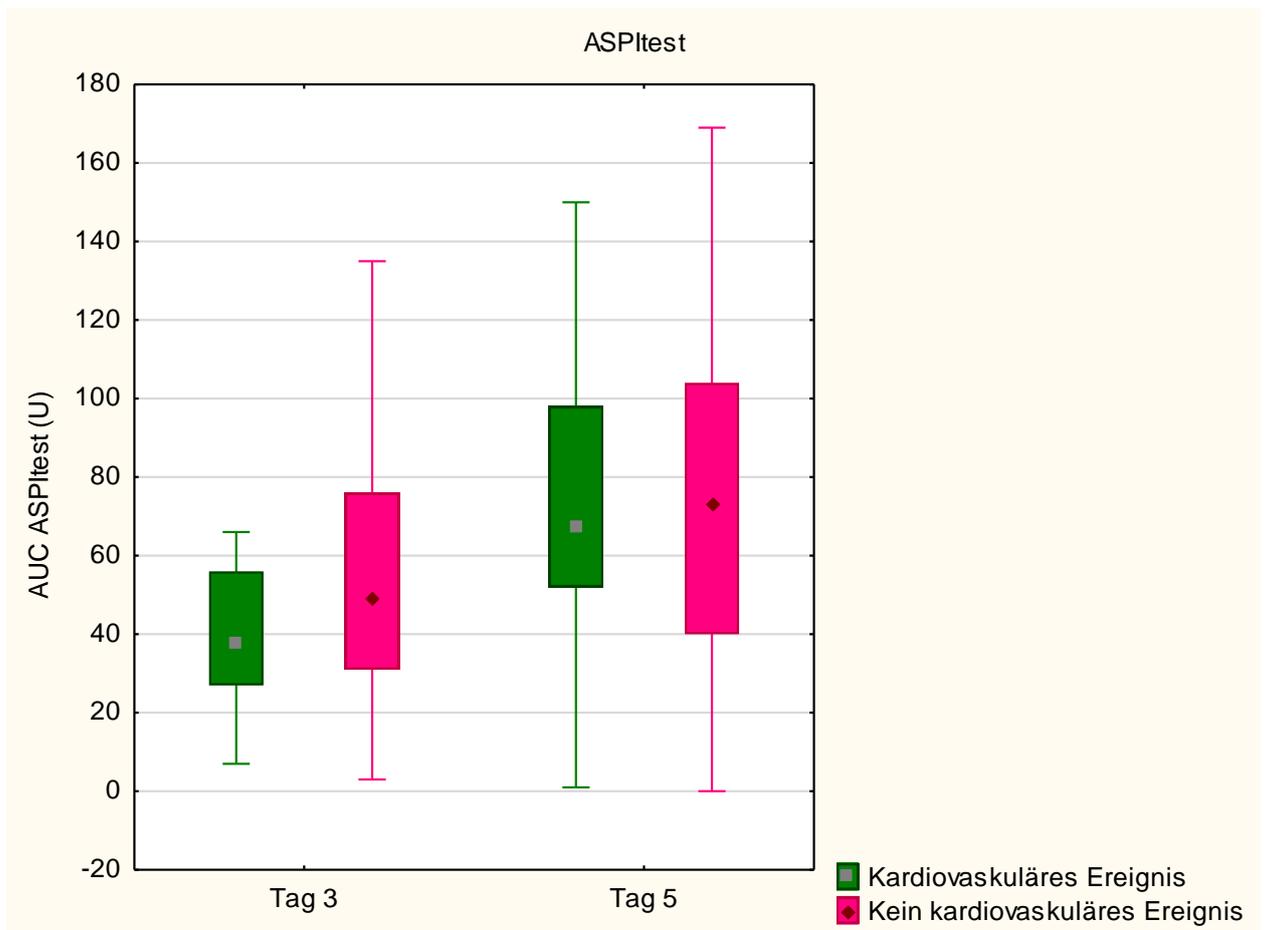


Abbildung 9: Ex vivo-induzierte Thrombozytenaggregation im ASPItest am dritten und fünften postoperativen Tag eingeteilt in die Gruppen kardiovaskuläres Ereignis und kein kardiovaskuläres Ereignis. Abgebildet sind jeweils der Median (Quadrat/Raute) mit IQR (Box) und die minimalen und maximalen Werte (Whiskers). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen an Tag 3 und an Tag 5

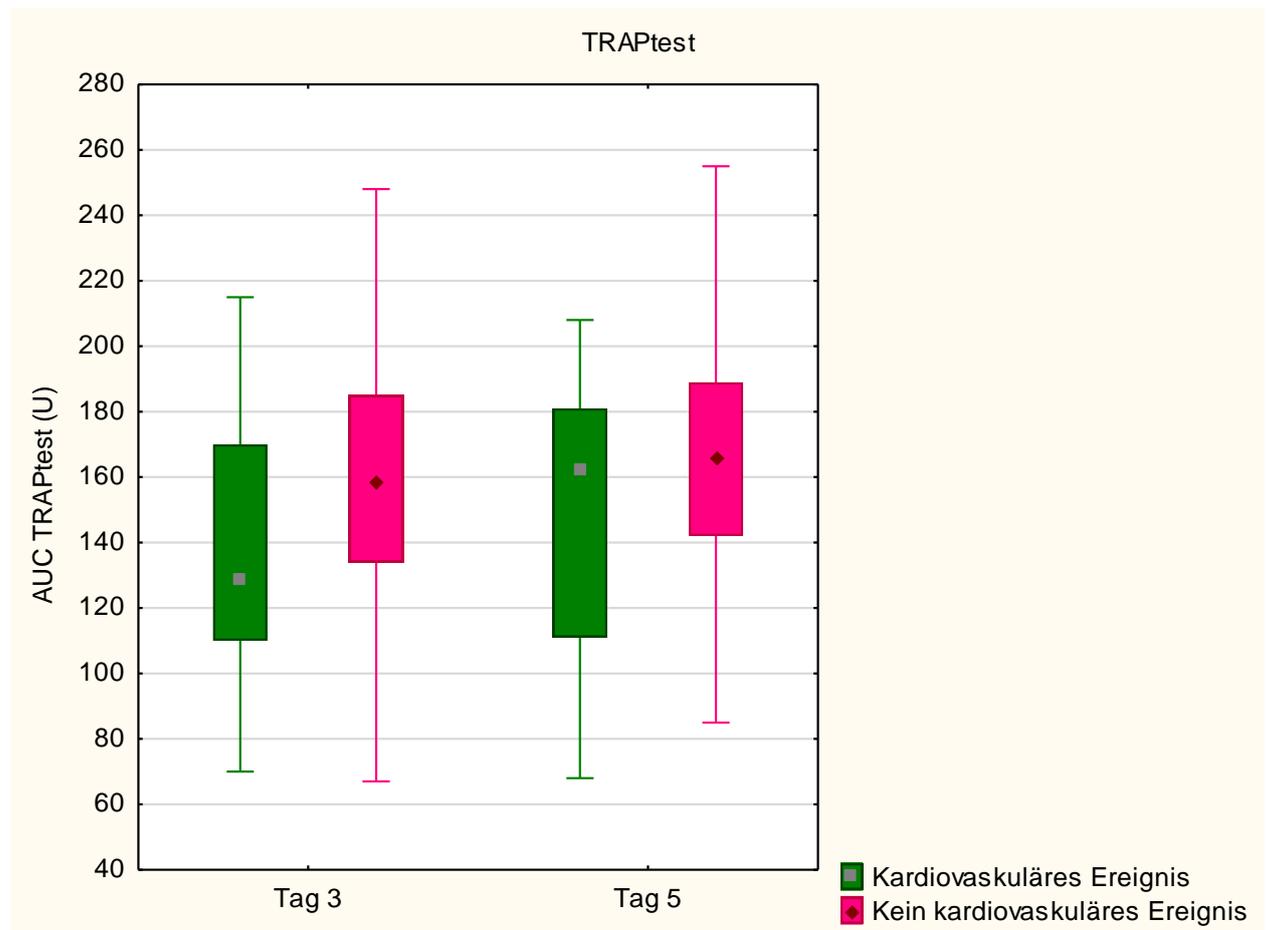


Abbildung 10: Ex vivo-induzierte Thrombozytenaggregation im TRAPtest am dritten und fünften postoperativen Tag eingeteilt in die Gruppen kardiovaskuläres Ereignis und kein kardiovaskuläres Ereignis. Abgebildet sind jeweils der Median (Quadrat/Raute) mit IQR (Box) und die minimalen und maximalen Werte (Whiskers). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen an Tag 3 und an Tag 5.

In den Tabellen 8 und 9 werden mittels einer Kontingenztabelle die kardiovaskuläre Ereignisrate und die, im ASPItest der MEA an Tag 3 (Tabelle 8) und an Tag 5 (Tabelle 9) ermittelte, ASS Response oder ASS Non-Response in Beziehung gebracht.

Tabelle 8: Kardiovaskuläre Ereignisrate bei ASS Response an Tag 3

	ASS Response (n=74)	ASS Non-Response (n=124)
Kardiovaskuläres Ereignis [%]/(n)	9,5 (7)	5,7 (7)
Kein kardiovaskuläres Ereignis [%]/(n)	90,5 (67)	94,3 (117)

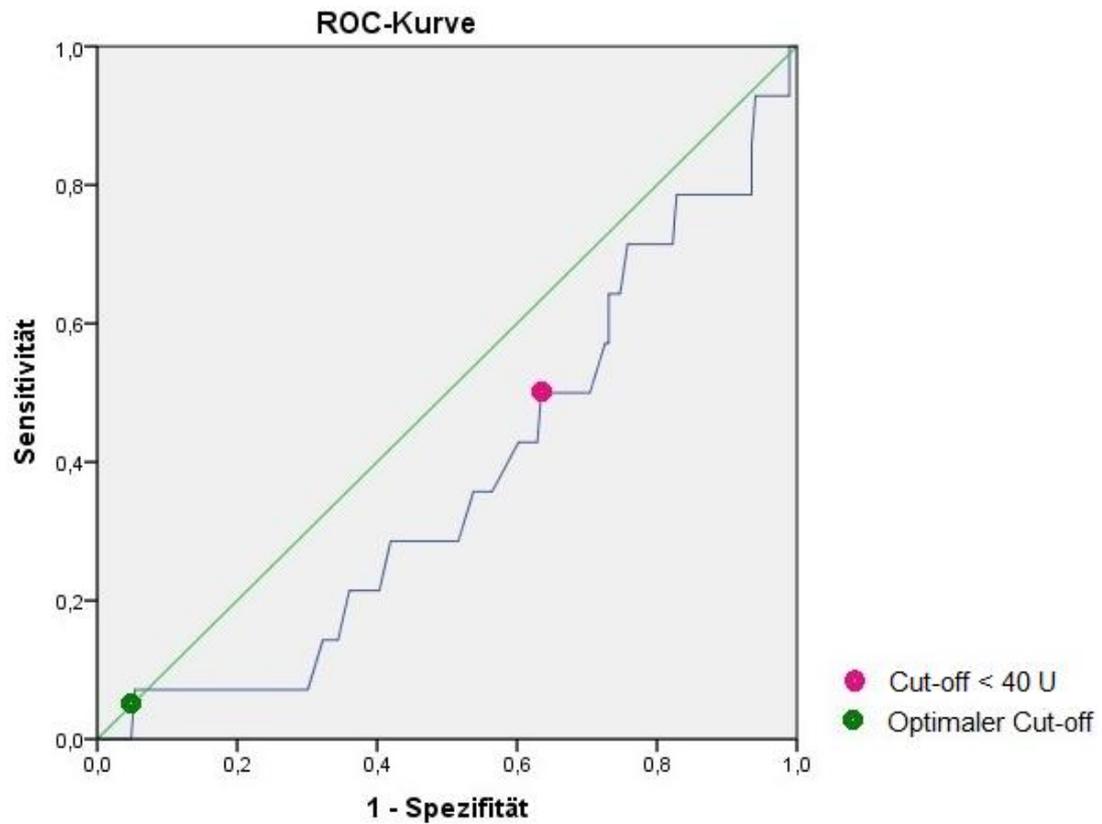
Anhand des vorher festgelegten Grenzwertes von < 40 U im ASPI-Test erfolgte die Einteilung in die Gruppe der ASS Response. Daraus errechnet sich entsprechend Tabelle 8 bei einem Cut-off von < 40 U eine Sensitivität von 0,5 und eine Spezifität von 0,36 für die Vorhersage eines kardiovaskulären Ereignisses am dritten postoperativen Tag. Der durchgeführte Fisher-Exakt-Test war mit $p=0,3919$ nicht signifikant.

Tabelle 9: Kardiovaskuläre Ereignisrate bei ASS Response an Tag 5

	ASS Response (n=27)	ASS Non-Response (n=171)
Kardiovaskuläres Ereignis [%]/(n)	4,3 (2)	8 (12)
Kein kardiovaskuläres Ereignis [%]/(n)	95,7 (45)	92 (139)

Für den fünften postoperativen Tag ergibt sich anhand der Kontingenztabelle unter Verwendung des Cut-off < 40 U eine Sensitivität von 0,857 und eine Spezifität von 0,25 für die Vorhersage eines kardiovaskulären Ereignisses. Der durchgeführte Fisher-Exakt-Test war mit $p=0,5258$ nicht signifikant.

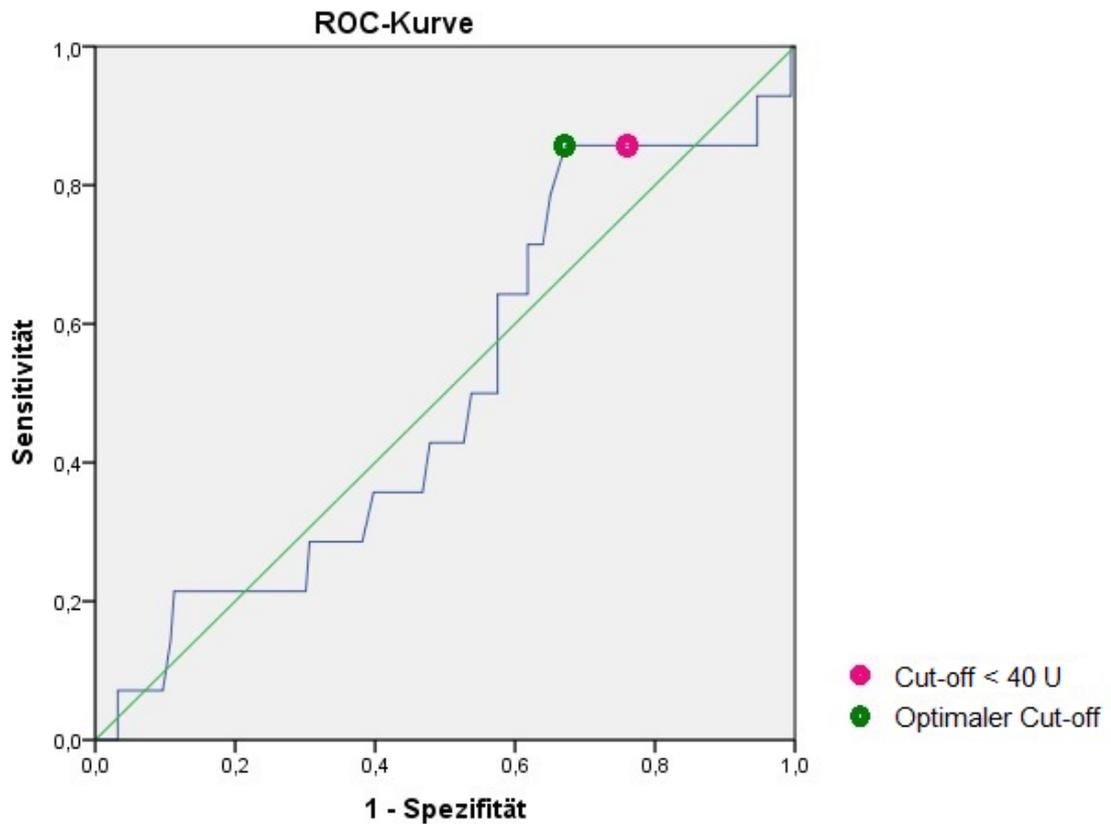
Die Abbildung 11 und Abbildung 12 zeigen die Ergebnisse der aggregometrischen Untersuchung der Thrombozytenfunktion durch den ASPI-Test an Tag 3 und Tag 5 in der graphischen Darstellung als ROC-Kurve.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 11: ROC-Kurve der ex vivo-induzierten Thrombozytenaggregation im ASPItest am dritten postoperativen Tag. Abgebildet sind die ROC-Kurve, die Bezugsdiagonale, der Cut-off < 40 U sowie der optimale Cut-off-Wert. Die Bezugsdiagonale stellt die Einordnung der Patienten in die Gruppen unter Zufall dar.

Der unter Verwendung des Youden-Index ermittelte optimale Cut-off-Wert für den dritten postoperativen Tag zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse liegt bei < 113 U. Die Sensitivität für den optimalen Cut-off-Wert beträgt 0,071 und die Spezifität 0,946.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 12: ROC-Kurve der ex vivo-induzierten Thrombozytenaggregation im ASPItest am fünften postoperativen Tag. Abgebildet sind die ROC-Kurve, die Bezugsdiagonale, der Cut-off < 40 U sowie der optimale Cut-off-Wert. Die Bezugsdiagonale stellt die Einordnung der Patienten in die Gruppen unter Zufall dar.

Der für den fünften postoperativen Tag mittels des Youden-Index ermittelte optimale Cut-off-Wert zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse beträgt < 50,5 U. Für diesen Wert beträgt die Sensitivität 0,857 und die Spezifität 0,328.

Die durch den Wilcoxon-Test ermittelte Beziehung zum Median war sowohl an Tag 3 ($p=0,971$) als auch an Tag 5 ($p=0,118$) nicht signifikant.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Thrombozytenfunktionsdiagnostik

4.1.1 Einordnung der Studienergebnisse

Bei Betrachtung der bisherigen Studienlage fällt eine große Variabilität im Hinblick auf die Prävalenz der ASS Non-Response nach ACB auf, die unter Verwendung verschiedener Methoden, Cut-off-Werte und Zeitpunkte ermittelt wurde (siehe Tabelle 10, Anhang 6.3).

Es wurden zwei Studien identifiziert, die im gleichen Patientenkollektiv Untersuchungen zur ASS Non-Response ebenfalls mit der MEA publizierten (Gasparovic et al. 2014; Petricevic et al. 2013).

In die Studie von Gasparovic et al. wurden 439 Patienten mit geplanter ACB eingeschlossen, die mit 300 mg ASS behandelt wurden. In die Studie von Petricevic wurden 99 Patienten mit geplanter ACB eingeschlossen, die mit 100 mg ASS behandelt wurden.

Ziel beider Studien war es, den Effekt einer dualen Plättchenhemmung durch Zugabe von Clopidogrel zusätzlich zu ASS im Sinne einer optimierten Pharmakotherapie bei ASS Non-Response zu evaluieren. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde in der Studie von Gasparovic nach sechs Monaten Follow-Up erhoben. Die MEA wurde zur Identifizierung der ASS Non-Responder verwendet, aber nicht um die Wirkung der Intervention zu verfolgen.

In beiden Studien erfolgte die Blutentnahme in ein mit Heparin antikoaguliertes Röhrchen, wie auch in dem hier vorgestellten Projekt. Die Messungen mit der MEA wurden bei Gasparovic und Petricevic am vierten postoperativen Tag durchgeführt, in der hier vorgestellten Studie am dritten und fünften postoperativen Tag. Die Turnaround-Zeit von Beginn der Messung bis zum Erhalt des Ergebnisses betrug in allen Projekten etwa 9 Minuten. Die Einstufung als ASS Non-Responder erfolgte bei Gasparovic und Petricevic bei Werten $AUC \geq 30$ U, während in dem hier vorgestellten Projekt der Grenzwert bei ≥ 40 U festgesetzt wurde.

In der Studie von Gasparovic wurde die ASS Non-Response am vierten postoperativen Tag mit 51 % bestimmt, bei Petricevic mit 46,5 %. In der vorliegenden Studie wiesen am dritten postoperativen Tag 62,5 % und am fünften postoperativen Tag 76,5 % der kardiochirurgischen Patienten nach ACB in der MEA eine ASS Non-Response auf. Bei Beurteilung der Daten aus der vorgelegten Studie mit einem Cut-off von ≥ 30 U ergeben sich erwartungsgemäß höhere ASS Non-Response Raten (Tag 3= 77 %; Tag 5= 84%).

Trotz der hohen Vergleichbarkeit im Hinblick auf Messmethode und Patientenkollektiv fällt im Gegensatz zu den oben zitierten Arbeiten eine deutlich höhere Rate an ASS Non-Response in der vorliegenden Studie auf. Zum einen finden sich in beiden Publikationen keine Angaben zur Dauer der extrakorporalen Zirkulation, durch die eine mögliche Beeinflussung der ASS Non-Response Rate hervorgerufen werden könnte (siehe 4.1.2.1). Zum anderen wurde die postoperative analgetische Medikation nicht dokumentiert, durch die die ASS Non-Response Rate in der vorliegenden Studie ebenfalls erhöht worden sein könnte (siehe 4.1.2.2).

Die 1-Jahr-Follow-Up-Daten zeigten im hier vorgestellten Projekt kein erhöhtes Risiko für MACCE für die ASS Non-Response Gruppe. Für die Studie von Gasparovic et al. wurden 6-Monats-Follow-Up-Daten für die ASS Non-Responder erhoben und von Petricevic et al. 2015 publiziert. Die Eventraten waren mit 10 % (ASS Monotherapie) vs. 6 % (ASS und Clopidogrel) vergleichbar mit den im vorgestellten Projekt erhobenen Daten (11 %) und ergaben keinen signifikanten Zusammenhang zwischen ASS Non-Response und dem Auftreten von MACCE (Petricevic et al. 2015). Sie sind aber aufgrund der niedrigen Ereignisrate deskriptiv und statistisch nicht belastbar.

Im Folgenden werden Studien betrachtet, die die ASS Non-Response ebenfalls mit der MEA untersuchten, allerdings in anderen Patientenkollektiven.

In der Studie von Łabuz-Rozzak et al. mit 198 Schlaganfall-Patienten ergab sich bei einem Cut-off von ≥ 30 U für die ASS Non-Response und der Blutentnahme in ein mit Hirudin antikoaguliertes Röhrchen, eine ASS Non-Response Rate von 9,1 % (Łabuz-Rozzak et al. 2015). Interessant ist bei dieser Studie, dass Patienten mit Cut-off-Werten zwischen ≥ 30 bis ≤ 69 U als partielle ASS Responder eingestuft wurden, sodass sich bei Addition der „partiellen“ und „kompletten“ Non-

Response Patienten eine Prävalenz von 39,8 % ergibt (Łabuz-Roszak et al. 2015).

Die Studie von Pedersen et al. und Grove et al. konnte in einem Patientenkollektiv von 43 Patienten mit stabiler KHK unter dauerhafter ASS Therapie mit einem Cut-off ≥ 30 U keinen Patienten mit ASS Non-Response identifizieren (Grove et al. 2010; Pedersen et al. 2009). Hier erfolgte die Blutentnahme in mit Citrat antikoagulierte Röhrchen. Weiterhin auffallend war ein hoher Variationskoeffizient zwischen den Wiederholungsmessungen sowie die sehr niedrigen AUC-Werte (Pedersen et al. 2009). Die Erklärung der Autoren dafür ist, dass Citrat zur verstärkten Wirkung von ASS als Thrombozytenaggregationshemmer führt und dies zu niedrigeren AUC Werten führen kann (Pedersen et al. 2009).

Ulehlova et al. verwendeten in den 2011 und 2014 veröffentlichten Studien ≥ 20 U und ≥ 22 U als Cut-off-Werte. Die an 101 Patienten mit diagnostizierter KHK durchgeführte Studie ergab bei der MEA in mit Heparin antikoaguliertem Blut und einem Cut-off ≥ 20 U, eine Prävalenz der ASS Non-Response von 21,21 % (Ulehlova et al. 2011). Bei der Verwendung von ≥ 22 U als Cut-off betrug die ASS Non-Response Prävalenz bei 124 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt 14,51 % (Ulehlova et al. 2014).

Ibrahim et al. führten die Messung in mit Hirudin antikoaguliertem Blut durch. Bei 74 KHK Patienten trat eine Prävalenz von 16 % auf und retrospektiv ergab sich bei Patienten mit ASS Non-Response keine Assoziation zum erneuten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Ibrahim et al. 2013).

Der in der vorliegenden Studie verwendete Cut-off ≥ 40 U für ASS Non-Response wurde ebenfalls von Al-Azzam et al. verwendet. Hier wurden Daten von 418 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen analysiert, die eine ASS Behandlung erforderten. Die ermittelte ASS Non-Response Rate lag bei 18,7 % (Al-Azzam et al. 2012).

Da Einflussfaktoren wie die Thrombozytenaktivierung unter Einsatz der HLM sowie der erhöhte postoperative Thrombozyten-Turnover (siehe 4.1.2.1) als Einflussfaktoren bei diesen Patientenkollektiven fehlen, sind die insgesamt niedrigeren ASS Non-Response-Werte im Vergleich zu den bei ACB Patienten erhobenen Werten nicht verwunderlich.

Nun sollen weitere Studien betrachtet werden, die zwar an ACB Patienten durchgeführt wurden, aber nicht mit der MEA, sondern anderen, verfügbaren Verfahren zu Thrombozytenfunktionsbestimmung gearbeitet haben (siehe Tabelle 10, Anhang 6.3).

Zimmermann et al. ermittelten bei 25 Patienten am fünften und zehnten postoperativen Tag sowie sechs Monate nach ACB die Prävalenz der ASS Non-Response. Die Thrombozytenfunktionsmessung erfolgte mittels Bestimmung der TXB2-Spiegel und dem PFA-100[®]. Eine mit der PFA-100[®] ermittelte Non-Response galt bei einer Verschlusszeit von < 171 Sekunden. Hervorzuheben ist, dass sich mit beiden Messmethoden für die Prävalenz fünf und zehn Tage postoperativ nach der ACB ähnliche Werte für die ASS Non-Response ergaben, während sich die sechs Monate postoperativ erhobenen Werte deutlich unterschieden (0 % vs. 33 %) (Zimmermann et al. 2008b). Als Erklärungsansatz dafür gilt unter anderem die hohe Sensitivität des PFA-100[®] bezüglich des vWF (Zimmermann et al. 2008b).

Golanski et al. haben in ihrer Studie als ASS Non-Responder definiert, wenn alle drei Messergebnisse der Vollblutaggregometrie und dem PFA-100[®] die vordefinierten Kriterien erfüllten. Insgesamt zeigten sich am zehnten postoperativen Tag 62,5% der Patienten mit laborchemisch unzureichender Wirkung des ASS, nach einem Monat nur noch 4%. Dabei galt für den PFA-100[®] als Cut-off eine Verschlusszeit < 150 Sekunden (Golanski et al. 2005).

Kempfert et al. untersuchten 59 ACB Patienten und verwendeten zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik ein aggregometrisches, bettseitiges Verfahren (PAP-4 moeLabTM). Als Cut-off für die ASS Non-Response wurden Thrombozytenaggregationswerte > 30 % festgelegt. Postoperativ ergab sich eine ASS Non-Response Prävalenz von 49%. Innerhalb der einjährigen Follow-Up-Periode ereigneten sich 3 MACCE. Bezogen auf die ASS Response Gruppe bei denen keine MACCE auftraten, ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied (Kempfert et al. 2009).

Mannacio et al. bestimmten mit Hilfe des VerifyNow[®]-Verfahren die Rate der ASS Non-Response bei ACB Patienten. Dabei wurden in der mit ASS behandelten Gruppe 32,6 % der Patienten als Non-Responder eingestuft (Cut-off > 500 ARU),

während im Kombinationsarm ASS und Clopidogrel nur 12,6 % als Non-Responder eingestuft wurden. Im Follow-Up-Zeitraum wurde ebenfalls eine Thrombozytenfunktionsdiagnostik durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Kombinationstherapie mit weniger Re-Stenosen assoziiert war als bei ASS Monotherapie (13,1 % vs. 7,4 %), der Unterschied erreichte aber kein Signifikanzniveau (Mannacio et al. 2012).

Zusammenfassend wird deutlich, dass die unterschiedlichen Studiendesigns und Methoden zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik große Unterschiede in den ermittelten Prävalenzen hervorbringen und jede Methode spezifische Limitationen aufweist. Ziel sollte es sein, das geeignete diagnostische Verfahren für das jeweilige Patientenkollektiv auszuwählen, worüber aktuell aufgrund der Datenlage noch kein Konsens besteht.

4.1.2 Mögliche Ursachen der hohen ASS Non-Response Rate

In der Literatur werden verschiedene mögliche Ursachen der ASS Non-Response in Betracht gezogen (Hankey und Eikelboom 2006; Kaplon-Cieslicka et al. 2014; Pamukcu et al. 2007). Unstrittig ist, dass es sich nicht um eine spezifische Kausalität handelt, sondern multifaktorielle Mechanismen wie z.B. Veränderungen durch die Anwendung einer extrakorporalen Zirkulation im Rahmen einer ACB, Medikamentenwechselwirkungen oder Vorerkrankungen als Faktoren für dieses von Patrono auch als Therapieversagen bezeichnete Phänomen wirken (Patrono 2003).

Ursache der im postoperativen Verlauf ansteigenden Rate können unter anderem der erhöhte Thrombozyten-Turnover und die durch große Operationen ausgelöste Akute-Phase-Reaktion sein (Lison et al. 2011; Zimmermann et al. 2007)

4.1.2.1 Einfluss der ACB und der Anwendung einer extrakorporalen Zirkulation

Die ACB wird unter Einsatz einer HLM durchgeführt, welche die Pumpfunktion des Herzens für die Dauer der Operation übernimmt und das Blut außerhalb des Körpers oxygeniert. Einige Studien haben gezeigt, dass dies zur Veränderung des Blutes und dessen physiologischen Funktion führt (Kaser et al. 2001; Wee-

rasinghe und Taylor 1998). Diese Veränderungen entstehen durch vermehrt auftretende Scherkräfte, die auf die Blutgefäße einwirken und unter anderem zur zellmorphologischen Veränderung der Thrombozyten führen. Hierdurch kann ein Verlust von Oberflächenmolekülen bedingt sein (Weerasinghe und Taylor 1998). Weiterhin führt der Kontakt des Blutes mit synthetischem Material und die Wechselwirkung mit Heparin, welches als Antikoagulans während der extrakorporalen Zirkulation eingesetzt wird, zur Thrombozytenaktivierung und zur Beeinträchtigung ihrer Funktion (Weerasinghe und Taylor 1998; Muriithi et al. 2000; Kaser et al. 2001). In unserer Studie wurden mit einer Ausnahme alle ACBs unter Einsatz einer HLM durchgeführt. Die extrakorporale Zirkulation war zwar im Medianwert in der Gruppe der ASS Response zehn Minuten kürzer als in der Non-Response Gruppe, das stellt aber keinen statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen dar.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Veränderungen beobachtet man im Rahmen von Operationen mit Einsatz einer HLM einen erhöhten Thrombozytenverbrauch, sodass deren Aggregation postoperativ innerhalb der ersten 24 Stunden um fast die Hälfte absinkt (Moller und Steinbruchel 2003). Der erhöhte intraoperative Verbrauch der Thrombozyten hat zur Folge, dass es postoperativ zu einer gesteigerten Neubildung von Thrombozyten (Thrombozyten-Turnover) kommt. Innerhalb weniger Tage nach der ACB werden die präoperativ gemessenen Thrombozytenzahlen wieder erreicht oder sogar überschritten (Zimmermann et al. 2007; van Poucke et al. 2016). Die vielen jungen und aktiven Thrombozyten werden schnell in die Zirkulation abgegeben und exprimieren neue COX-1. Die Hemmung der Aggregation der ständig in die Zirkulation abgegebenen neuen Thrombozyten mit aktiver COX -1 ist trotz einer kontinuierlichen perioperativen Therapie aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ASS bei einmal täglicher Gabe nicht vollständig möglich. Somit ist die thrombozytäre COX-1 bis zur nächsten Dosis nach 24 Stunden partiell kompetent und kann trotz der ASS-Therapie die TXA₂-Bildung katalysieren und Thrombozyten aktivieren (Hankey und Eikelboom 2006).

Bei Betrachtung der gesteigerten Thrombozytenneubildung als Ursache für die ASS Non-Response beobachteten unter anderem Paikin et al., dass ASS bei Verkürzung des Therapieintervalls mit bis zu viermal täglicher Gabe effektiver auf

die Hemmung der Thromboxansynthese wirkte als eine vergleichbare Dosis ASS mit einmal täglicher Gabe (Paikin et al. 2015).

Weiterhin beschrieben Zimmermann et al., dass die Hemmungskinetik der COX-1 durch ASS im Anschluss an die ACB verlangsamt abläuft, sodass keine ausreichende Hemmung der Thrombozyten durch ASS erfolgt, bevor es in seinen inaktiven Metaboliten Salicylsäure umgewandelt wird. Diese Tatsache könnte ein enzymatisches Korrelat für die ASS Non-Response darstellen (Zimmermann et al. 2003).

Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte keine Bestimmung von Metaboliten der Thromboxansynthese, sodass letztlich keine Aussage zum Ausmaß des Thrombozyten-Turnovers der untersuchten Patientengruppe gemacht werden kann. Die Untersuchungen von Arazi et al. legen aber nahe, dass es sich hierbei um ein übertragbares Phänomen bei Operationen unter Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation handelt (Arazi et al. 2010). Daraus ergibt sich vor allem bei diesen Patienten eine weitere Ursache für das Auftreten einer postoperativen ASS Non-Response (Arazi et al. 2010).

4.1.2.2 Arzneimittelinteraktionen

Neben ASS beeinflussen auch andere nichtsteroidale anti-inflammatorische Arzneimittel (nichtsteroidale Antirheumatika = NSAR) die COX-1. Im Gegensatz zu ASS ist diese Hemmung durch NSAR reversibel, kann aber dennoch mit der Wirkung von ASS interferieren (Catella-Lawson et al. 2001). In der von Catella-Lawson et al. publizierten Studie wurde dargelegt, dass die Einnahme von ASS vor einer einmaligen Dosis Ibuprofen (400 mg) zur Hemmung der TX-Synthese (gemessen als Serum TXB2) führte. Im Gegensatz dazu wurde aber bei Gabe von ASS nach einer einmaligen Dosis Ibuprofen und auch bei mehrfach täglichen Dosen Ibuprofen keine Hemmung der Serum-TXB2-Synthese gemessen. Vergleichbare Untersuchungen mit Rofecoxib, Acetaminophen (Paracetamol) und Diclofenac ergaben, dass die Wirkung von ASS nicht beeinträchtigt wurde (Catella-Lawson et al. 2001). Capone et al. berichten über eine Wechselwirkung von Naproxen mit ASS, welche zur Wirkabschwächung von ASS führte (Capone et al. 2005).

Für das oft im postoperativen Verlauf zur Schmerztherapie eingesetzte Pyrazol-derivat Metamizol ist ebenfalls ein Einfluss auf den thrombozytenaggregationshemmenden Effekt von ASS beschrieben. Die Untersuchungen von Hohlfeld et al. ergaben, dass Metamizol vor allem in Form seines aktiven Metaboliten 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA), die durch ASS ausgelöste Thrombozytenhemmung fast komplett aufheben kann (Hohlfeld et al. 2008). Dabei wirkt Metamizol über die reversible Bindung an die COX-1 und vermindert die plättchenaggregationshemmende Wirkung von ASS um bis zu 50% durch die von MAA ausgelöste Blockade des katalytischen Zentrums (Polzin et al. 2013).

Bis auf wenige Ausnahmen aufgrund von Unverträglichkeiten oder allergischen Reaktionen erhielten die Patienten in der vorliegenden Studie zur Therapie von postoperativ auftretenden Schmerzen eine Basismedikation mit Metamizol. Daher ist ein additiver Effekt der postoperativen Analgetika auf die hohe Inzidenz einer ASS Non-Response in der untersuchten Patientengruppe nicht auszuschließen.

4.1.2.3 Risikofaktoren und Vorerkrankungen

In aktuellen Studien wird das Thema ASS Non-Response im Zusammenhang mit Vorerkrankungen und Risikofaktoren der KHK kontrovers diskutiert. Aus der von Kaplon-Cieslicka et al. durchgeführten Studie geht hervor, dass jüngere Patienten, die an DM Typ II erkrankt sind, eine höhere Thrombozytenreaktivität unter ASS Therapie zeigten (Kaplon-Cieslicka et al. 2014). Dem entgegen steht das Ergebnis der Studie von Gum et al., die bei der optischen Thrombozytenaggregationsmessung keinen Zusammenhang in Bezug auf ASS Non-Response und DM Typ II vorfinden konnten (Gum et al. 2001). Weitere Studien beschreiben, dass Diabetiker einem höheren oxidativen Stress ausgesetzt sind und gleichzeitig höhere Werte von C-reaktivem Protein und Interleukin-6 aufweisen. Dies scheint die Effektivität der ASS Therapie zu mindern (Csiszar et al. 2002; Geisler et al. 2010). Larsen et al. fanden heraus, dass Patienten mit einer diagnostizierten stabilen KHK mit chronisch erhöhten Entzündungsparametern (z.B. CRP) eine erhöhte Thrombozytenreaktivität unter ASS Therapie zeigten (Larsen et al. 2013). Auch ein hoher BMI als Risikofaktor der KHK kann zu einem weniger

ausgeprägten therapeutischen Effekt von ASS führen (Kaplon-Cieslicka et al. 2014; Larsen et al. 2015).

Die Ergebnisse der Untersuchungen an rauchenden Patientenkollektiven sind ebenfalls nicht eindeutig (Al-Azzam et al. 2012; Reny et al. 2012).

In der vorliegenden Studie konnten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die oben genannten Risikofaktoren (DM, BMI und Nikotinabusus) identifiziert werden. Grotemeyer et al. stellten heraus, dass Patienten mit einer ausreichenden Thrombozytenaggregationshemmung nach Einnahme von ASS generell ein niedrigeres Risiko für vaskuläre Ereignisse zeigen. Dennoch kann die additive Wirkung von vielen vaskulären Risikofaktoren sogar bei Patienten mit ASS Response einen möglichen Prädiktor für das Auftreten von weiteren Komplikationen darstellen (Grotemeyer et al. 1993). Generell sollte die klinische Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren vor allem in Bezug auf additive Effekte in weiteren Studien noch genauer evaluiert werden.

4.1.2.4 Weitere mögliche Ursachen einer ASS Non-Response

Genetische Veränderungen

Laut der Framingham-Studie sind bis zu 30% der verschiedenen im Labor gemessenen Reaktionen auf thrombozytenaggregationshemmende Medikamente durch genetische Variabilität bedingt (O'Donnell et al. 2001). Mögliche Ursachen stellen genetische Variationen der COX-1, COX-2 oder der TXA₂-Synthase dar, deren Effekte aber noch nicht endgültig geklärt sind (Hankey und Eikelboom 2006; Ulehlova et al. 2014). Durch Mutationen wird z.B. die thrombozytäre Sensitivität gegenüber ASS durch die Änderung der Bindestelle der COX-1 verändert. Weitere Polymorphismen in den Genen für GPIa/IIa, GPIIb/IIIa oder Veränderungen im thrombozytären ADP-Rezeptor können Auslöser für eine ASS Non-Response sein und die antithrombotische Wirkung von ASS beeinflussen (Hankey und Eikelboom 2006; Cambria-Kiely und Gandhi 2002). Im Rahmen unserer Studie fand keine Untersuchung der Patienten auf mögliche genetische Variationen statt, sodass keine Aussage über mögliche Einflüsse genetischer Varianten auf die ASS Non-Response gemacht werden kann.

Compliance

Fehlende Compliance der Patienten kann ebenso die Ursache für eine ASS Non-Response sein (Floyd und Ferro 2014). Schwartz et al. verglichen in einer Studie die relativen Häufigkeiten der ASS Non-Response in Bezug auf Patienten mit guter oder schlechter Compliance. Dabei überprüften sie den Netto-ASS-Effekt mit Hilfe der LTA. 191 Patienten der Studie hatten im Vorfeld einen Myokardinfarkt erlitten. Als Patienten mit ASS Non-Response wurden 35% der Post-Myokardinfarkt Patienten klassifiziert. 9% dieser Patienten zeigten eine ASS Non-Response aufgrund einer schlechten Compliance (Schwartz et al. 2008). Die Non-Compliance ist verschiedenen Ursachen zuzuschreiben, zum Teil der mangelnden Einsicht und dem unzureichenden Verständnis der Patienten bezüglich der Notwendigkeit und Effektivität der Behandlung mit ASS und der großen Anzahl weiterer Medikamente (Schwartz et al. 2008; Rottlaender et al. 2007). Des Weiteren sind die Patienten kritisch gegenüber medikamentenassoziierten Nebenwirkungen und Wechselwirkungen (Mani und Lindhoff-Last 2009). Zur Überprüfung der Compliance und präoperativen ASS Wirkung kann sowohl im Urin als auch im Plasma die Konzentration von TXB₂, dem inaktiven Metaboliten von TXA₂ (= COX-1 Produkt), bestimmt werden. Bei einer optimalen Compliance wird dessen Bildung komplett supprimiert (Cattaneo 2007). In unserer Studie überprüften wir die tägliche ASS Einnahme anhand der auf den Stationen geführten Patientenkurven und befragten die Patienten diesbezüglich bei den Blutentnahmen. Wir konnten in unserem stationär behandelten Patientenkollektiv keine Probleme bezüglich der postoperativen Compliance feststellen. Auf eine labor-technische Bestimmung, wie oben beschrieben, wurde verzichtet.

4.1.3 Mögliche Ursachen der hohen TRAPtest-Ergebnisse

Zusätzlich zur Bestimmung der Rate der ASS Non-Response mit Hilfe des ASPI-tests erfolgte die Messung des TRAPtests. Bei dieser Messung wird die Thrombozytenaggregation durch das synthetische Peptid TRAP-6 ausgelöst. Der Test gibt Aufschluss über die Thrombinrezeptor-vermittelte Thrombozytenaggregation, die durch die COX-1 Hemmung nicht wesentlich beeinflusst wird und damit nur gering sensitiv auf die Wirkung von ASS ist (Jámbor et al. 2009; Velik-Salchner et al. 2008).

Generell können große operative Eingriffe eine Akute-Phase-Reaktion auslösen, welche zu einem postoperativ auftretenden hyperkoagulativen Zustand führen kann (Lison et al. 2011). Dieser Zustand wird unter anderem durch die Freisetzung von Tissue-Faktor aus den intraoperativ verletzten Gefäßen ausgelöst (Bergqvist 2003). Hinzu kommt der Einfluss des intraoperativ verlangsamten Blutflusses und die postoperative Aktivierung der Entzündungskaskade (Bergqvist 2003; Gasparovic et al. 2014). Durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 und anderen Zytokinen kommt es zur Thrombozytenabspaltung aus Megakaryozyten, was zu einer reaktiven Thrombozytose führt (Zimmermann et al. 2003; Kaser et al. 2001). Im Rahmen von großen operativen Eingriffen treten zusätzlich erhöhte Spiegel an Fibrinogen auf (Lison et al. 2011). Vor allem in der frühen postoperativen Phase nach ACB kann dieser hyperkoagulative Zustand die Bypässe sehr vulnerabel machen (Gasparovic et al. 2014). Teil der postoperativen Hyperkoagulabilität ist auch eine gesteigerte Reagibilität der Thrombozyten (Bergqvist 2003). In der vorliegenden Studie zeigte sich der TRAPtest als unabhängiger Prädiktor für eine ASS Non-Response. Im Vergleich zu Patienten mit einer ASS Response war die AUC (AU*min) im TRAPtest bei Patienten mit einer ASS Non-Response signifikant erhöht. Da der TRAPtest die maximal durch Thrombin auszulösende Thrombozytenaggregation darstellt und vor allem im postoperativen Verlauf viele junge Thrombozyten gebildet werden, können diese möglicherweise zu höheren TRAPtest-Werten führen (Jámbor et al. 2009; Zimmermann et al. 2007). Lison et al. beobachteten in ihrer Studie im postoperativen Verlauf großer Operationen ab dem 2. postoperativen Tag ansteigende TRAPtest-Werte, welche zwar nicht signifikant waren, aber insgesamt eine ansteigende Tendenz aufwiesen (Lison et al. 2011). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten daraufhin deuten, dass der TRAPtest unter Umständen auf einen erhöhten Thrombozyten-Turnover reagiert. Sollte sich in zukünftigen Untersuchungen hier eine Korrelation mit laborchemischen Markern herstellen lassen, ergäbe sich eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung eines erhöhten Thrombozyten-Turnovers.

4.2 Diskussion der Follow-Up-Ergebnisse

4.2.1 Diskussion des Verlaufs und der Dauer der ASS Non-Response

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden nach einem Follow-Up-Zeitraum von 12 Monaten alle Patienten bezüglich des Auftretens sekundärer Endpunkte innerhalb dieser Zeitspanne kontaktiert. Die Umfrage ergab keinen signifikanten Unterschied von kardiovaskulären oder vasookklusiven Ereignissen im Gruppenvergleich von ASS Response und ASS Non-Response.

Einige Studien haben gezeigt, dass es in der postoperativen Phase möglicherweise passager zu einem gehäuften Auftreten einer ASS Non-Response kommt (Golanski et al. 2005; Kempfert et al. 2009). Golanski et al. untersuchten 24 Patienten im Anschluss an eine ACB mit Hilfe eines aggregometrischen Thrombozytenfunktionstests am 10. postoperativen Tag und einen Monat nach OP. Während am 10. postoperativen Tag nur 3 der 24 Patienten entsprechend vorher definierter Kriterien als „gute ASS Responder“ eingestuft wurden, waren es einen Monat postoperativ 18 von 24 Patienten (Golanski et al. 2005).

Ähnliche Ergebnisse fanden Kempfert et al., welche in ihrer Studie an den Tagen 1, 3, 5 und 9 nach der ACB die ASS Non-Response mit einer turbidimetrischen Messung von thrombozytenreichem Plasma ermittelten. Ein Jahr nach der OP bestimmten sie bei postoperativ als Non-Responder eingestuftem Patienten erneut die durch AA ausgelöste Thrombozytenaggregation. Diese ergab, dass bei keinem der re-evaluierten Patienten eine verifizierbare ASS Non-Response vorlag (Kempfert et al. 2009).

Aufgrund der unterschiedlichen Messmethoden und Definitionen der ASS Non-Response sind die Ergebnisse der genannten Untersuchungen nur bedingt übertragbar. Da im Rahmen unserer Follow-Up-Untersuchung keine erneute aggregometrische Messung erfolgte, kann anhand der vorliegenden Daten keine Aussage über die Dauer der ASS Non-Response im untersuchten Patientenkollektiv getroffen werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass es sich bei der hohen Inzidenz der postoperativen ASS Non-Response um ein generell auftretendes passageres Phänomen handeln könnte.

4.2.2 Diskussion der Eventrate

Das Ausmaß der aufgrund einer ASS Non-Response folgenden Ereignisse ist noch nicht endgültig geklärt. Grottemeyer et al. stellten heraus, dass das Outcome für Patienten mit einer ASS Non-Response schlechter ist als für Patienten mit einer suffizienten Thrombozytenaggregationshemmung unter ASS (Grottemeyer et al. 1993). Kempfert et al. berichteten in ihrer Studie nach einem einjährigen Follow-Up-Zeitraum über 3 Todesfälle bei Patienten mit einer ASS Non-Response und keinen bei Patienten mit einer ASS Response. Allerdings erreichte das Auftreten der Ereignisse keine Signifikanz (Kempfert et al. 2009). Im Rahmen unserer Follow-Up-Umfrage konnte innerhalb eines Jahres keine signifikante Häufung bestimmter Events wie Apoplex oder Myokardinfarkt bei Patienten mit einer ASS Non-Response beobachtet werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Pamukcu et al., die aber nur die kardiale Komplikationsrate (MACE) bei mit ASS therapierten KHK Patienten nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 20 Monaten bestimmten. Hier konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Ereignisrate von ASS Response und Non-Response Patienten identifiziert werden (Pamukcu et al. 2007).

In der genaueren Betrachtung der 14 Patienten der vorliegenden Studie, die ein kardiovaskuläres Ereignis im Follow-Up-Zeitraum erlitten haben, zeigte sich in Bezug auf die Ergebnisse des ASPItests und TRAPtests kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „kardiovaskuläres Ereignis“ oder „kein kardiovaskuläres Ereignis“. Die ermittelte Spezifität und Sensitivität zur Vorhersage eines pathologischen Ereignisses ist aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektives mit niedrigen Vorhersagewerten in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Ebenso der Vergleich der Rate für ASS Non-Response beim gewählten Cut-off von < 40 U vs. < 30 U präsentiert die gleiche Sensitivität bei nur geringgradig höherer Spezifität bei Verwendung von < 40 U. Der an Tag drei ermittelte optimale Cut-off-Wert von 113 U im ASPItest entspricht dem Normbereich und ist klinisch nicht verwertbar.

Die Aussagekraft ist auch in anderen vergleichbaren Studien aufgrund der geringen Ereignisrate nicht gegeben (Kempfert et al. 2009).

Generelles Ziel sollte neben möglichst hoher Spezifität, vor allem eine hohe Sensitivität sein, um möglichst alle Patienten zu identifizieren die ein erhöhtes Risiko

aufweisen ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Diesen Anforderungen scheint der Nachweis einer ASS Non-Response durch die MEA im direkten postoperativen Umfeld nicht gerecht zu werden. Inwieweit dies zu anderen Messzeitpunkten oder mithilfe anderer Verfahren gegeben sein könnte, kann aus den vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

4.2.3 Diskussion der postoperativen Thrombozytenaggregationshemmung

Auch wenn die postoperative ASS Non-Response möglicherweise nur ein passageres Phänomen darstellt, wird in der Literatur die Fortführung bzw. Anpassung der postoperativen Thrombozytenaggregationshemmung vielfach diskutiert (Gasparovic et al. 2014).

Von einigen Autoren wurde beschrieben, dass die ASS Non-Response durch höhere ASS-Dosen günstig beeinflusst wurde (Hovens et al. 2007; Golanski et al. 2005). In dem von Hovens et al. veröffentlichten systematischen Review wurde festgestellt, dass die Prävalenz der ASS Non-Response bei Patienten, die ≥ 300 mg ASS pro Tag einnahmen, signifikant erniedrigt war im Vergleich zu Patienten, die ≤ 100 mg/d einnahmen (Hovens et al. 2007). Dieses Ergebnis kann allerdings nur begrenzt auf unsere Daten übertragen werden, da bei dem Review als Einschlusskriterium nur die Therapie mit ASS zur Sekundärprävention galt und keine Patienten unmittelbar postoperativ nach ACB untersucht wurden.

Bei postoperativen Patienten fanden Golanski et al. eine niedrigere Prävalenz der ASS Non-Response am 10. Tag nach ACB unter Therapie mit 325 mg im Vergleich zu einer Dosis von 150 mg (Golanski et al. 2005).

Der Möglichkeit der Dosiserhöhung steht die Zunahme von unerwünschten Nebenwirkungen, beispielsweise gastrointestinalen Beschwerden und der Zunahme des Blutungsrisikos, entgegen (Zimmermann et al. 2008a; Wang et al. 2006).

Da ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe der Dosis und dem Auftreten von Non-Response bisher nicht nachgewiesen werden konnte, erfolgte in unserer Studie standardmäßig eine Behandlung entsprechend der aktuellen Leitlinie mit 100 mg/d ASS (Vandvik et al. 2012). Eine Dosisanpassung auf Basis der Ergebnisse der MEA erfolgte in dieser Studie nicht.

Gasparovic et al. verglichen die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel mit einer ASS-Monotherapie bei ASS Non-Response Patienten. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgte in Bezug auf MACCE innerhalb von 6 Monaten nach ACB. Die duale Plättchenhemmung konnte keine Reduktion der Inzidenz von MACCE erreichen (Gasparovic et al. 2014). Zur gleichen Erkenntnis kamen auch Sanon et al. in einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit 4297 Patienten nach ACB (Sanon et al. 2009).

Ein Problem der aktuellen Studiendatenlage ist, dass keine Aussage bezüglich der aggregometrischen Veränderung bei dualer Thrombozytenaggregationshemmung im Vergleich zur Monotherapie getroffen werden kann. Bei der oben genannten Studie kam es zwar zur Veränderung der postoperativen Thrombozytenaggregationshemmung, allerdings erfolgte nach Veränderung der Therapie keine laborchemische Effektkontrolle (Gasparovic et al. 2014).

Abschließend stellt sich unter Betrachtung unserer Studienergebnisse im Zusammenhang mit dem aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstand die Frage, ob eine angepasste Thrombozytenaggregationshemmung mit zusätzlicher Gabe von anderen Thrombozytenaggregationshemmern oder einer Dosisadaptation im postoperativen Verlauf sinnvoll ist.

Auf der einen Seite führt die thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit ASS oder anderen Thrombozytenfunktionshemmern zur signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen (Antithrombotic Trialists' Collaboration 1994).

Demgegenüber stehen die oben genannten Erkenntnisse, dass ASS bei einem großen Teil der Patienten im postoperativen Verlauf eine geringere bzw. keine adäquate Thrombozytenaggregationshemmung erreicht und dies in Bezug auf MACCE kein unterschiedliches Outcome für die Patienten zur Folge zu haben scheint. Bollinger et al. untermauern diese Aussage mit den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten prospektiven Kohortenstudie. Sie fanden, bezogen auf das Outcome (kardiale oder thrombembolische Ereignisse oder kardiovaskulären Tod), keinen Unterschied zwischen Patienten mit einer ASS Response und einer ASS Non-Response (Bollinger et al. 2016).

Um einen möglichen Vorteil durch eine Behandlung der postoperativen ASS Non-Response abschließend zu evaluieren, wäre eine Dosisadaptationsstudie erforderlich. Hierbei sollte in jedem Fall die Titration und Effektkontrolle einer möglichen Therapieintervention durch aggregometrische Monitoringverfahren erfolgen.

4.3 Diskussion der Studienlimitationen und -vorteile

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Prävalenz der ASS Non-Response bei kardiochirurgischen Patienten in der postoperativen Phase mit Hilfe der MEA zu ermitteln. Eine Aussage darüber hinaus, im Hinblick auf die möglicherweise passagere Natur der beobachteten ASS Non-Response, kann aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums nicht getroffen werden.

Die postoperative analgetische Medikation wurde im Rahmen dieser Studie nicht erfasst. Daher kann aus den vorliegenden Daten keine Aussage dazu getroffen werden, inwieweit diese Medikation möglicherweise zu einer Erhöhung der ermittelten Prävalenz beigetragen haben könnte.

Die Fallzahlplanung der Studie war auf die Bestimmung der Prävalenz der ASS Non-Response und die Identifikation möglicher Risikofaktoren ausgelegt. Die Rate an sekundären Endpunkten in der Follow-Up-Untersuchung war verhältnismäßig gering. Somit ist die Aussagekraft für die statistische Aufarbeitung nach einzelnen Ereignissen (Apoplex, Myokardinfarkt, PCI, etc.) begrenzt.

Die Identifizierung von Patienten, die unzureichend auf die Behandlung mit plättchenfunktionshemmenden Substanzen ansprechen, ist eine Herausforderung im klinischen Alltag. Eine wichtige Frage ist, ob es einen Zusammenhang zwischen der laborchemisch festgestellten ASS Non-Response und dem Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse gibt und ob ASS Non-Response ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt, wie das beispielsweise für eine Hypertonie oder Hypercholesterinämie zutreffend ist (Yusuf et al. 2004).

Zum Nachweis der Thrombozytenfunktionshemmung werden im klinischen Alltag neben der MEA andere Methoden wie der PFA-100® und das VerifyNow®-Verfahren verwendet. Allerdings werden alle diese Methoden im Hinblick auf den

Nachweis einer ASS Non-Response im postoperativen Umfeld durch unterschiedlichste Faktoren beeinflusst. Dies sollte bei der Auswahl des geeigneten Verfahrens stärker berücksichtigt werden. Gleichzeitig sollten in zukünftigen Studien potentielle Einflussfaktoren, wie z.B. ein erhöhter Thrombozyten-Turnover oder die analgetische Begleitmedikation, konsequent dokumentiert werden, um die Aussagekraft dieser diagnostischen Methoden in der direkten postoperativen Phase oder in speziellen Patientenkollektiven besser beurteilen zu können.

Aus heutiger Sicht kann mit den zur Verfügung stehenden Daten keine klinische Konsequenz der laborchemisch festgestellten ASS Non-Response durch die MEA und andere Verfahren abgeleitet werden, sodass ein routinemäßiger Einsatz bei dieser Fragestellung außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden sollte. Zusätzlich fehlen belastbare Daten, die belegen, dass bei laborchemisch festgestellter ASS Non-Response eine Optimierung der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie zu weniger kardiovaskulären Ereignissen bei vertretbaren Nebenwirkungen führt (Gasparovic et al. 2014).

In einigen Studien (z.B. Golanski 2005) wurden kombinierte Parameter, die aus verschiedenen Testverfahren erhalten wurden, zur Klassifikation einer ASS Non-Response verwendet. Das ist sicher ein Ansatz, der im Rahmen von klinischen Studien weiter verfolgt werden kann, um das geeignetste Verfahren oder Kombinationen und Durchführungsbestimmungen festzulegen. In der klinischen Routine ist aktuell ein solcher Einsatz nicht sinnvoll.

Trotzdem haben bettseitige Tests auch heute in der Klinik ihre Berechtigung. Eine klinisch relevante Fragestellung, die mit Hilfe der bettseitigen Tests beantwortet werden kann und auch Eingang in die Leitlinien gefunden hat, ist die perioperative Beurteilung des Blutungsrisikos, um Patienten zu identifizieren, die keine ausreichende Plättchenaktivität nach Einnahme entsprechender Medikamente haben (Ferraris et al. 2012). : Ebenso haben bettseitige Tests Eingang in die Algorithmen zur Diagnostik und Therapie akuter Blutungen in der Herzchirurgie gefunden (Görlinger et al. 2013).

Die vorliegende Studie hat mit Hilfe der MEA neue Erkenntnisse zur Prävalenz der ASS Non-Response nach ACB erbracht. Vor allem die Identifikation des TRAP-Werts als unabhängiger Risikofaktor für eine ASS Non-Response in der

frühen postoperativen Phase stellt möglicherweise einen interessanten Ausgangspunkt für weitere Studien zum besseren Verständnis der postoperativ vorliegenden Hyperkoagulabilität und erhöhten Thrombozytenreagibilität dar.

5 Zusammenfassung

Die KHK ist eine häufige Erkrankung, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Die atherosklerotischen Veränderungen an den Koronararterien können lange Zeit asymptomatisch bleiben und im Verlauf bis hin zum akuten Myokardinfarkt führen. Zur Behandlung der KHK kommen medikamentöse und revaskularisierende Therapieverfahren in Frage. Die medikamentöse Behandlung mit ASS stellt eine wesentliche Behandlungsgrundlage dar, welche aber nicht bei allen Patienten eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht. Dabei wird das Auftreten von ischämischen oder thrombembolischen Ereignissen unter Therapie mit ASS als klinische Non-Response und die Bildung von TX unter ASS Therapie als laborchemische Non-Response bezeichnet.

Ziel der Studie war es, die Prävalenz der ASS Non-Response mit Hilfe der MEA zu bestimmen. Außerdem sollten Aspekte zur Frage nach möglichen Zusammenhängen einer mit der MEA diagnostizierten laborchemischen ASS Non-Response und der klinischen Relevanz erörtert werden.

Einwilligungsfähige, volljährige Patienten, die sich einer operativen Myokardrevaskularisation unterzogen haben und postoperativ täglich 100 mg ASS zur Thrombozytenaggregation erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Thrombozytenfunktionsdiagnostik erfolgte am dritten und fünften postoperativen Tag mit dem Messgerät Multiplate® nach dem Prinzip der Impedanzaggregometrie. Nach Ende der einjährigen Follow-Up-Periode erfolgte ein telefonisches Interview zum Auftreten von kardiovaskulären oder vasookklusiven Ereignissen.

In der Auswertung der 200 eingeschlossenen Patienten zeigte sich am dritten postoperativen Tag bei 125 Patienten (62,5%) keine ausreichende Hemmung der Thrombozytenaggregation durch ASS. Am fünften Tag stieg die Prävalenz der Non-Response bis auf 76,5% (n=153). Am dritten Tag lieferte das Ergebnis des TRAPtests, welcher die maximal durch Thrombin ausgelöste Thrombozytenaggregation darstellt, einen signifikanten Unterschied in den Gruppen der ASS Response und Non-Response. Die statistischen Analysen ergaben keinen soziodemographischen (z.B. Geschlecht, Alter, Diabetes, Nikotinabusus) oder klinischen (z.B. Hämoglobin oder Thrombozytenwerte) Faktor, der sich im Vergleich

zwischen ASS Response und Non-Response signifikant unterschied. In der multiplen logistischen Regressionsanalyse wurde der TRAPtest an Tag 3 als unabhängiger Risikofaktor für eine ASS Non-Response identifiziert.

Im Follow-Up-Interview wurden 23 Events berichtet, vier (14,8%) bei Patienten mit Response und 19 (11,1%) bei Patienten, die laborchemisch eine Non-Response zeigten. Davon wurden 14 kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert und weiter ausgewertet. Es ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen ASS Non-Response und kardiovaskulären Ereignissen.

Die Beantwortung der Frage nach möglichen Zusammenhängen der Non-Response mit dem Auftreten von MACCEs sollte weiter im Fokus von Studien mit größeren Patientenzahlen stehen. In dem vorgestellten Projekt sind die Fallzahl und die beobachteten Ereignisse zu gering, um belastbare Aussagen zum Zusammenhang zwischen ASS Non-Response und MACCE zu treffen. Insbesondere die Frage, inwieweit die Behandlung einer ASS Non-Response durch eine Dosisadaptation bzw. Änderung der Pharmakotherapie einen Einfluss auf das Outcome der Patienten haben könnte, kann nur in einem größeren Rahmen beantwortet werden.

6 Anhang

6.1 Ethikvotum der vorliegenden Studie

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Ethikkommission der Med. Fakultät, Von-Siebold-Straße 3, 37075 Göttingen

Frau
Dr. med. Saskia Wand
Klinik für Anästhesiologie
Robert-Koch-Straße 40

Medizinische Fakultät
Ethikkommission
Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Brockmüller
Referentin
Regierungsrätin Doris Wettschereck
0551 / 39-8644 Telefon

Von-Siebold-Straße 3, 37075 Göttingen

Adresse
0551 / 39-6629 Telefon
0551 / 39-9536 Fax
ethik@med.uni-goettingen.de E-Mail
www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

19.06.2013 br - fr - gö Datum

vorab per E-Mail: saskia.wand@med.uni-goettingen.de

Antragsnummer: 19/4/13 (bitte stets angeben)
Studientitel: Häufigkeit und Auswirkungen der ASS-None-Response bei kardiochirurgischen Patienten
Antragsteller: Dr. med. Saskia Wand, Prof. Dr. Dr. med. Martin Bauer, Prof. Dr. med. Anselm Bräuer, Dr. med. Ivo Brandes, Dr. med. Nils Kunze, Klinik für Anästhesiologie, PD Dr. med. Aron Popov, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, UMG

Folgende Unterlagen wurden zur Bewertung nachgereicht:

- Anschreiben mit Stellungnahmen vom 14.06.2013
- Überarbeitetes Kurzprotokoll, Version 2 vom 02.06.2013
- Überarbeitete Patienteninformation

Sehr geehrte Frau Dr. Wand, sehr geehrte Damen und Herren,

nach Ergänzung der o.g. Dokumente und Beantwortung der im vorläufigen Votum aufgeführten Fragen in ihrem Schreiben vom 14.06.2013 bestehen nunmehr keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des oben genannten Forschungsvorhabens.

Bitte beachten Sie noch folgende Hinweise:

1. Bitte ergänzen Sie in den Einschlusskriterien im Kurzprotokoll, dass nur einwilligungsfähige Patienten in die Studie eingeschlossen werden.
2. Bitte korrigieren Sie im Studienprotokoll auf S. 4 letzter Absatz die abgenommene Blutmenge auf 5 ml anstatt wie angegeben 10 ml.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Durchführung Ihres Projektes.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer wissenschaftlichen Studie beim verantwortlichen Studienarzt und aller an der Studie beteiligten Ärzte liegt.

Alle Änderungen im Studienprotokoll müssen der Ethik-Kommission vorgelegt werden und dürfen erst nach der zustimmenden Bewertung umgesetzt werden.

Über alle schwerwiegenden unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss die Ethik-Kommission unterrichtet werden.

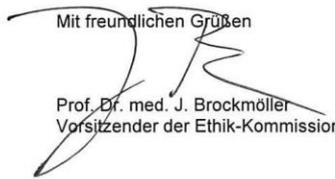
Der Abschluss/Abbruch der Studie ist mitzuteilen und ein Abschlussbericht vorzulegen.

Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Änderung des Studienprotokolls, Meldung von Zwischenfällen, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Abschlussbericht) sind der Ethik-Kommission unverzüglich vorzulegen.

Seite 2 zu Schreiben vom 19.06.2013 zu Studie 19/4/13

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. J. Brockmöller
Vorsitzender der Ethik-Kommission

6.2 Datenblatt der vorliegenden Studie

Studiennummer		OP-Datum		
Alter	Größe	Gewicht	Geschlecht	
Fallnummer				
euroSCORE				Telefonnummer
LDL-Cholesterin				
Nikotin ja/nein/Ex?				
Wenn Ex, bis wann?				
Packyears?				Art des Eingriffs
Diabetes Typ I j/n?				
NIDDM II j/n?				
IDDM II j/n?				
	Prä OP	Post OP		Dauer CPB
Dosis ASS				Dauer AKZ
Präop Pause? (d)				
Dosis Clopidogrel				
Präop Pause? (d)				
	Tag 3	Tag 5		
AUC ASPItest				Termin für Follow Up
AUC TRAPtest				
Thrombozytenzahl/ μ l				
Hämoglobin (g/dl)				
Follow Up Interview				
Krankenhausaufnahme j/n?				wenn ja, wo, wann und weshalb?
Herzinfarkt j/n?				
Schlaganfall j/n?				
kard. Dekompensation?				
PCI/Stentimplantation?				
	Verstorben j/n?			
	Versterbedatum			
	Kardiale Ursache j/n?			

6.3 Tabellen zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik

Tabelle 10: Thrombozytenfunktionsdiagnostik bei ACB Patienten

Studie	Patienten- population	Thrombozytendi- agnostik	Prävalenz der ASS Non-Response po	Turnaround -Zeit	Cut-off-Werte für ASS Non-Response	Outcome
(Golanski et al. 2005)	ACB (n=24)	PFA-100™ (Dade) WBA (Chrono-Log)	Tag 10: 16,5%; 1 Monat: 0%	WBA: 16 min	PFA: Verschlusszeit < 150 sec WBA: >0 Ohm für AA, >14 Ohm für Kollagen (alle 3 Parameter müssen erfüllt sein)	nicht erhoben
(Poston et al. 2006)	ACB (OP-CAB) (n=225)	TEG (Haemoscope Corp.) WBA (Chrono-Log) Dehydro-TXB2	Tag 1: 10%; Tag 3: 30%; Tag 30: 2%	WBA: 6 min	TEG: AA induz. Plättchenaktivierung >50% im Vergl. zum Normwert WBA: 1 SD über dem Normwert TX: Anstieg Serumspiegel >25% im Vergleich zu Baseline (2 von 3 Tests positiv)	ASS Non-Response assoziiert mit Transplantthrombosen (p<0,04) im direkten postoperativen Verlauf
(Zimmermann et al. 2008b)	ACB (n=25)	PFA-100® (Dade) Thromboxan-Bildung (Radioimmunoassay)	PFA: Tag 5: 100%; Tag 10: 75%; 6 Monate: 33% TX: Tag 5: 93%; Tag 10: 86%; 6 Monate: 0%	nicht berichtet	PFA: Verschlusszeit < 171 sec TX: < 90% Hemmung der Thromboxan-Bildung	nicht erhoben
(Kempfert et al. 2009)	ACB (n=59)	Aggregometer (PAP-4 moelab™)	Tag 5: 49,2%	mind. 20 min	Thrombozytenaggregation > 30%	Follow-Up 12 Monate: 3 MACCE (ASS Non-Response), keine MACCE (ASS Response), (p=0,345)
(Gluckman et al. 2011)	ACB (n=229)	WBA (Chrono-Log) VeriflyNow® Aspirin (Accumetrics Inc.) PFA-100® (Siemens)	WBA: Tag 3: 5% 6 Monate: 0,9% Verifly: Tag 3: 16% 6 Monate: 10% PFA: Tag 3: 64% 6 Monate: 12%	< 7 min < 10 min 5 – 8 min	WBA: > 1 Ohm Verifly: Aspirin Reaction Units (ARU) ≥550 PFA: Verschlusszeit ≤193 s	keine Korrelation zwischen ASS Non-Response und Transplantatverschluss
(Mannacio et al. 2012)	ACB (OP-CAB) (n=300)	VeriflyNow Aspirin (Accumetrics Inc.)	Tag 5: 32,6%	< 10 min	Aspirin Reaction Units (ARU) >550	ASS Non-Response unter Aspirin und Clopidogrel ist ein Prädiktor für Transplantatverschluss (p<0,001)
(Petricevic et al. 2013)	ACB (n=99)	MEA (Dynabyte)	Tag 4: 46,5%	9 min	AUC ≥ 30 U	nicht erhoben
(Gasparovic et al. 2014)	ACB (n=439)	MEA (Dynabyte)	Tag 4: 51%	9 min	AUC ≥ 30 U	224 ASS Non-Response Patienten entweder ASS Monotherapie (n=107) oder ASS plus Clopidogrel (n= 112) Follow-Up 6 Monate: 10% MACCE vs. 6% bei dualer Therapie (p=0,33)

AA, Atrichidonsäure; ACB, aortokoronare Bypassoperation; AUC, Area under the curve; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular events; OPCAB, off-pump coronary artery bypass; PFA, platelet function analyzer; po, postoperative; SD, standard deviation; TEG, Thrombelastographie; TXB2, Thromboxan B2; WBA, whole blood aggregometry

Tabelle 11: Studien zur Prävalenz der ASS Non-Response mittels MEA

Studie	Patientenpopulation	Prävalenz der ASS Non-Response	Cut-off-Werte der ASS Non-Response	Outcome
(Pape et al. 2007)	stabile KHK (n=76)	4%	AUC \geq 30 U	nicht erhoben
(Grove et al. 2010)	stabile KHK (n=43)	0%	AUC \geq 30 U	nicht erhoben
(Ulehlova et al. 2011)	stabile KHK (n= 101)	21,21%	AUC \geq 20 U	nicht erhoben
(Al-Azzam et al. 2012)	ASS-Einnahme zur Thrombozytenaggregationshemmung (n= 418)	18,7%	AUC \geq 40 U	nicht erhoben
(Ibrahim et al. 2013)	stabile KHK (ein/ mehrere Ereignisse) (n= 74)	16%	AUC \geq 30 U	Retrospektiv Sensitivität: 0,045; Spezifität: 0,788 zur Vorhersage eines erneuten Koronaren Ereignisses
(Ulehlova et al. 2014)	Akuter Myokardinfarkt (n=124)	14,51%	AUC \geq 22 U	nicht erhoben
(Labuz-Roszak et al. 2015)	Apoplex (akuter/ chronische Phase) (n=198)	9,1%	AUC \geq 30 U	nicht erhoben

KHK, Koronare Herzkrankheit; AUC, Area under the curve

7 Literaturverzeichnis

Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Khabour O, Alowidi A, Tawalbeh D (2012): The prevalence and factors associated with aspirin resistance in patients premedicated with aspirin. *Acta Cardiol* 67, 445–448

Antithrombotic Trialists' Collaboration (1994): 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. *BMJ* 308, 81–106

Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002): Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324, 71–86

Arazi HC, Doiny DG, Torcivia RS, Grancelli H, Waldman SV, Nojek C, Fornari MC, Badimon JJ (2010): Impaired anti-platelet effect of aspirin, inflammation and platelet turnover in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10, 863–867

Bednar F, Osmančik P, Hlavicka J, Jedlickova V, Paluch Z, Vanek T (2009): Aspirin is insufficient in inhibition of platelet aggregation and thromboxane formation early after coronary artery bypass surgery. *J Thromb Thrombolysis* 27, 394–399

Bergqvist D (2003): Assessment of the risk and the prophylaxis of venous thromboembolism in surgical patients. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33, 358–361

Bhatt DL, Topol EJ (2003): Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2, 15–28

Bolliger D, Filipovic M, Matt P, Tanaka KA, Gregor M, Zenklusen U, Seeberger MD, Lurati Buse G (2016): Reduced aspirin responsiveness as assessed by impedance aggregometry is not associated with adverse outcome after cardiac surgery in a small low-risk cohort. *Platelets* 27, 254–261

Bozic-Mijovski M, Rakusa M, Stegnar M (2008): Variation in platelet function testing has a major influence on detection of aspirin resistance in healthy subjects. *Pathophysiol Haemost Thromb* 36, 84–90

- Bundesärztekammer (2013): Deutsche Fassung der Deklaration von Helsinki: Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung (Stand: 2013)
- Burch JW, Stanford N, Majerus PW (1978): Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 61, 314–319
- Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ (2002): Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis* 14, 51–58
- Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P (2005): Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 45, 1295–1301
- Cardinal DC, Flower RJ (1980): The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods* 3, 135–158
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA (2001): Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 345, 1809–1817
- Cattaneo M (2007): Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 5 Suppl 1, 230–237
- Chakroun T, Gerotziapas G, Robert F, Lecrubier C, Samama MM, Hatmi M, Elalamy I (2004): In vitro aspirin resistance detected by PFA-100 closure time: pivotal role of plasma von Willebrand factor. *British journal of haematology* 124, 80–85
- Csiszar A, Stef G, Pacher P, Ungvari Z (2002): Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66, 557–558
- Deckmyn H (1991): Signal transduction in blood platelets. *Verh K Acad Geneesk Belg* 53, 589–604
- Eikelboom JW (2002): Aspirin-Resistant Thromboxane Biosynthesis and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death in Patients at High Risk for Cardiovascular Events. *Circulation* 105, 1650–1655

Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Bridges CR, Despotis GJ, Jointer K et al. (2012): 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 94, 1761–1781

Floyd CN, Ferro A (2014): Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacol Ther* 141, 69–78

Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS, FitzGerald GA (1991): Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB J* 5, 2304–2312

Gasparovic H, Petricevic M, Kopjar T, Djuric Z, Svetina L, Biocina B (2014): Impact of dual antiplatelet therapy on outcomes among aspirin-resistant patients following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 113, 1660–1667

Gasparyan AY, Watson T, Lip GYH (2008): The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 51, 1829–1843

Geisler T, Mueller K, Aichele S, Bigalke B, Stellos K, Htun P, Ninci E, Fateh-Moghadam S, May AE, Gawaz M (2010): Impact of inflammatory state and metabolic control on responsiveness to dual antiplatelet therapy in type 2 diabetics after PCI: prognostic relevance of residual platelet aggregability in diabetics undergoing coronary interventions. *Clin Res Cardiol* 99, 743–752

Gluckman TJ, McLean RC, Schulman SP, Kickler TS, Shapiro EP, Conte JV, McNicholas KW, Segal JB, Rade JJ (2011): Effects of aspirin responsiveness and platelet reactivity on early vein graft thrombosis after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 57, 1069–1077

Goerlinger K, Jambor C, Hanke AA, Dirkmann D, Adamzik M, Hartmann M, Rahe-Meyer N (2007): Perioperative Coagulation Management and Control of Platelet Transfusion by Point-of-Care Platelet Function Analysis. *Transfus Med Hemother* 34, 396–411

Golanski J, Chlopicki S, Golanski R, Gresner P, Iwaszkiewicz A, Watala C (2005): Resistance to aspirin in patients after coronary artery bypass grafting is transient: impact on the monitoring of aspirin antiplatelet therapy. *Ther Drug Monit* 27, 484–490

- Görlinger K, Jambor C, Dirkmann D, Dusse F, Hanke A, Adamzik M, Hartmann M, Philipp S, Weber A, Rahe-Meyer N (2008): Messung der Thrombozytenfunktion mit Point-of-Care-Methoden. *Herz* 33, 297–305
- Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA (2013): Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 27, S20-34
- Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 650–655
- Grotemeyer K, Scharafinski H, Husstedt I (1993): Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 71, 397–403
- Grove EL, Hvas A, Johnsen HL, Hedegaard SS, Pedersen SB, Mortensen J, Kristensen SD (2010): A comparison of platelet function tests and thromboxane metabolites to evaluate aspirin response in healthy individuals and patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 103, 1245–1253
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ (2001): Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 88, 230–235
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ (2003): A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 41, 961–965
- Hanke AA, Roberg K, Monaca E, Sellmann T, Weber CF, Rahe-Meyer N, Görlinger K (2010): Impact of platelet count on results obtained from multiple electrode platelet aggregometry (Multiplate). *Eur J Med Res* 15, 214–219
- Hankey GJ, Eikelboom JW (2006): Aspirin resistance. *Lancet* 367, 606–617
- Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, Joseph J, McDonald SJ, Liesner R, Savidge GF, Pasi J, Machin SJ (1999): Performance of the platelet function analyser PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 10, 25–31

Hohlfeld T, Zimmermann N, Weber A, Jessen G, Weber H, Schror K, Holtje H, Ebel R (2008): Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost* 6, 166–173

Hovens MMC, Snoep JD, Eikenboom JCJ, van der Bom, Johanna G, Mertens BJA, Huisman MV (2007): Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 153, 175–181

Ibrahim O, Maskon O, Darinah N, Raymond AA, Rahman MM (2013): Aspirin resistance in patients with acute coronary events: Risk factors and prevalence as determined by whole blood multiple electrode aggregometry. *Pak J Med Sci* 29

Jámbor C, Weber CF, Gerhardt K, Dietrich W, Spannagl M, Heindl B, Zwissler B (2009): Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg* 109, 25–31

Kaplon-Cieslicka A, Postula M, Rosiak M, Peller M, Kondracka A, Serafin A, Trzepla E, Opolski G, Filipiak KJ (2014): Younger age, higher body mass index and lower adiponectin concentration predict higher serum thromboxane B2 level in aspirin-treated patients with type 2 diabetes: an observational study. *Cardiovas Diabetol* 13, 112

Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O et al. (2001): Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 98, 2720–2725

Kempfert J, Anger K, Rastan A, Krabbes S, Lehmann S, Garbade J, Sauer M, Walther T, Dhein S, Mohr FW (2009): Postoperative development of aspirin resistance following coronary artery bypass. *Eur J Clin Invest* 39, 769–774

Łabuz-Roszak B, Pierzchała K, Niewiadomska E, Skrzypek M, Machowska-Majchrzak A (2015): Searching for factors associated with resistance to acetylsalicylic acid used for secondary prevention of stroke. *Arch Med Sci* 11, 106–114

- Larsen SB, Grove EL, Kristensen SD, Hvas A (2013): Reduced antiplatelet effect of aspirin is associated with low-grade inflammation in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 109, 920–929
- Larsen SB, Grove EL, Neergaard-Petersen S, Wurtz M, Hvas A, Kristensen SD (2015): Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease. *PloS one* 10, e0126767
- Lison S, Weiss G, Spannagl M, Heindl B (2011): Postoperative changes in procoagulant factors after major surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 22, 190–196
- Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG (2007): A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 28, 1702–1708
- Majeed F, Kop WJ, Poston RS, Kallam S, Mehra MR (2009): Prospective, observational study of antiplatelet and coagulation biomarkers as predictors of thromboembolic events after implantation of ventricular assist devices. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 6, 147–157
- Mani H, Lindhoff-Last E (2009): Diagnosis, causes, relevance of a complex phenomenon. Resistance to aspirin and clopidogrel. *Pharm Unserer Zeit* 38, 342–350
- Mann KG, Butenas S, Brummel K (2003): The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23, 17–25
- Mannacio VA, Di Tommaso L, Antignan A, Amicis V de, Vosa C (2012): Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary artery by-pass occlusion After off-pump procedures) randomised study. *Heart* 98, 1710–1715
- Michelson AD (2009): Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol* 103, 20A–26
- Moller CH, Steinbruchel DA (2003): Platelet function after coronary artery bypass grafting: is there a procoagulant activity after off-pump compared with on-pump surgery? *Scand Cardiovasc J* 37, 149–153

- Muriithi EW, Belcher PR, Day SP, Menys VC, Wheatley DJ (2000): Heparin-induced platelet dysfunction and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 69, 1827–1832
- Neumann F, Cremer J, Falk V, Reifart N, Silber S, Thielmann M (2012): Kommentar zu den gemeinsamen „Guidelines on myocardial revascularization“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Kardiologie* 6, 94–104
- Norris LA (2003): Blood coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17, 369–383
- O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D, Sutherland PA, Lindpaintner K, Myers RH, D'Agostino RA, Levy D, Tofler GH (2001): Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study. *Circulation* 103, 3051–3056
- Paikin JS, Hirsh J, Ginsberg JS, Weitz JI, Chan NC, Whitlock RP, Pare G, Johnston M, Eikelboom JW (2015): Multiple daily doses of acetyl-salicylic acid (ASA) overcome reduced platelet response to once-daily ASA after coronary artery bypass graft surgery: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 13, 448–456
- Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, Oncul A, Ozcan M, Umman B, Mercanoglu F, Meric M, Nisanci Y (2007): Clinical relevance of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease: a prospective follow-up study (PROSPECTAR). *Blood Coagul Fibrinolysis* 18, 187–192
- Pape K von, Dzijan-Horn M, Bohner J, Spannagl M, Weisser H, Calatzis A (2007): Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two whole blood platelet function assays. PFA-100 and Multiplate. *Hamostaseologie* 27, 155-60; quiz 161-2
- Patrono C (2003): Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 1, 1710–1713
- Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, Hirsh J, Roth G (2001): Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 119, 39S–63

- Pedersen SB, Grove EL, Nielsen HL, Mortensen J, Kristensen SD, Hvas A (2009): Evaluation of aspirin response by Multiplate whole blood aggregometry and light transmission aggregometry. *Platelets* 20, 415–420
- Penz SM, Bernlochner I, Tóth O, Lorenz R, Calatzis A, Siess W (2010): Selective and rapid monitoring of dual platelet inhibition by aspirin and P2Y₁₂ antagonists by using multiple electrode aggregometry. *Thromb J* 8, 9
- Petricevic M, Biocina B, Konosic S, Kopjar T, Kunac N, Gasparovic H (2013): Assessment of platelet function by whole blood impedance aggregometry in coronary artery bypass grafting patients on acetylsalicylic acid treatment may prompt a switch to dual antiplatelet therapy. *Heart Vessels* 28, 57–65
- Petricevic M, Kopjar T, Gasparovic H, Milicic D, Svetina L, Zdilar B, Boban M, Mihaljevic MZ, Biocina B (2015): Impact of aspirin resistance on outcomes among patients following coronary artery bypass grafting: exploratory analysis from randomized controlled trial (NCT01159639). *J Thromb Thrombolysis* 39, 522–531
- Polzin A, Zeus T, Schrör K, Kelm M, Hohlfeld T (2013): Dipyron (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 62, 1725–1726
- Poston R, Gu J, Manchio J, Lee A, Brown J, Gammie J, White C, Griffith BP (2005): Platelet function tests predict bleeding and thrombotic events after off-pump coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 27, 584–591
- Poston RS, Gu J, Brown JM, Gammie JS, White C, Nie L, Pierson RN, Griffith BP (2006): Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131, 122–130
- Reny JL, Berdague P, Poncet A, Barazer I, Nolli S, Fabbro-Peray P, Schved JF, Bounameaux H, Mach F, Moerloose P de et al. (2012): Antiplatelet drug response status does not predict recurrent ischemic events in stable cardiovascular patients: results of the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events study. *Circulation* 125, 3201–3210

- Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E (2007): Polypharmacy, compliance and non-prescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 132, 139–144
- Russ M, Werdan K, Cremer J, Krian A, Meinertz T, Zerkowski H (2009): Different treatment options in chronic coronary artery disease: when is it the time for medical treatment, percutaneous coronary intervention or aortocoronary bypass surgery? *Dtsch Arztebl Int* 106, 253–261
- Sanon S, Lee V, Elayda M, Wilson JM (2009): Use of aspirin versus clopidogrel plus aspirin after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 15, 540–544
- Schorr K (1997): Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 23, 349–356
- Schwartz KA, Schwartz DE, Barber K, Reeves M, Franco AC de (2008): Non-compliance is the predominant cause of aspirin resistance in chronic coronary arterial disease patients. *J Transl Med* 6, 46
- Serruys PW, Morice M, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ et al. (2009): Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 360, 961–972
- Seyfert UT, Haubelt H, Vogt A, Hellstern P (2007): Variables influencing Multiplate(TM) whole blood impedance platelet aggregometry and turbidimetric platelet aggregation in healthy individuals. *Platelets* 18, 199–206
- Sibbing D, Braun S, Jawansky S, Vogt W, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A, Beckerath N von (2008): Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost* 99, 121–126
- Snoep JD, Hovens MMC, Eikenboom JCJ, van der Bom, Johanna G, Huisman MV (2007): Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 167, 1593–1599

- Toth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W (2006): Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 96, 781–788
- Ulehlova J, Slavik L, Krcova V, Hutyra M, Galuszka J, Indrak K (2011): The assessment of aspirin resistance by using light transmission and multiple electrode aggregometry. *Int J Lab Hematol* 33, 305–309
- Ulehlova J, Slavik L, Kucerova J, Krcova V, Vaclavik J, Indrak K (2014): Genetic polymorphisms of platelet receptors in patients with acute myocardial infarction and resistance to antiplatelet therapy. *Genet Test Mol Biomarkers* 18, 599–604
- van Poucke S, Stevens K, Wetzels R, Kicken C, Verhezen P, Theunissen M, Kuiper G, van Oerle R, Henskens Y, Lance M (2016): Early platelet recovery following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Platelets*, 1–7
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA (2012): Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141, e637S-68S
- Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, Streif W, Klingler A, Kolbitsch C, Fries D (2008): Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study. *Anesth Analg* 107, 1798–1806
- Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ (2006): Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 27, 647–654
- Weerasinghe A, Taylor KM (1998): The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 66, 2145–2152
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J et al. (2004): Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364, 937–952
- Zimmermann N, Hohlfeld T (2008): Clinical implications of aspirin resistance. *Thromb Haemost* 100, 379–390

Zimmermann N, Kienzle P, Weber AA, Winter J, Gams E, Schrör K, Hohlfeld T (2001): Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121, 982–984

Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber A, Gams E, Schrör K, Hohlfeld T (2003): Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 108, 542–547

Zimmermann N, Kurt M, Winter J, Gams E, Wenzel F, Weber AA, Hohlfeld T (2007): Aspirin-induced platelet inhibition in patients undergoing cardiac surgery. *Platelets* 18, 528-534

Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T (2008a): Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent. *Eur J Cardiothorac Surg* 34, 93-108

Zimmermann N, Kurt M, Winter J, Gams E, Wenzel F, Hohlfeld T (2008b): Detection and duration of aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Throac Cardiovasc Surg* 135, 947-948

7.1 Internetquellen

Leitlinie Chronische KHK 2014

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Kurzfassung, 3. Auflage. Version 1. 2014. Available from: www.khk.versorgungsleitlinien.de; [cited: 10.02.2016]; DOI: 10.6101/AZQ/0002

Statistisches Bundesamt 2014

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html;jsessionid=0AEE40AFEE0744F291255E81E3BE3073.cae2#Tabellen>; Zugriff am 10.02.2016

Steuernagel C, platelet card

<http://www.ains24.de/haemostase/gmdm2010/Maus/Maus.html>; Zugriff am 18.10.2016

Roche Diagnostics

<https://www.roche.de/diagnostics/systeme/gerinnungsdiagnostik/multiplate-analyser.html#Merkmale>; Zugriff am 08.03.2016

Roche Diagnostics Multiplate

http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/coagulation/DE_Multiplate_Smart-Card_Cut-off_Werte.pdf; Zugriff am 20.07.2017

Rotem

https://www.rotem.de/wp-content/uploads/2015/02/platelet-measuring-principle_DE.jpg; Zugriff am 10.02.2016

Vitrolab

<http://www.vitrolab.com.tr/yeni/products/multiplate/parameters/>; Zugriff am 10.02.2016

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Professor Dr. Dr. Bauer für die Bereitstellung des Themas und seine Ideen bedanken, welche die Entstehung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Saskia Wand für die hervorragende Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit. Sie stand mir immer mit wertvollen Ratschlägen zur Seite und sorgte maßgeblich für das Gelingen der Arbeit.

Außerdem möchte ich Frau Dr. Anna Wetz und Herrn Dr. Nils Kunze-Szikszay für ihre Unterstützung während der Patientenrekrutierung danken.

Ebenfalls danke ich Frau Andrea Kernchen, Herrn Bodo Schulz und Herrn Felix Huber-Petersen für ihre Unterstützung bei der Blutprobenauswertung und der Krankenakten-Recherche.

Darüber hinaus geht mein Dank an Frau Svenja Seide aus der Abteilung für Medizinische Statistik für ihre Ruhe und Geduld bei der Ausarbeitung meiner statistischen Analyse.

Abschließend danke ich herzlich dem Ärzte- und Schwesternteam der kardiologischen Abteilung, die mir mit helfenden Händen zur Seite standen.

Addendum: Für die gemeinsame Zusammenarbeit zur bestmöglichen Erfüllung der Korrekturaufgaben des Zweitreferenten möchte ich Herrn Professor Dr. Quintel und Herrn Professor Dr. Hilgers meinen besonderen Dank aussprechen. Weiterhin möchte ich Frau Maria Stark aus der Abteilung für Medizinische Statistik für ihre Mühe bei der Erweiterung der statistischen Aufarbeitung der Daten danken.