

Diplomarbeit

**Ist die präoperative Thrombozytenfunktionshemmung mit
dem Blutverlust bei Akut-CABG unter laufender dualer
Antiplättchentherapie assoziiert?**

eingereicht von

Raphael Neururer

Geb.Dat.: 27.02.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

**ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Elisabeth Mahla, MSc
Univ.-Prof. Dr.med.univ. Wolfgang Toller, MBA**

Graz, Mai 2013

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 28.05.2013

.....
(Raphael Neururer)

Gleichheitsgrundsatz: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit, wurde in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Diese Schreibweise bezieht sich gleichermaßen auf das männliche und weibliche Geschlecht.

Danksagungen

Zuallererst möchte ich natürlich meinen lieben Eltern, Wolfgang und Maria Neururer, danken, auf deren Unterstützung ich mich in allen Lebenslagen verlassen konnte und die einen großen Anteil daran haben, dass ich meine mir gesetzten Ziele erreichen konnte.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Schwester, Elena, die mich in den letzten Jahren meines Studiums nicht nur als liebevolle Schwester, sondern auch als Mitbewohnerin begleitet hat und mir immer eine große Stütze war. Meine Schwester Mirjam und mein Bruder Clemens dürfen an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, die immer an mich geglaubt und mich in meinem Tun bestärkt haben.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner Diplomarbeitbetreuerin, Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Elisabeth Mahla, die mir jederzeit für Fragen zur Verfügung stand und auf deren Unterstützung und Hilfestellung ich mich immer verlassen konnte. Seit Beginn der Studie bis zur Fertigstellung meiner Diplomarbeit, war es eine tolle und erfahrungsreiche Zusammenarbeit, die ich nicht missen möchte.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Helfried Metzler und Herrn Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Toller bedanken, die mir die Möglichkeit gaben, an dieser Studie mitzuarbeiten.

Ein weiteres großes Dankeschön geht an Dr. Florian Prüller und Priv.-Doz. Dr. Reinhard Raggam, die immer ein offenes Ohr für mich und meine Anliegen hatten und mir die praktischen Fertigkeiten der Thrombozytenfunktionsdiagnostik vermittelten. Die in den letzten 3 Jahren geleistete Arbeit im Thrombo-Labor war sehr lehrreich und interessant. Dies nütze ich sogleich als Überleitung, um mich auch ganz besonders bei Tobias und Simone zu bedanken, für die tolle Zusammenarbeit im Bereitschaftsdienst dieser Studie.

Ein Dank geht auch an das gesamte Laborteam des KIMCL II am LKH-Univ. Klinikum Graz, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Abschließend bedanke ich mich bei all meinen Freunden und Studienkollegen, für die tolle Studienzeit, die wir gemeinsam miteinander verbringen durften.

Zusammenfassung

Hintergrund: Herz-Kreislaufkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache und für 30% der Gesamtmortalität verantwortlich. Die koronare Herzkrankheit (KHK) manifestiert sich durch atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien. Bei Ruptur oder Erosion atherosklerotischer Plaques, mit nachfolgender konsekutiver intrakoronarer Thrombenbildung, kann es zur Ausbildung eines akuten Koronarsyndroms (ACS) kommen. Die duale Antiplättchentherapie (DAPT) mit Acetylsalicylsäure und einem P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) ist ein Eckpfeiler in der Therapie des ACS. Patienten, die unter laufender DAPT operiert werden müssen, gelten als Risikoträger, sowohl für ischämische- als auch für Blutungskomplikationen. Das optimale perioperative Management erfordert daher eine enge Kooperation zwischen Chirurgen, Anästhesisten, Kardiologen und Labormedizinern, sowie die Abwägung der Dringlichkeit einer Operation, des Blutungsrisikos und der Gefahr ischämischer Komplikationen.

Primäres Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der präoperativ gemessenen Thrombozytenfunktion und dem Blutverlust bei Akut-CABG (aortokoronare Bypassoperation) besteht.

Methoden und Ergebnisse: In diese prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie, wurden insgesamt 80 Patienten eingeschlossen (bei vorliegender Einwilligungserklärung). Die präoperativ gemessene Thrombozytenfunktionshemmung (optische Aggregometrie) wurde mit dem Drainageblutverlust (bis 24 h postoperativ) nach Akut-CABG verglichen, wobei kein linearer Zusammenhang gefunden werden konnte ($R^2 = 0,007$). Nach Aufteilung aller Patienten in zwei Gruppen - Patienten mit „*high on-treatment platelet reactivity*“ (HTPR) und Patienten mit normaler Clopidogrel-Responsiveness - konnte ein signifikanter Unterschied im 24-Stunden-Drainageblutverlust zwischen diesen beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p < 0,02$).

Schlussfolgerung: Laut aktueller STS- und ESC-Guidelines, besteht eine 2A-Empfehlung zur Durchführung einer präoperativen Thrombozytenfunktionsdiagnostik, bei Patienten, die sich unter laufender DAPT einer Akut-CABG-Operation unterziehen müssen. Dies würde einerseits eine individuelle Verkürzung der präoperativen Wartezeit, eine Verminderung ischämischer Komplikationen, und andererseits die Abschätzung des Blutungs- und Transfusionsrisikos, sowie die Einleitung einer speziellen Therapie beim blutenden Patienten erlauben. Zur Definition des „Blutungs-Cut-offs“ und idealen Assays bedarf es jedoch weiterer größerer Studien.

Schlüsselwörter: Akutes Koronarsyndrom (ACS), duale Antiplättchentherapie (DAPT), aortokoronare Bypassoperation (CABG), Thrombozytenfunktionsdiagnostik, *high on-treatment platelet reactivity* (HTPR)

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are the number one cause of death globally, representing 30% of all global deaths. Coronary heart disease (CHD) is caused by plaque formation inside the coronary arteries. Sudden plaque rupture or erosion and intraluminal thrombus formation triggers the occurrence of an acute coronary syndrome (ACS). Dual antiplatelet therapy (DAPT) with acetylsalicylic acid and a P2Y₁₂ receptor blocker (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) is a well-established strategy in patients with ACS. Patients on DAPT who need to undergo surgery, are at risk of perioperative ischemic and bleeding events. Therefore, perioperative management requires a close cooperation between surgeons, anesthesiologists, cardiologists and laboratory physicians to assess urgency of surgery and the risk of ischemic and bleeding complications.

The primary aim of the study was to examine the association between platelet inhibition and surgery-related bleeding in patients undergoing emergent cardiac surgery (CABG) during DAPT.

Methods and results: Prospective monocentric observational study. 80 consenting patients undergoing emergent cardiac surgery during DAPT were enrolled in the study. Preoperatively, platelet inhibition was assessed with light transmission aggregometry (LTA) and 24-hours chest tube drainage was measured. There was no linear relationship between platelet inhibition and 24-hours chest tube drainage ($R^2 = 0,007$). However, there was a significant difference in chest tube drainage in patients with high on-treatment platelet reactivity as compared to those with normal clopidogrel responsiveness ($p < 0,02$).

Conclusion: In patients on DAPT undergoing emergent cardiac surgery, current STS and ESC guidelines issue a class IIa recommendation for the preoperative platelet function monitoring. Principal benefits of this recommendation are: a reduction of the preoperative waiting time, a lower risk of ischemic complications, estimation of the risk of bleeding and possible transfusion requirements. However, neither ESC nor STS guidelines provide the „ideal“ platelet function assay and a safe „bleeding cut-off“. Therefore, large scale trials are needed to accomplish these goals.

Keywords: Acute coronary syndrome (ACS), dual antiplatelet therapy (DAPT), coronary artery bypass surgery (CABG), platelet function testing, high on-treatment platelet reactivity (HTPR)

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
<i>Abstract</i>	5
Inhaltsverzeichnis	6
Glossar und Abkürzungen	8
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
1. EINLEITUNG	11
1.1 Das gesunde Herz: Anatomie und Physiologie	11
1.1.1 Anatomie	11
1.1.2 Physiologie	15
1.2 Koronare Herzkrankheit (KHK)	18
1.2.1 Definition	18
1.2.2 Epidemiologie	18
1.2.3 Pathogenese	18
1.2.4 Stabile vs. Instabile Plaques	20
1.3 Akutes Koronarsyndrom (ACS)	21
1.3.1 Definition	21
1.3.2 Klinische Symptome und Diagnostik	21
1.3.3 Therapie: Instabile Angina pectoris, NSTEMI	25
1.3.4 Therapie: ST-Hebungsinfarkt (STEMI)	29
1.4 Duale Antiplättchentherapie (DAPT)	32
1.4.1 Rolle der Thrombozyten bei der Entstehung von Thrombosen	32
1.4.2 Acetylsalicylsäure (Aspirin®, Thrombo-ASS®)	33
1.4.3 Clopidogrel (Plavix®)	34
1.4.4 Prasugrel (Efient®)	35
1.4.5 Ticagrelor (Brilique®)	36
1.4.6 Klinische Empfehlungen, Leitlinien	37
1.4.7 Komplikationen in der operativen Medizin	39

2. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND DER STUDIE	41
3. MATERIALIEN und METHODEN	44
3.1 Ziel der Studie, Endpunkt	44
3.2 Studiendesign	44
3.3 Patientenrekrutierung	44
3.4 Studienablauf	45
3.5 Risiken	46
3.6 Abbruch der Studie bei einzelnen Probanden	47
3.7 Fallzahl	47
3.8 Ethische Überlegungen, Ethikkommission	47
3.9 Archivierung und Datenschutz	47
4. THROMBOZYTENFUNKTIONSDIAGNOSTIK	48
4.1 Light Transmission Aggregometry (LTA)	48
4.2 VASP-P-Assay®	49
4.3 Innovance®-PFA-P2Y-Assay	50
4.4 Multiplate®	51
4.5 VerifyNow®-P2Y12-Assay	51
5. RESULTATE	52
5.1 Studienpopulation	52
5.2 Präoperative Labormessungen, Outcomes	53
5.3 Auswertung: Endpunkt/Zielgröße	54
6. DISKUSSION	56
6.1 Conclusio	58
7. LITERATURVERZEICHNIS	59

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACS	Akutes Koronarsyndrom, <i>acute coronary syndrome</i>
ADP	Adenosindiphosphat
AMI	Akuter Myokardinfarkt, <i>acute myocardial infarction</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
CABG	Aortokoronare Bypassoperation, <i>coronary artery bypass surgery</i>
DAPT	Duale Antiplättchentherapie, <i>dual antiplatelet therapy</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Risk Evaluation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HTPR	<i>High on-treatment platelet reactivity</i>
HZV	Herzzeitvolumen
IAP	Instabile Angina pectoris
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit, <i>coronary heart disease</i>
LTA	optische Aggregometrie, <i>light transmission aggregometry</i>
NSTE-ACS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Akuter Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung
PCI	Perkutane Koronarintervention, <i>percutaneous coronary intervention</i>
R.	Ramus
STEMI	Akuter Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung
STS	Society of Cardiothoracic Surgeons
Tab.	Tabelle

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Herz von vorn, Blick auf die Facies inferior - Seite 12
- Abb. 2:** Ventilebene des Herzens - Seite 13
- Abb. 3:** Arterien der Vorderwand und der Hinterwand des Herzens - Seite 14
- Abb. 4:** Übersicht: Erregungsbildungs- und Leitungssystem am Herzen - Seite 16
- Abb. 5:** Pathogenese der Atherosklerose. Einfluss vaskulärer Risikofaktoren auf Entstehung und Progression atherosklerotischer Plaques - Seite 20
- Abb. 6:** Spektrum des ACS - Seite 22
- Abb. 7:** Prähospitales und hospital Management, Reperfusionstrategien innerhalb von 24 Stunden nach erstem medizinischem Kontakt - Seite 29
- Abb. 8:** Zentrale Rolle von Thrombozyten im Zusammenspiel mit der plasmatischen Gerinnung, bei der Entstehung von Thrombosen - Seite 33
- Abb. 9:** Prinzip der optischen Aggregometrie - Seite 49
- Abb. 10:** PFA-100®, Messzelle des PFA-100® vor und nach der Messung - Seite 50
- Abb. 11:** Messprinzip der Impedanzaggregometrie - Seite 51
- Abb. 12:** Regressionsanalyse: Zusammenhang zwischen dem Drainageblutverlust (24 h postoperativ) und der % Aggregation (LTA; 5- μ mol/l ADP) - Seite 54
- Abb. 13:** Drainageblutverlust (24 h postoperativ) bei HTPR vs. normale Clopidogrel-Responsiveness dargestellt als Box-Whisker-Plots - Seite 55

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Klassifikation der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren - Seite 19
- Tab. 2:** Diagnosekriterien: Akuter Myokardinfarkt - Seite 22
- Tab. 3:** Empfehlungen für antiischämische Substanzen - Seite 25
- Tab. 4:** Empfehlungen für Antikoagulantien - Seite 26
- Tab. 5:** Kriterien für hohes Risiko mit Indikation zum invasiven Vorgehen - Seite 28
- Tab. 6:** NSTEMI-ACS: Empfehlungen für die orale Thrombozytenaggregationshemmung - Seite 37/38
- Tab. 7:** Periprozedurale Thrombozytenaggregationshemmung bei primärer PCI - Seite 38
- Tab. 8:** Dosierung der antithrombozytären Therapie - Seite 39
- Tab. 9:** Demographische und klinische Daten aller Studienpatienten - Seite 52
- Tab. 10:** Präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik und Outcomes - Seite 53

1. EINLEITUNG

1.1 Das gesunde Herz: Anatomie und Physiologie

1.1.1 Anatomie

„Das körperliche Herz sei das Muster des geistigen; verletzbar, empfindlich, rege und warm, aber ein derber, freifortschlagender Muskel hinter dem Knochengerüst und seine zarten Nerven sind schwer zu finden.“^[1]

Das menschliche Herz (Cor), als zentrales Organ des Herz-Kreislaufsystems, ist ein muskuläres Hohlorgan, das sich im vorderen Mediastinum befindet; zwischen Wirbelsäule und Brustbein, begrenzt von den Lungen. Es hat die Gestalt eines bauchigen Kegels, dessen Grundfläche als Herzbasis (Basis cordis) bezeichnet wird und nach rechts hinten oben gerichtet ist. Die Herzspitze (Apex cordis) zeigt nach links vorne unten.^[2]

Die Größe des Herzens entspricht in etwa der geschlossenen Faust des Individuums (Faustformel), ist jedoch abhängig von Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körperlänge und Trainingszustand. Das Gewicht des blutleeren Organs beträgt ca. 0,5% des Körpergewichts (ca. 250 bis 350 g); Frauen weisen eher geringere Herzgewichte auf, Sportler größere (bis zu 500 g).^[3]

Funktionell besteht das Herz aus vier gekoppelten Höhlen, unterteilt in zwei Vorhöfe (Atrium dextrum und sinistrum) und zwei Kammern (Ventriculus dexter und sinister). Die rechte und linke Herzhälfte werden durch ein Septum voneinander getrennt. Beide Herzhälften unterscheiden sich vor allem durch die in ihnen vorherrschenden Druckverhältnisse: In der rechten Herzhälfte (Niederdrucksystem) wird der „kleine Kreislauf“ (Lungenkreislauf) unterhalten, während die linke Herzhälfte (Hochdrucksystem) für die Versorgung des „großen Kreislaufs“ (Körperkreislauf) verantwortlich ist. Aufgrund der höheren Druckverhältnisse im linken Ventrikel, weist dieser eine stärker ausgebildete Muskulatur als der rechte auf.^[4]

Zu den Gefäßanschlüssen des Herzens zählen die Hohlvenen (Vv. cavae superior und inferior), welche in den rechten Vorhof münden. Vom rechten Vorhof, über die rechte Kammer gelangt das sauerstoffarme Blut in den Truncus pulmonalis, der sich in zwei Lungenarterien aufteilt und das Blut der Lunge zuführt. Aus beiden Lungenflügeln strömt das nun mit Sauerstoff angereicherte Blut über die Lungenvenen (Vv. pulmonales) zum linken Vorhof des Herzens, und über die linke Kammer in die Aorta und somit in den Körperkreislauf.^[2]

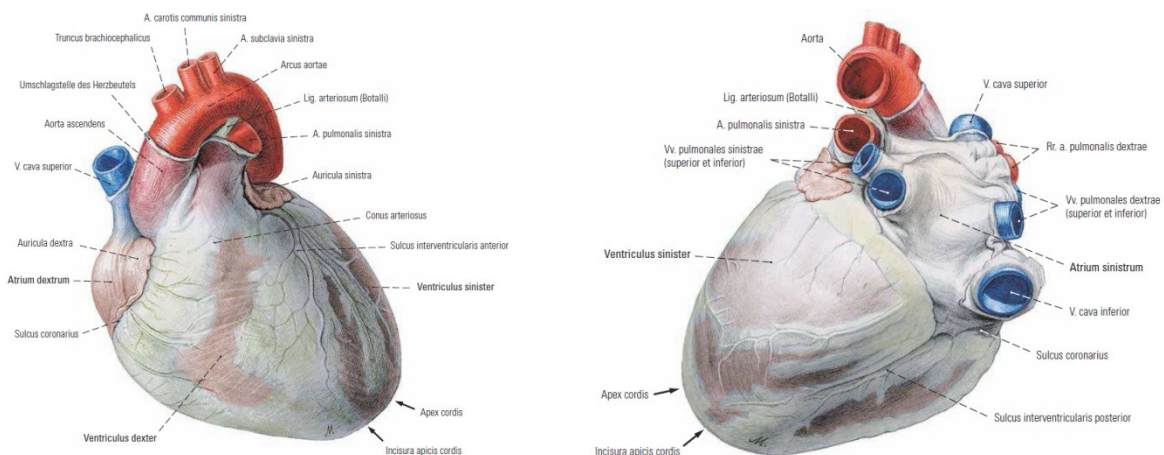


Abb. 1: Herz von vorn (links), Blick auf die Facies inferior (rechts).^[3]

Mikroskopisch betrachtet, sind die Wände des Herzens aus mehreren Schichten aufgebaut: Endokard, Myokard und Epikard. Das Endokard bildet die innerste Schicht und ist in Aussehen und Funktion der Intima der Gefäße ähnlich. Es kleidet die Hohlräume des Herzens vollständig aus; auch die Herzklappen gehen aus dem Endokard hervor. Im subendokardialen Bindegewebe, welches das Endokard mit dem Myokard verbindet, sind Blutgefäße und Zellen des (autonomen) Erregungsleitungssystems eingebettet. Die mittlere Schicht bildet das Myokard, eine Sonderform der quergestreiften Muskulatur. Die äußerste Schicht ist das Epikard. Es besitzt eine glatte Oberfläche und garantiert so das Gleiten des Herzens im Herzbeutel bei der Herzaktion.^[5] Im Bereich der großen Herzgefäße schlägt sich das Epikard um und bildet das bindegewebige Perikard, den sog. Herzbeutel. Zwischen Epi- und Perikard befindet sich ein flüssigkeitsgefüllter Spaltraum.^[2]

Aufgrund der unterschiedlichen Druckverhältnisse zwischen Vorhof und Kammer, befinden sich dazwischen liegende Segelklappen. Links eine zweizipfelige Klappe (Mitralklappe), rechts eine dreizipfelige Klappe (Trikuspidalklappe). Im Bereich des Blutausstroms in den Lungen- und Körperkreislauf, befinden sich Taschenklappen (Pulmonal- und Aortenklappe).^[2]

Alle Herzklappen bestehen aus Endokardduplikaturen und liegen in einer Ebene (Ventilebene), eingebettet in eine Struktur aus Bindegewebe, dem sog. Herzskelett.^[5]

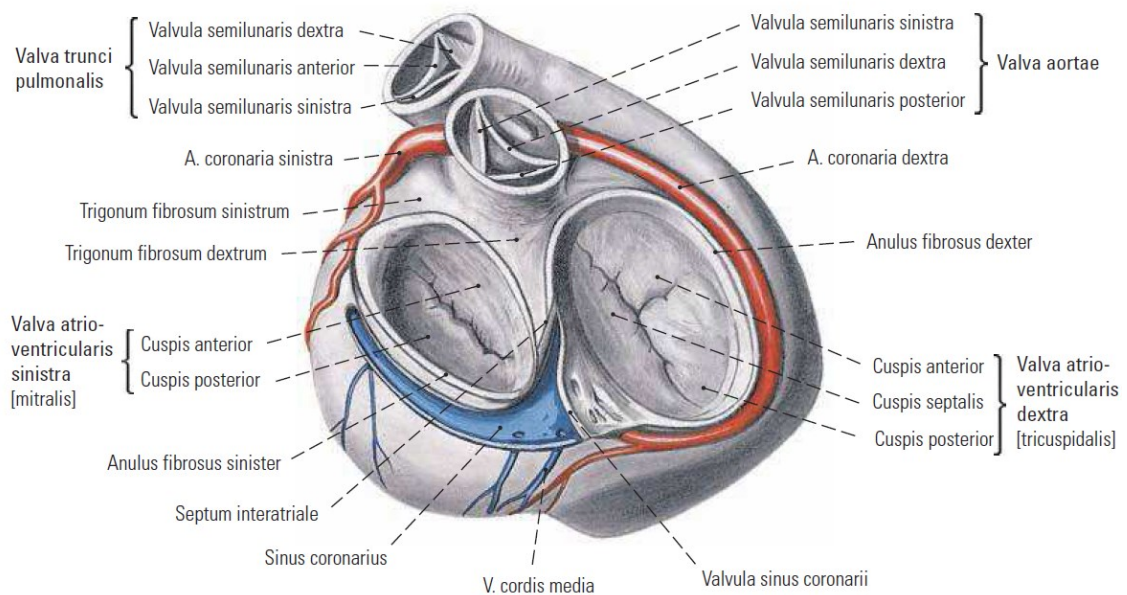


Abb. 2: Ventilebene des Herzens, Vorhöfe entfernt.^[3]

Die arterielle Blutversorgung des Herzens erfolgt über die Koronargefäße. Sie versorgen den Herzmuskel mit Blut und Sauerstoff. Die linke und rechte Herzkranzarterie entspringen über der Aortenklappe, verlaufen epikardial rund um das Herz herum und geben dabei mehrere transmyokardiale Äste ab. Die Versorgung erfolgt dabei von außen nach innen, wobei die transmyokardialen Äste funktionelle Endarterien darstellen.^[2]

Der venöse Abfluss erfolgt indirekt über den Koronarvenensinus oder über kleinste Venen direkt in den rechten Vorhof.^[4]

In der Koronarversorgung besteht eine große Variabilität; es gibt individuelle Versorgungstypen: Normal-, Rechts- oder Linksversorgungstyp.

Beschreibung des Normalversorgungstyps: Die linke Herzkranzarterie (LCA) entspringt aus dem linken Sinus aortae. Nach einem recht kurzen Hauptstamm (1-3 cm), erfolgt die Aufteilung in einen R. interventricularis anterior (RIVA) und einen R. circumflexus (RCX). Der RIVA versorgt neben der Vorderwand auch die herzspitzennahen Anteile der diaphragmalen Wand, die Anterolateralwand, sowie das vordere und obere Drittel des Septums. Der RCX versorgt die Lateralwand des linken Ventrikels. Variabel, kann aus dem linkskoronaren Hauptstamm ein dritter großer Ast hervorgehen, der dann als R. intermedius (RIM) bezeichnet wird. Die rechte Herzkranzarterie (RCA) entspringt aus dem rechten Sinus aortae. Nach dem Verlauf in der rechten Atrioventrikulargrube, teilt sie sich in den R. interventricularis posterior (RIVP) und den R. posterolateralis dexter. Die RCA versorgt den rechten Ventrikel, den diaphragmalen Teil des Septums und die diaphragmale Wand des linken Ventrikels. Zudem versorgen mehrere Äste den Sinus- und AV-Knoten, sowie den rechten und linken Vorhof.^[6]

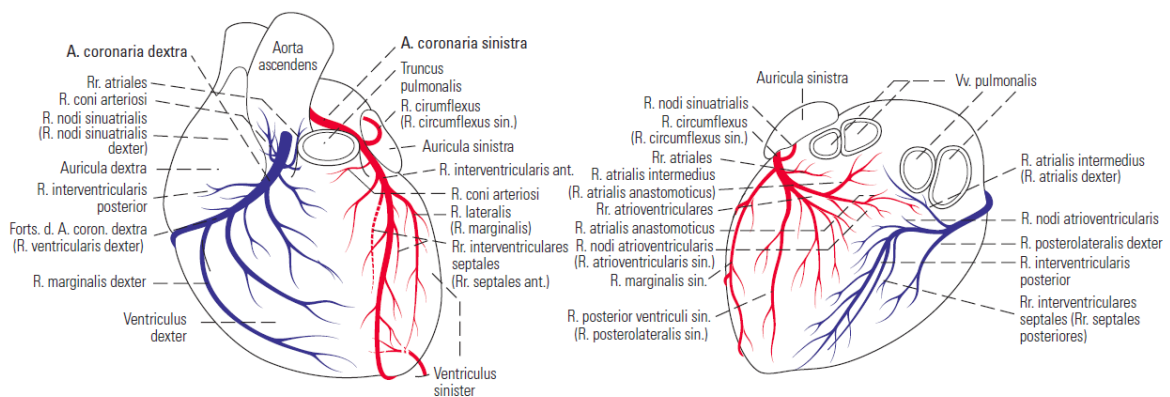


Abb. 3: Arterien der Vorderwand (links) und der Hinterwand (rechts) des Herzes; zusätzliche klinisch übliche Bezeichnungen sind in Klammer angegeben.^[3]

1.1.2 Physiologie

Das rechte Herz nimmt das venöse Blut aus dem Körperkreislauf auf und leitet es an die Lunge weiter; das linke Herz erhält das oxygenierte Blut aus der Lunge und versorgt damit den Körperkreislauf. Diese Pumpfunktion resultiert aus einem rhythmisch ablaufenden Zusammenspiel zwischen Anspannung (Systole) und Entspannung (Diastole) des Myokards. Die Herzklappen sichern dabei den unidirektionalen Blutfluss während der Herzaktion. Um einen Anhalt für die Pumpfunktion des Herzens zu bekommen, multipliziert man das Schlagvolumen mit der Herzfrequenz und erhält dabei das Herzzeitvolumen (HZV). Dies beträgt in Ruhe normalerweise ca. 5 l/min.^[4]

Erregungsbildungs- und Leitungssystem: Die Erregungen, die zur Kontraktion der Herzmuskulatur führen, werden in speziellen Zentren im Herzen selbst generiert und über das Erregungsleitungssystem (spezifische Herzmuskelzellen) über den gesamten Herzmuskel weitergeleitet (Abb. 4). Zentrum dieses Systems ist der Sinusknoten (Nodus sinuatrialis), der in der Wand des rechten Vorhofs liegt und in körperlicher Ruhe einen Eigenrhythmus von 60-70 Erregungen/min vorgibt. Nach beidseitiger Vorhoferregung wird ein sekundäres Erregungsbildungssystem erreicht, der Atrioventrikular-Knoten (Nodus atrioventricularis, auch AV-Knoten abgekürzt). Dieser sitzt am Boden des rechten Vorhofs. Es folgt das His'sche-Bündel, das sich im Verlauf in zwei Schenkel (Tawara-Schenkel) aufteilt, die beidseits des Septums verlaufen. Die Aufzweigungen der Schenkel werden als Purkinje-Fasern bezeichnet, welche die ankommenden Erregungen weiterleiten und so die rhythmische Kontraktion der Herzkammern auslösen.^[2]

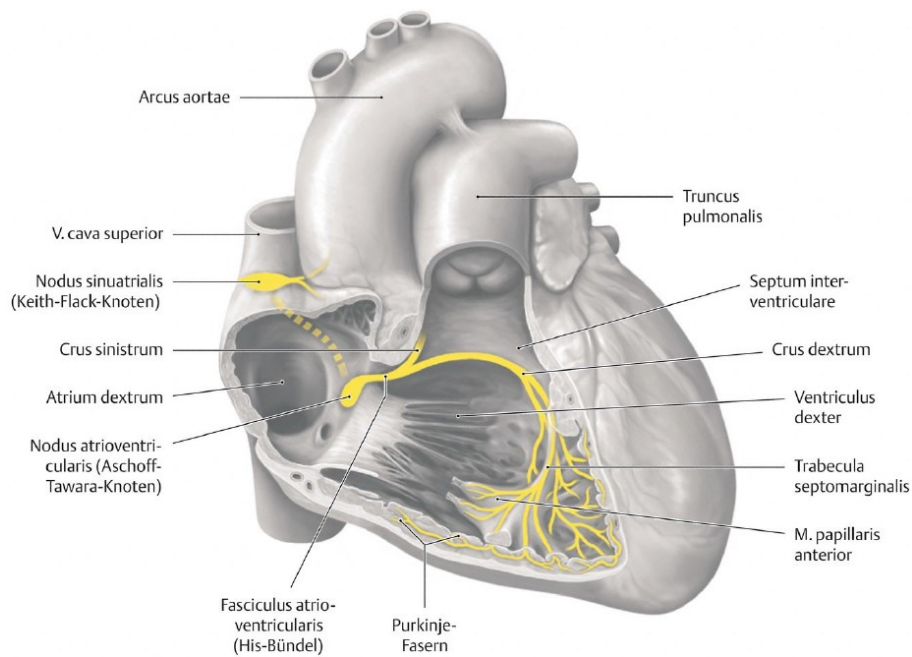


Abb. 4: Übersicht: Erregungsbildungs- und Leitungssystem am Herzen (Sicht in das Herz von rechts).^[7]

Es können in allen Teilen des Erregungsbildungs- und Leitungssystems Impulse gebildet werden, jedoch nimmt die Erregungsfrequenz vom Sinusknoten bis zum His-Bündel stetig ab. Der AV-Knoten besitzt eine Eigenfrequenz von 40 Erregungen/min, das His-Bündel nur noch 20 Erregungen/min. Der Sinusknoten gilt als „Schrittmacher“ der Herzaktion und überlagert die nachfolgenden Zentren, so dass diese stumm bleiben.^[2]

Wie schon eingangs beschrieben, resultiert die Pumpfunktion des Herzens aus einem rhythmisch ablaufenden Zusammenspiel zwischen Anspannung (Systole) und Entspannung (Diastole) des Myokards.^[4]

Die Systole beginnt mit der Anspannungsphase. Durch die Kontraktion des Ventrikels und des damit steigenden Innendrucks, kommt es zum sofortigen Verschluss der AV-Klappen (Mitral- und Trikuspidalklappe). Übersteigt der Druck im Ventrikel den der in der Aorta (bzw. in der A. pulmonalis) herrschenden Druck, öffnen sich die Taschenklappen (Aorten- und Pulmonalklappe) und die Austreibungsphase beginnt. Es werden beim Gesunden pro Herzschlag ca. 90 ml Blut ins Gefäßsystem ausgeworfen, weitere 40-50 ml bleiben als Restvolumen in den Ventrikeln zurück. Der Anteil des ausgeworfenen Volumens am Gesamtvolumen wird als Ejektionsfraktion bezeichnet und beträgt somit ca. $\frac{2}{3}$ (ca. 70%).

Sobald die Ventrikelkontraktion nachlässt und der Druck in den Ventrikeln unter den Aortendruck sinkt, kommt es zum Schluss der Taschenklappen und die Diastole beginnt. Die Diastole beginnt mit der Entspannungsphase. Sinkt der Ventrikeldruck unter den in den Vorhöfen, öffnen sich die Segelklappen und es strömt passiv Blut in die Ventrikel ein. Am Ende der Diastole folgt die Vorhofkontraktion. Erreicht die Erregung die Ventrikel, beginnt erneut die Systole.^[8]

Aufgrund der beschriebenen Mechanismen, wirkt das Herz nicht nur als Druck-, sondern auch als Saugpumpe.^[2]

Wie schon im Kapitel 1.1.1 beschrieben, erfolgt die Ernährung des Herzens über die Koronargefäße.

Das Herz hat einen überdurchschnittlich hohen Sauerstoffverbrauch und beansprucht etwa 4% des HZV. Da die Sauerstoffausschöpfung des Herzens in Ruhe schon sehr hoch ist (ca. 70% des Sauerstoffs; im übrigen Organismus im Mittel etwa 30%), kann das Sauerstoffangebot bei Belastung nur durch Zunahme der Koronarperfusion gesteigert werden (etwaige Koronarstenosen stellen dabei einen limitierenden Faktor dar). Die Füllung der Koronarien erfolgt in der Diastole, da es während der Systole (Kontraktion) zu einem intramuralen Druckanstieg in den Koronarien kommt und dadurch die Perfusion fast zum Stillstand kommt.^[9]

1.2 Koronare Herzkrankheit (KHK)

1.2.1 Definition

Die koronare Herzkrankheit (KHK) manifestiert sich durch atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien. Dies kann zu einer regionalen Minderperfusion (einem lokalen Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch) des durch die betroffene Koronararterie versorgten Myokardabschnittes führen (=> Myokardischämie). Die klinischen Manifestationen reichen von der asymptomatischen Ischämie, über die stabile Angina pectoris bis zu den akuten Koronarsyndromen (instabile Angina pectoris, NSTEMI, STEMI).^[4,6]

1.2.2 Epidemiologie

Herz-Kreislaufkrankungen, zu denen unter anderem auch die koronare Herzkrankheit zählt, sind weltweit die häufigste Todesursache und für 30% der Gesamtmortalität verantwortlich.^[10] Laut Statistik Austria starben in Österreich im Jahr 2011 32.374 Menschen an Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems; anteilig betrachtet sind dies mehr als 42% aller Todesfälle.^[11]

Die Prävalenz der KHK ist vom Geschlecht abhängig und nimmt mit steigendem Lebensalter zu; Männer erkranken früher und häufiger als Frauen.^[4]

1.2.3 Pathogenese

Die Atherosklerose ist in den westlichen Ländern eine Volkskrankheit und kann zu einer Reihe ischämischer Erkrankungen führen, wie zum Beispiel KHK/Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere Verschlusskrankheit (pAVK). Wie es zur Bildung und Progression von atherosklerotischen Läsionen kommt, kann bis heute nicht sicher beantwortet werden. In verschiedenen epidemiologischen Studien wurde jedoch gezeigt, dass eine Reihe von Faktoren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose einhergehen.^[6]

Diese kardiovaskulären Risikofaktoren haben in unterschiedlich starkem Ausmaß Einfluss auf atherosklerotische Veränderungen, verstärken sich gegenseitig und erhöhen das kardiovaskuläre Risiko kontinuierlich.^[4]

In Tab. 1 sind die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren beschrieben, unterteilt in vier Klassen, nach der Möglichkeit und dem Nutzen ihrer Beeinflussung, für die Induktion atherosklerotischer Veränderungen.

Klasse	Risikofaktoren
I	Risikofaktoren, deren Beeinflussung das kardiovaskuläre Risiko eindeutig vermindert > Rauchen > Arterielle Hypertonie > Hypercholesterinämie/LDL-Erhöhung
II	Risikofaktoren, deren Beeinflussung das kardiovaskuläre Risiko wahrscheinlich vermindert > Diabetes mellitus > Linksventrikuläre Hypertrophie bei arterieller Hypertonie > Pathologische Glukosetoleranz > Erniedrigtes HDL-Cholesterin > Körperliche Inaktivität > (Intraabdominelle) Adipositas
III	Beeinflussbare Risikofaktoren ohne sicheren Effizienznachweis > Hypertriglyzeridämie > Alkoholabstinenz/geringer Alkoholkonsum > Lp(a) > Homocystein > Infektionen > C-reaktives Protein
IV	Risikofaktoren, die nicht beeinflusst werden können oder deren Beeinflussung schädlich sein könnte > Alter und Geschlecht > Hormonsubstitution der postmenopausalen Frau > Familiäre Disposition

LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; Lp(a) = Lipoprotein (a).

Tab. 1: Klassifikation der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. (Modifiziert nach Erdmann 2008^[6])

Auf zellulärer Ebene betrachtet, geht der Atherosklerose wahrscheinlich eine Endothelläsion voraus, z.B. eine mechanische Schädigung bei arteriellem Hypertonus, mit nachfolgender Thrombozytenanlagerung. Die von Thrombozyten freigesetzten Mediatorsubstanzen führen zur Einwanderung und Proliferation glatter Muskelzellen und Makrophagen in die Gefäßintima. Durch Aufnahme von oxidiertem „low-density lipoprotein“ (LDL) werden Makrophagen zu so genannten Schaumzellen. Im Verlauf kommt es zur fibrotischen Umwandlung des Gewebes, mit fettiger Degeneration, Nekrosen und Plaquebildung. Diese Plaques können kalzifizieren und exulzerieren, wobei es zur Freisetzung thrombogener Substanzen kommt, mit der Folge eines akuten Koronarsyndroms.^[4]

Diese Veränderungen in der Gefäßwand laufen über einen Zeitraum von Jahren oder Jahrzehnten ab, mit den Folgen einer mehr oder minder ausgeprägten Stenosierung der Koronararterien. Höhergradige Stenosen (> 75% Stenosegrad) vermindern den Blutfluss in den Koronarien bis hin zum kompletten Gefäßverschluss, ohne Restperfusion.^[6]

1.2.4 Stabile vs. Instabile Plaques

Entgegen früherer Annahmen, dass es zu einem progredienten Plaquewachstum langsam bis hin zur vollständigen Okklusion eines atherosklerotisch veränderten Gefäßes kommt, geht man nach heutigem Kenntnisstand davon aus, dass die Mehrzahl der akuten ischämischen Ereignisse durch akute, subklinisch verlaufende Plaqueeosionen bzw. -rupturen ausgelöst werden, mit konsekutiver Thrombusbildung. Man unterscheidet daher stabile von instabilen Plaques. „Stabile Plaques“ besitzen einen relativ kleinen Lipidkern, eine dicke membranöse Deckplatte und wachsen stenosierend. „Instabile Plaques“ hingegen besitzen einen lipidreichen Kern und eine nur dünne fibröse Membran, sind daher sehr vulnerabel und neigen zur Ruptur, produzieren jedoch keine relevanten Stenosen.^[6]

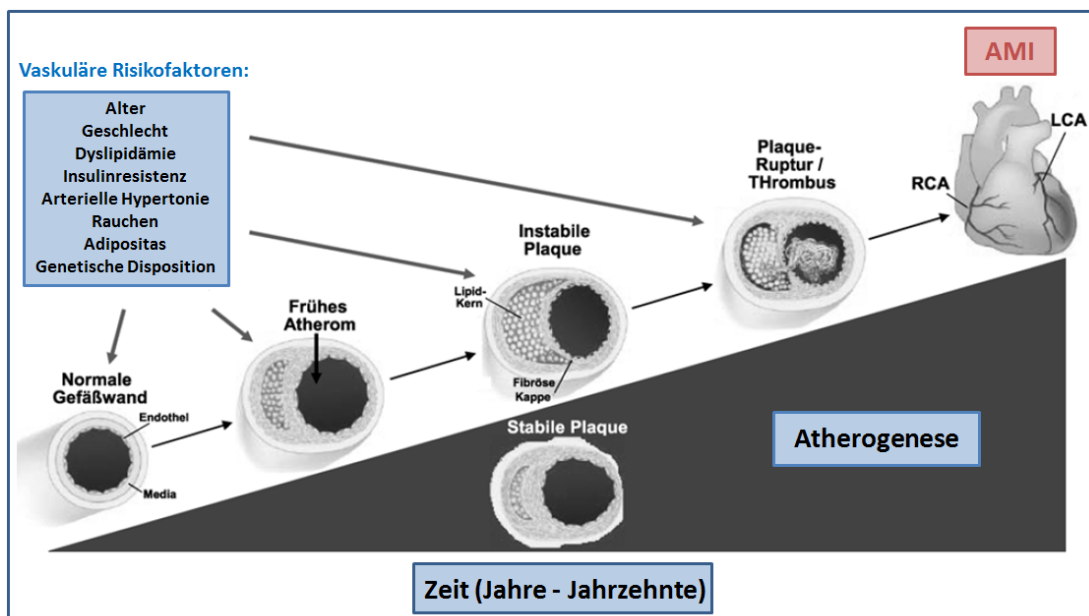


Abb. 5: Pathogenese der Atherosklerose. Einfluss vaskulärer Risikofaktoren auf Entstehung und Progression atherosklerotischer Plaques. AMI = acute myocardial infarction; RCA = rechte Herzkranzarterie; LCA = linke Herzkranzarterie. (Modifiziert nach Erdmann 2008^[6])

1.3 Akutes Koronarsyndrom (ACS)

1.3.1 Definition

Unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (ACS) werden die instabile Angina pectoris (IAP), der Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und der klassische Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) zusammengefasst. Allen drei Krankheitsbildern liegt eine gemeinsame Pathophysiologie zugrunde: Durch Ruptur oder Erosion atherosklerotischer Plaques, kommt es zu konsekutiver intrakoronarer Thrombenbildung. Durch wiederholte Embolisation und Teilverlegung der Koronarien kann es zur instabilen Angina Pectoris oder zu einem NSTEMI (nicht-transmurales Infarktgeschehen) kommen. Ein kompletter Gefäßverschluss durch thrombotisches Material führt zur Ischämie der gesamten Myokardwand (transmurale Ischämie) und hat einen akuten ST-Hebungsinfarkt (STEMI) zur Folge.^[4,6]

1.3.2 Klinische Symptome und Diagnostik

Kommt es aufgrund eines Teil-/oder Kompletverschlusses der Koronarien zum Untergang von viablem Myokard (=> Myokardnekrose) und einer damit einhergehenden (akuten) Myokardischämie, bezeichnet man dies als „akuten Myokardinfarkt“ (AMI, *acute myocardial infarction*) (Tab. 2).^[12]

Das Leitsymptom des ACS ist der plötzlich auftretende, heftige Thoraxschmerz, mit typischer Begleitsymptomatik, wie Angstgefühl („Todesangst“), Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüche und Hypotonie. Die Intensität und Dauer der Symptomatik kann jedoch sehr variabel sein.^[4] Da die Übergänge beim ACS fließend sind, werden Patienten anhand des EKG (12 Standardableitungen) in zwei Gruppen eingeteilt: mit (STEMI) und ohne (IAP/NSTEMI) ST-Streckenhebung.^[13] Somit ist die Diagnose „NSTEMI/IAP“ eine Ausschlussdiagnose, basierend auf dem EKG-Befund (fehlende persistierende ST-Streckenhebung). Weiters erlauben biochemische Marker (Troponine) eine Differenzierung zwischen NSTEMI und instabiler Angina pectoris (Abb. 6).^[13]

Diagnose des akuten Myokardinfarkts (AMI):

Nachweis pathologischer kardialer Biomarker (bevorzugt Troponin) > 99. Perzentile des oberen Referenzwertes* UND zumindest eine der folgenden Kriterien:	
→	Symptome einer Ischämie;
→	Neu aufgetretene ST/T-Veränderungen oder neu aufgetretener LSB;
→	Auftreten pathologischer Q-Wellen im EKG;
→	Bildgebende Verfahren: Nachweis von Wandbewegungsstörungen und/oder Verlust von viablem Myokard;
→	Identifizierung eines intrakoronaren Thrombus im Rahmen der Angiographie oder Autopsie.
Kardialer Tod, mit Symptomen einer myokardialen Ischämie und vermutlich neu aufgetretenen EKG-Veränderungen oder neu aufgetretenem LSB, bevor kardiale Biomarker freigesetzt wurden oder erhöht waren.	
Stent-Thrombose, assoziiert mit MI.	
* Cut-offs: Troponin T (TnT): 0,03 µg/L High sensitivity Troponin T (hsTnT): 14 ng/L Troponin I (TnI): Assay-abhängig	

Tab. 2: Diagnosekriterien: Akuter Myokardinfarkt. LSB = Linksschenkelblock; EKG = Elektrokardiogramm; MI = Myokardinfarkt. (Modifiziert nach Steg et al. 2012^[14])

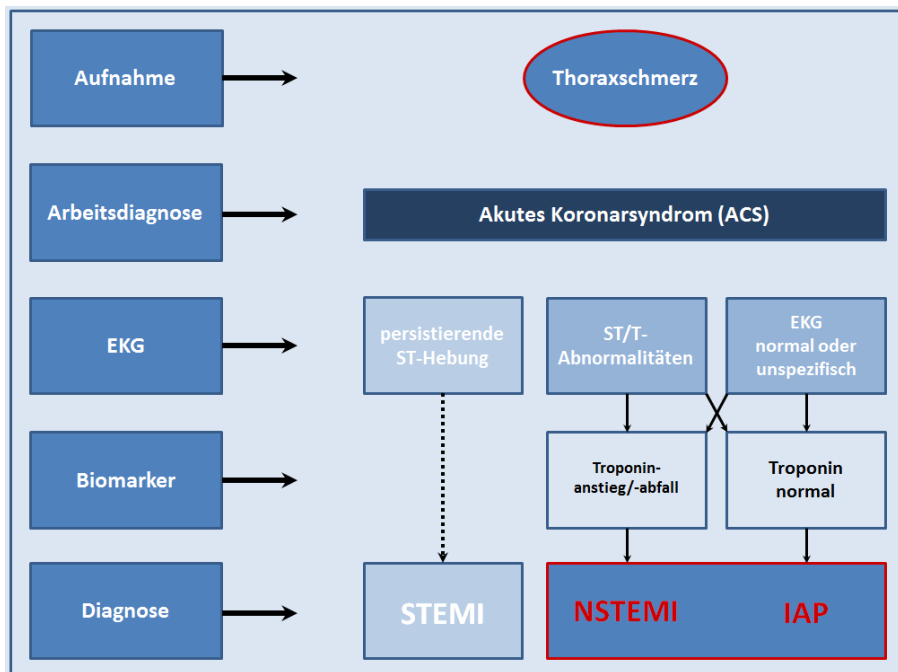


Abb. 6: Spektrum des ACS. EKG: Elektrokardiogramm, STEMI = Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; NSTEMI = Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; IAP = instabile Angina pectoris. (Modifiziert nach Hamm et al. 2011^[13])

Das EKG stellt somit, neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung, die wichtigste, erste technische Untersuchung dar, um zwischen STEMI und NSTEMI/IAP differenzieren zu können.^[6]

Beim STEMI kommt es im Verlauf zu typischen EKG-Veränderungen (Stadienablauf): Im Stadium 0 oder Initialstadium kommt es zu initialen T-Wellen-Veränderungen, ausgelöst durch eine von subendokardial nach subepikardial fortschreitende Ischämie. Tritt die Ischämie transmural auf, so ist in der frühen Phase eines akuten Infarktes das „Erstickungs-T“ zu beobachten. Im Stadium I entwickelt sich die typische mono-phasische ST-Streckenhebung in den Ableitungen, die das ischämische Gebiet repräsentieren. Im (subakuten) Stadium II kommt es zur T-Negativierung und die ST-Strecke kehrt im weiteren Verlauf auf das Niveau der isoelektrischen Linie zurück. Im (chronischen) Stadium III bleibt eine Q-Zacke bestehen, welche als Zeichen des abgelaufenen Infarktes bleibt.^[6]

EKG-Veränderungen beim NSTEMI/ACS sind weniger spezifisch. Lediglich horizontale ST-Streckensenkungen und dynamische Veränderungen der ST-T-Morphologie in wiederholten EKGs, weisen auf eine bedeutsame Myokardischämie hin.^[4]

Neben dem EKG-Befund sind Laboruntersuchungen auf spezifische Biomarker ein integraler Bestandteil in der ACS-Diagnostik. Als Marker der myokardialen Zellschädigung gelten Troponin T (TnT) und Troponin I (TnI), sowie die herzmuskelspezifische Kreatinkinase (CK-MB).^[4] TnT und TnI weisen jedoch eine höhere Sensitivität und Spezifität auf, als die traditionellen kardialen Enzyme (Kreatin-Kinase, CK-MB und Myoglobin). Daher hat die Troponinbestimmung die höchste diagnostische Aussagekraft, in der Unterscheidung zwischen dem Vorliegen einer instabilen Angina Pectoris und einem NSTEMI.^[13]

Bei Patienten mit AMI, finden sich erhöhte Troponinwerte frühestens 4 Stunden nach Symptombeginn und können bis zu 2 Wochen erhöht bleiben.^[13]

Grundsätzlich besteht kein Unterscheid zwischen Troponin T und Troponin I. Beachtet werden muss jedoch die analytische Qualität der verwendeten Assays und die Einhaltung der geforderten Nachweisgrenze (> 99. Perzentile einer normalen Referenzpopulation; Variationskoeffizient \leq 10%). Viele der früher verfügbaren TnT- und TnI-Assays konnten diese Präzisionskriterien nicht erfüllen.

Daher wurden in den letzten Jahren immer sensitivere und präzisere Troponintests entwickelt und es kam zur Einführung des „*high sensitivity*“ Troponin T-Tests (hsTnT).^[13] Die oberen Referenzlimits (*Cut-offs*) der gängigen Troponintests sind in [Tab. 2](#) aufgelistet. Differentialdiagnostisch wichtige, lebensgefährliche Erkrankungen, die ebenfalls mit Thoraxschmerz einhergehen und erhöhte Troponinwerte aufweisen können, sind die Aortendissektion oder die Pulmonalarterienembolie. Ein Anstieg kardialer Troponine ist auch möglich, bei Erkrankungen, die nicht mit den Koronargefäßen in Zusammenhang stehen, aber dennoch eine Myokardzellschädigung hervorrufen: z.B. chronische/akute Niereninsuffizienz, hypertensive Krise, dekompensierte Herzinsuffizienz, Myokarditis, Tachy-/Bradyarrhythmien etc.^[13] Deshalb sollten die Ergebnisse der Troponinbestimmung immer gemeinsam mit den klinischen Befunden und dem EKG-Befund interpretiert werden.^[6]

Weitere diagnostische Methoden umfassen einige bildgebende Verfahren. Dazu zählt vor allem die Echokardiografie, welche viele Vorteile in sich vereint: Sie ist nicht-invasiv, einfach und schnell einsetzbar, erlaubt den Ein-/Ausschluss von regionalen Wandbewegungsstörungen und die Beurteilung der linksventrikulären Funktion während der Systole.^[13] Eine weitere Methode ist die Koronarangiographie, welche derzeit der Goldstandard zur Diagnose- und Schwerebeurteilung der KHK ist. Der angiographische Befund bildet die Basis für die Indikation zur weiterführenden Therapie.^[6] Durch die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) lassen sich die Funktion und Durchblutung des Herzens bzw. der Koronararterien beurteilen. Die Mehrschichtcomputertomographie (CT) erlaubt eine direkte Darstellung der Koronararterien. Beide letztgenannten Methoden sind jedoch noch nicht Bestandteil der klinischen Routinediagnostik beim akuten Koronarsyndrom.^[13]

1.3.3 Therapie: Instabile Angina pectoris, NSTEMI

Die Behandlung des NSTEMI/IAP stützt sich auf vier Komponenten:^[6]

- ❖ Antiischämische Therapie,
- ❖ Thrombozytenaggregationshemmung,
- ❖ Antikoagulation und
- ❖ revaskularisierende Therapie.

Die antiischämische Therapie hat zum Ziel, den myokardialen Sauerstoffverbrauch (durch Reduzierung der Herzfrequenz, Blutdrucksenkung, Reduzierung der Vorlast oder Reduktion der myokardialen Kontraktilität) zu senken oder das myokardiale Sauerstoffangebot (durch koronare Vasodilatation) zu erhöhen. Verfügbare Medikamente: β -Rezeptorenblocker, Nitrate und Kalziumantagonisten (Tab. 3).^[13]

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Orale oder intravenöse Nitrate sind zur symptomatischen Behandlung der Angina induziert; intravenöse Nitrate sind bei rezidivierender Angina und/oder Zeichen der Herzinsuffizienz empfohlen.	I	C
Eine chronische Betablockertherapie sollte nach Aufnahme mit ACS weitergeführt werden, falls keine Herzinsuffizienz Killip-Klasse ≥ 3 vorliegt.	I	B
Eine orale Medikation mit Betablockern wird bei allen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (ohne vorhandene Kontraindikationen) empfohlen.	I	B
Kalziumantagonisten werden zur Behandlung von Symptomen bei Patienten, die bereits Nitrate und Betablocker (Dihydropyridin-Typ) erhalten, und bei Patienten mit Kontraindikationen zur Betablockertherapie empfohlen (Benzothiazepin-Typ oder Phenylethylamin-Typ).	I	B
Kalziumantagonisten werden bei Patienten mit vasospastischer Angina empfohlen.	I	C
Eine intravenöse Betablockertherapie sollte bei hämodynamisch stabilen Patienten (Killip-Klasse < 3) mit Hypertonus oder Tachykardie erwogen werden.	IIa	C
Nifedipin und andere Dihydropyridine (Kalziumantagonisten) werden nicht empfohlen, wenn sie nicht mit Betablockern kombiniert werden.	III	B

Tab. 3: Empfehlungen für antiischämische Substanzen. ACS = Akutes Koronarsyndrom. (Modifiziert nach Hamm et al. 2011^[13])

Auf die Thrombozytenaggregationshemmung wird in Kapitel 1.4 eingegangen.

Beim NSTEMI/IAP werden Antikoagulantien eingesetzt (Tab. 4), um die Thrombinbildung und/oder -aktivität und damit assoziierte thrombotische Ereignisse zu reduzieren. Eine Antikoagulation bedingt allerdings ein erhöhtes Blutungsrisiko.^[6] Folgende Antikoagulantien kommen zur Anwendung und greifen an unterschiedlichen Punkten der Gerinnungskaskade an:^[13]

Indirekte Gerinnungshemmung

Indirekte Thrombininhibitoren: Unfraktioniertes Heparin (UFH)
 Niedermolekulares Heparin (NMH)

Indirekte Faktor Xa-Inhibitoren: Niedermolekulares Heparin (NMH)
 Fondaparinux

Direkte Gerinnungshemmung

Direkte Thrombininhibitoren: Bivalirudin, Dabigatran

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Eine Antikoagulation wird für alle Patienten zusätzlich zur Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen.	I	A
Die Auswahl des Antikoagulans, sollte in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko als auch vom Risiko ischämischer Ereignisse erfolgen und sollte das Effektivitäts-Sicherheits-Profil des ausgewählten Medikaments berücksichtigen.	I	C
Fondaparinux (1 x 2,5 mg/Tag subkutan) wird aufgrund der günstigen Balance zwischen Effektivität und Sicherheit für die Antikoagulation empfohlen.	I	A
Falls die initiale Antikoagulation mit Fondaparinux erfolgte, so wird eine einzelne Dosis mit unfraktioniertem Heparin zum Zeitpunkt der PCI empfohlen.	I	B
Enoxaparin (2 x 1 mg/kg pro Tag) wird empfohlen, wenn Fondaparinux nicht verfügbar ist.	I	B
Wenn Fondaparinux und Enoxaparin nicht verfügbar sind, so ist die Behandlung mit unfraktioniertem Heparin, mit einer Ziel-PTT von 50-70 Sekunden oder andere niedermolekulare Heparine in der jeweiligen Dosis induziert.	I	C
Bivalirudin zuzüglich ggf. GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wird als Alternative zu unfraktioniertem Heparin plus GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit geplanter sofortiger oder früh-invasiver Strategie empfohlen, vor allem wenn ein hohes Blutungsrisiko vorliegt	I	B
Bei rein konservativem Vorgehen sollte die Antikoagulation bis zur Klinikentlassung beibehalten werden.	I	A
Das Absetzen der Antikoagulation sollte nach einem invasiven Vorgehen erwogen werden, falls nicht aus anderem Grund indiziert.	IIa	C
Ein Wechsel zwischen verschiedenen Heparinen (unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin) ist nicht empfohlen.	III	B

Tab. 4: Empfehlungen für Antikoagulantien. PCI = perkutane Koronarintervention; PTT = partielle Thromboplastinzeit; GP = Glykoprotein. (Modifiziert nach Hamm et al. 2011^[13])

Die Indikation und der Zeitpunkt einer Myokardrevaskularisation, sowie die Auswahl des bevorzugten Verfahrens (PCI vs. CABG-Operation) hängt von mehreren Faktoren ab: dem klinischen Zustand des Patienten, dem Vorliegen von Risikofaktoren, Komorbiditäten und dem Ausmaß/Schweregrad koronarer Läsionen in der Koronarangiographie.^[13]

Einschub: Beschreibung der mechanischen Revaskularisationsmethoden

Bei der perkutanen Koronarintervention (PCI) wird zunächst wie bei der Koronarangiographie ein Katheter (der so genannte Führungskatheter) in den Anfangsteil des Herzkranzgefäßes gelegt. Anschließend wird ein zweiter, dünner Katheter, der an der Spitze einen Ballon trägt, im Verschlussabschnitt platziert. Nach Bestimmung der Größe des Ballons, wird dieser mehrere Male für kurze Zeit gefüllt und weitet so die Engstelle auf. In etwa 20-25% tritt jedoch trotz medikamentöser Folgetherapie innerhalb von sechs Monaten eine Restenose (Rezidiv) auf. Um das Risiko einer erneuten Verengung zu verringern, kann ein Stent (ein metallisches, engmaschiges Gitter) im Gefäß platziert werden, um diesen Abschnitt von innen offen zu halten.^[15]

Die operative Revaskularisation (CABG) erfolgt in den meisten Fällen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und allgemeiner Hypothermie. Nach medianer Längs-sternotomie wird das Perikard eröffnet. Anschließend erfolgt der Anschluss an die HLM (durch Kanülierung der Aorta und des rechten Vorhofs). Nach Kardioplegiegabe erfolgen dann die Koronarrevaskularisationen (mittels venösem oder arteriellem Graft) und/oder wenn nötig Klappeneingriffe. Nach den gesetzten Interventionen und Abgang von der HLM, wird eine sorgfältige Blutstillung durchgeführt, es werden Thoraxdrainagen eingebracht, ein temporärer Herzschrittmacherdraht aufgenäht und das Sternum verschlossen. Während der Operation mittels HLM („On-Pump-CABG“) wird der Patient heparinisiert und am Ende mit Protaminsulfat antagonisiert.^[16]

In Abhängigkeit vom akuten Risiko, kann die Dringlichkeit der Revaskularisation in vier Kategorien eingeteilt werden: Invasiv (< 72 Stunden), dringlich-invasiv (< 120 Minuten), früh-invasiv (< 24 Stunden) oder primär konservativ (Tab. 5).^[13]

Primär
> Relevanter Anstieg oder Abfall des Troponins
> Dynamische Veränderungen der ST-Strecke oder T-Welle (symptomatisch oder klinisch stumm)
Sekundär
> Diabetes mellitus
> Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73m ²)
> Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion < 40%)
> Frühe Postinfarktangina
> Kurz zurückliegende PCI
> Zurückliegende CABG-Operation

Tab. 5: Kriterien für hohes Risiko mit Indikation zum invasiven Vorgehen. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PCI = perkutane Koronarintervention; CABG = aortokoronare Bypassoperation. (Modifiziert nach Hamm et al. 2011^[13])

Die Empfehlungen zur Wahl des Revaskularisationsverfahrens beim NSTEMI-ACS gleichen denen für die elektive Revaskularisation.^[13]

Der klinische Verlauf bei Patienten mit NSTEMI-ACS nach PCI, konnte aufgrund der Verwendung von intrakoronaren Stents und einer additiven antithrombotischen und thrombozytenaggregationshemmenden Therapie deutlich verbessert werden.^[6] Die Stent-Implantation reduziert die Gefahr eines abrupten Gefäßverschlusses und der Restenose.^[13] Die Wahl, welche Art von Stents zum Einsatz kommen - *bare metal stents* (BMS) oder *drug eluting stents* (DES) - sollte individuell, im Sinne von Nutzen/Risiko entschieden werden.^[17] Lediglich bei langfristiger Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, empfiehlt sich ein zurückhaltender Einsatz von DES.^[6]

Etwa 10% der Patienten mit NSTEMI-ACS benötigen eine operative Revaskularisation (CABG).^[18] Da diese Patienten üblicherweise mit Thrombozytenaggregationshemmern vorbehandelt wurden, ist das Blutungsrisiko besonders zu beachten.^[19,20] Besteht die Möglichkeit, sollte ein operativer Eingriff erst 5-7 Tage nach Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.^[13]

Bei komplexer Koronar Anatomie (wenn PCI nicht möglich), wiederholt ventrikulären Arrhythmien oder hämodynamischer Instabilität, sollte eine CABG-Operation erwogen werden. Eine Vorbehandlung mittels dualer Antiplättchentherapie (DAPT) stellt dabei nur eine relative Kontraindikation dar, bedarf aber spezieller Maßnahmen, um den Blutverlust (und den damit verbundenen Konsequenzen) zu minimieren. Dazu zählen: minimale Zeit an der Herz-Lungen-Maschine, die maschinelle Autotransfusion und die Gabe von Bluttransfusionen oder Thrombozytenkonzentraten.^[13]

1.3.4 Therapie: ST-Hebungsinfarkt (STEMI)

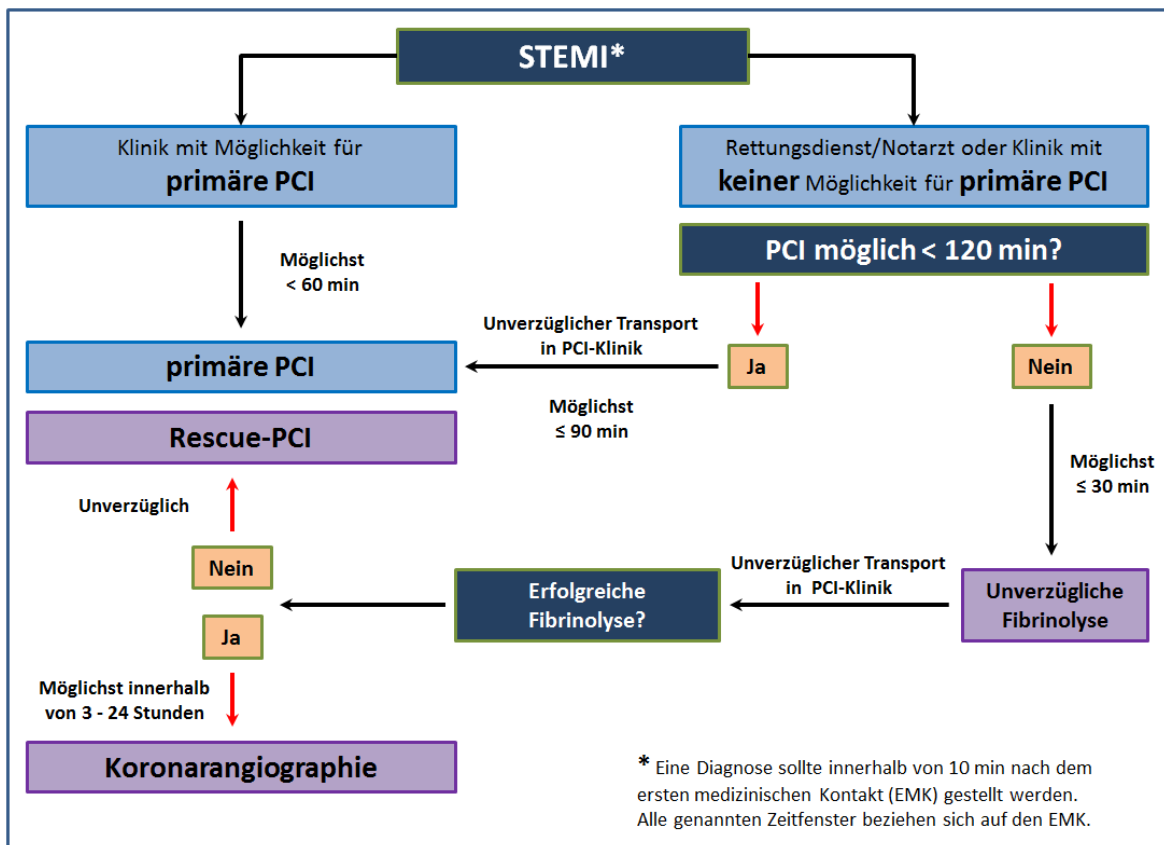


Abb. 7: Prähospitalen und hospitalen Management, Reperfusionstrategien innerhalb von 24 Stunden nach EMK. STEMI = Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; PCI = perkutane Koronarintervention; EMK = erster medizinischer Kontakt. (Modifiziert nach Steg et al. 2012^[14])

Beim akuten Myokardinfarkt mit ST-Hebung (STEMI) gilt, die Dauer des Zeitintervalls zwischen dem Auftreten erster Symptome bis hin zur Einleitung einer definitiven Behandlung möglichst zu verkürzen. Daher sind gewisse diagnostische Schritte bei Patienten mit Verdacht auf STEMI zu vernachlässigen: Die Messung von biochemischen Markern darf die Therapieentscheidung nicht verzögern; auch den bildgebenden Verfahren wird in der Akutphase des STEMI wenig Beachtung geschenkt.^[14]

Wie schon unter 1.3.2 beschrieben, besteht in der klinischen Symptomatik zwischen NSTEMI/IAP und STEMI ein fließender Übergang. Die Arbeitsdiagnose „STEMI“ sollte möglichst schon prästationär gestellt werden und basiert auf folgenden EKG-Kriterien: ST-Strecken-Hebung $> 0,1$ mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen, ST-Strecken-Hebungen $> 0,2$ mV in mehr als zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen oder Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik.^[6]

Aufgrund der zugrunde liegenden Pathophysiologie des STEMI, können sehr rasch Herzrhythmusstörungen, mit den Folgen eines Herz-Kreislaufstillstandes auftreten. Daher ist nicht verwunderlich, dass die Gesamtmortalität beim STEMI in der ersten Stunde nach Symptombeginn am höchsten ist.^[14] Die rasche Diagnosestellung und der umgehende Transport in ein Krankenhaus mit Herzkatheterlabor (und PCI-Bereitschaft) stehen im Vordergrund. Sollte es nicht möglich sein, STEMI-Patienten innerhalb von zwei Stunden (nach Erstkontakt) einer entsprechenden Reperfusionstherapie zuzuführen (z.B. durch lange Anfahrtszeiten, fehlende Infrastruktur), ist die prästationäre Fibrinolyse empfohlenes Mittel der Wahl (unter Berücksichtigung der absoluten und relativen Kontraindikationen).^[14]

Nach stationärer Aufnahme muss umgehend entschieden werden, welche Form der Reperfusionstherapie, unter Beachtung des Allgemeinzustandes (Schock), des Zeitfensters und der logistischen Möglichkeiten optimal ist. Dabei darf die Einleitung einer (geplanten) Lysetherapie nicht länger als 30 Minuten benötigen; bei geplanter primärer PCI darf die „Door-to-balloon“-Zeit nicht mehr als 60 Minuten betragen.^[6]

Im Falle einer erfolgreichen Fibrinolyse, sollte der Patient innerhalb von 3-24 Stunden einer Koronarangiographie zugeführt werden; wenn nötig mit anschließender mechanischer Revaskularisation (PCI, CABG).^[21]

Die Perkutane Koronarintervention (PCI), mit besonderem Augenmerk auf die Stent-Implantation, wurde schon in Kapitel 1.3.3 beschrieben.

Bei der Behandlung des STEMI, kann die PCI auf unterschiedliche Weise eingesetzt werden: Als primäre PCI (ohne zusätzliche Lysetherapie), Rescue-PCI (bei ineffektiver Lysetherapie), „facilitated“ PCI (Kombination aus primärer Lysetherapie mit nachfolgender PCI) oder „Ischemia-guided“ PCI.^[6,13]

Lässt es die Infrastruktur zu und werden die zeitlichen Richtlinien erfüllt, ist die primäre PCI Mittel der Wahl und einer Fibrinolyse vorzuziehen.^[21]

Die operative Myokardrevaskularisation beim STEMI besitzt als Alternative zur frühen Reperfusionstrategie keine Bedeutung. Die Gründe dafür sind die oft beträchtliche Zeitverzögerung bis zum Beginn einer Operation und die hohe Komplikationsrate von Akuteingriffen. Unter folgenden Umständen kann eine Bypassoperation bei STEMI-Patienten in Betracht gezogen werden:^[6]

- ❖ Erfolgreiche PCI mit persistierendem Verschluss eines Gefäßes, wenn eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder die erwartete Letalität des chirurgischen Eingriffs kleiner ist als die einer rein medikamentösen Therapie;
- ❖ eine für die PCI ungeeignete Koronarmorphologie (z.B. Hauptstammstenose oder schwere diffuse Dreigefäßerkrankung) ohne klar zu identifizierende „führende“ Stenose;
- ❖ Komplikationen nach PCI (z.B. Perforation eines Koronargefäßes);
- ❖ schwere Infarktfolgen (mit begleitender Koronarrevaskularisation), wie schwere Mitralklappeninsuffizienz durch Kapillarmuskeldysfunktion oder -abriss, Ventrikelperforation, Ventrikelseptumdefekt.

Abschließend lässt sich sagen, dass bei Patienten mit STEMI oberstes Ziel ist, die totale Ischämiezeit (= Zeit von Symptombeginn bis zum Beginn der Reperfusionstherapie) zu reduzieren, unabhängig von der gewählten Reperfusionstrategie.^[6]

Als Begleittherapie zur Reperfusion kommen (wie in der stationären Therapie des NSTEMI-ACS) Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer (siehe Kapitel 1.4), ACE-Hemmer/AT1-Blocker/Aldosteronantagonisten, Nitrate und andere Substanzen zur Anwendung.^[6]

1.4 Duale Antiplättchentherapie (DAPT)

Die DAPT mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten ist ein Eckpfeiler in der Therapie des ACS (NSTEMI/IAP, STEMI) sowie nach Stent-Implantation, zur Verminderung thrombotischer Komplikationen.^[13,22-24]

1.4.1 Rolle der Thrombozyten bei der Entstehung von Thrombosen

Durch mechanische Schädigung, hervorgerufen durch Bluthochdruck, Plaqueruptur bzw. PCI, kommt es zu einer Endothelläsion. Dies führt zur Freilegung subendothelial gelegener Kollagenfasern, der Expression von Von-Willebrand- und „Tissue“-Faktor und zur Bildung kleiner Mengen von Thrombin. Die Adhäsion von Thrombozyten erfolgt durch Bindung an Kollagen und Von-Willebrand-Faktor (primäre Agonisten). Unmittelbar nach Anlagerung der Thrombozyten kommt es zu deren Aktivierung. Der erste Schritt dieses Aktivierungsprozesses ist die Sekretion von (sekundären) Agonisten: Thromboxan A₂ (gebildet aus Arachidonsäure), Adenosindiphosphat (ADP) aus den „dense granula“ und Serotonin. Durch die Freisetzung dieser Stoffe, kommt es zur Aktivierung weiterer Thrombozyten. Über das vasokonstriktorisch wirksame Thromboxan A₂ (welches an Tx-Rezeptoren bindet), ADP (gebunden an G-Protein-gekoppelte P2Y₁₂- und P2Y₁-Rezeptoren), sowie die Spaltung proteaseaktivierter Rezeptoren durch Thrombin, kommt es zur Expression eines Rezeptorkomplexes (Glykoprotein (GP) IIb/IIIa) auf der Thrombozytenmembran. Fibrinogen bindet an aktivierte GP-IIb/IIIa-Rezeptoren und führt so zur stabilen Plättchenaggregation. Aktivierte Thrombozyten exponieren gerinnungsaktive Phospholipide, die über ein Andocken von aktivierten Gerinnungsfaktoren die Gerinnungskaskade beschleunigen; es kommt zur Freisetzung großer Mengen von enzymatisch aktivem Thrombin („thrombin burst“). Thrombin aktiviert weitere Thrombozyten und spaltet aus Fibrinogen niedermolekulare Peptide (Fibrinopeptide) ab, die sich zu einem Fibrinpolymer zusammenlagern (koagulieren). Das so entstandene Gerinnsel ist jedoch noch recht instabil. Erst durch die Wirkung von Faktor XIII, der durch Thrombin aktiviert wird, kommt es zu einer Polymerisation des Fibringerüsts, mit Stabilisierung des Plättchen-Fibrin-Thrombus.^[25,26]

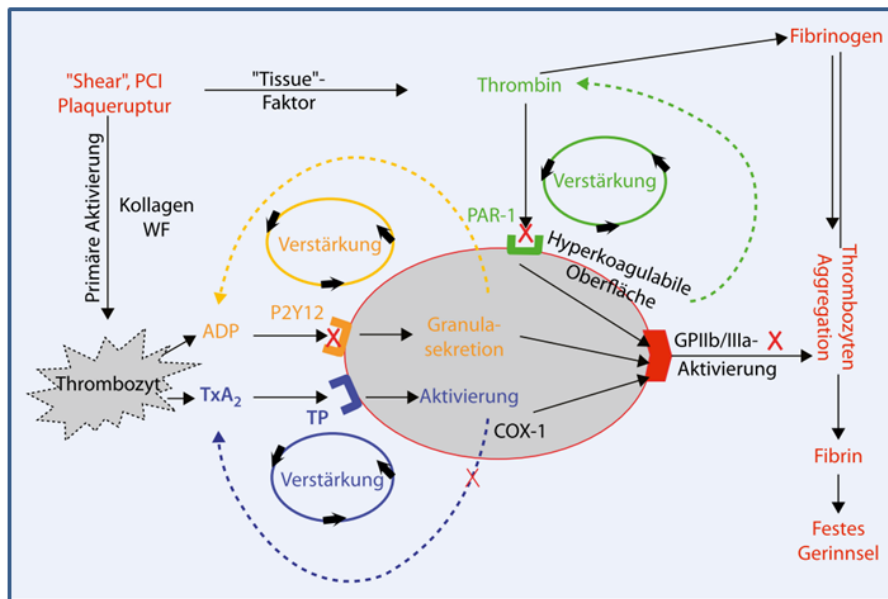


Abb. 8: Zentrale Rolle von Thrombozyten im Zusammenspiel mit der plasmatischen Gerinnung, bei der Entstehung von Thrombosen. Rotes X = Wirkort von thrombozytenhemmenden Substanzen; ADP = Adenosindiphosphat; COX-1 = Cyclooxygenase-1; GP = Glykoprotein; P2Y12 = P2Y12-Rezeptor; PAR-1 = proteaseaktivierter Rezeptor-1; PCI = perkutane Koronarintervention; TP = Thromboxan-Rezeptor; TxA₂ = Thromboxan A₂; WF = Von-Willebrand-Faktor.^[26]

1.4.2 Acetylsalicylsäure (Aspirin®, Thrombo-ASS®)

Acetylsalicylsäure wird (wenn oral verabreicht) rasch im Magen und oberen Darmtrakt resorbiert (höchste Plasmakonzentration nach 30-40 min; Effekt der Plättchenhemmung bereits nach 60 min nachweisbar). Die Halbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt nur 15-20 min, dennoch erfolgt eine Hemmung der Thrombozyten über die Dauer ihrer Lebensspanne (7-10 Tage; ca. 10-12% der zirkulierenden Thrombozyten werden innerhalb von 24 Stunden nachgebildet). Der Wirkmechanismus von Acetylsalicylsäure beruht auf einer irreversiblen Hemmung der thrombozytären Cyclooxygenase-1 (COX-1) und verhindert somit die für die Plättchenaktivierung essentielle Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten. Die finale Aktivierung der thrombozytären GP-IIb/IIIa-Rezeptoren wird dadurch nur wenig beeinflusst, was zu einer insgesamt schwachen Antiplättchenwirkung führt. Dies gab Anlass zur Suche nach pharmakologischen Alternativen. Als Zielstruktur bot sich ADP an, neben Thromboxan A₂ der wichtigste autokrine Plättchenaktivator in vivo.^[13,27,28]

1.4.3 Clopidogrel (Plavix®)

Clopidogrel ist ein inaktives Pro-Drug und wird nach Spaltung durch Esterasen im Darm, in zwei hepatischen Metabolisierungsschritten, unter Beteiligung von Cytochrom-P450, in den aktiven Metaboliten umgewandelt.^[26] Dieser bindet irreversibel an den P2Y12-Rezeptor der Thrombozyten und verhindert so die Bindung und Wirkung von ADP. Dies führt zur Blockade aller über diesen (P2Y12-)Rezeptor vermittelten Plättchenfunktionen, inklusive der finalen Aktivierung des GP-IIb/IIIa-Rezeptors, mit nachfolgender Plättchenaggregation.^[28] Aufgrund der irreversiblen Hemmung des P2Y12-Rezeptors, hält die Wirkung von Clopidogrel über die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten an.

Nachteilig ist der langsame Wirkungseintritt von Clopidogrel: Nach Verabreichung einer 600-mg-„Loading“-Dosis (höchste Plasmakonzentration nach 1-2 h), wird die maximale Plättchenaggregation in den meisten Fällen erst nach 4-6 h erreicht.^[29] Neben der schon sehr niedrigen Bioverfügbarkeit von ca. 15%, können weitere Faktoren für die variable Wirksamkeit von Clopidogrel verantwortlich gemacht werden, wobei es trotz therapeutischer Dosis zu inadäquater Plättchenaggregation und dem Auftreten von ischämischen Komplikationen kommen kann: Bei bis zu 30% aller mit Clopidogrel behandelten Patienten liegt eine „Clopidogrelresistenz“ (*high on-treatment platelet reactivity*, HTPR) vor.^[13,30-33]

Weiters können eine inadäquate Dosierung oder Absorption^[34,35], Medikamenteninteraktionen (bei gleichzeitiger Einnahme von Statinen, Protonenpumpenhemmern bzw. Kalziumantagonisten)^[36-39] und genetische Polymorphismen^[40-43] die Wirksamkeit von Clopidogrel beeinträchtigen.

Die zusätzliche Gabe von Clopidogrel zur Standardtherapie mit ASS, wurde erstmals in der „The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)“-Studie nachgegangen. Untersucht wurde die Wirkweise von Clopidogrel (300 mg „Loading“-Dosis, gefolgt von 75 mg täglich - über einen Zeitraum von 9-12 Monaten) kombiniert mit Aspirin gegen Aspirin als Monotherapie. Dabei zeigte sich eine deutliche Reduktion des Risikos atherosklerotischer Komplikationen (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) von 11,4% auf 9,3% ($p < 0,001$). Dem gegenüber stand ein vermehrtes Auftreten

schwerer Blutungen von 2,7% vs. 3,7% ($p < 0,001$), jedoch mit einer nicht-signifikanten Zunahme lebensbedrohlicher und tödlicher Blutungen.^[44] Aufgrund dieser Ergebnisse und dem insgesamt positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis, wurde die DAPT mit ASS + Clopidogrel in die Leitlinien zur Behandlung des ACS aufgenommen.^[13]

Wie schon erwähnt, liegt bei bis zu 30% aller mit Clopidogrel behandelten Patienten eine „Clopidogrelresistenz“ (*high on-treatment platelet reactivity*, HTPR) vor, d.h. dass es auch in hohen oder sehr hohen Dosen zu keiner ausreichenden P2Y12-Rezeptor-Blockade kommt und damit einhergehend ein 2 bis 12-fach erhöhtes relatives Risiko ischämischer Komplikationen besteht.^[13,30-33]

Bonello et al. definierte im Jahr 2010, auf der Basis vorhandener Studien, sogenannte „Cut-offs“ für die HTPR:^[31]

- > 46% maximale 5- μ mol/l ADP-induzierte Aggregation in der LTA,
- > 468 „aggregation units“ (AU)/min bei ADP für das Multiplate[®],
- > 235 - 240 „P2Y12 reaction units“ (PRU) für das VerifyNow[®]-P2Y12-Assay und
- > 50% „platelet reactivity index“ (PRI) für das VASP-P-Assay[®].

1.4.4 Prasugrel (Efient[®])

Prasugrel zählt zur neuen Generation von Thienopyridinen. Wie Clopidogrel, ist Prasugrel ein inaktives Pro-Drug mit irreversibler P2Y12-Rezeptor-Hemmung. Prasugrel benötigt im Gegensatz zu Clopidogrel nur einen hepatischen Metabolisierungsschritt, um in seinen aktiven Metaboliten überführt zu werden.^[45] Der Wirkungseintritt erfolgt bereits nach 30 min (höchste Plasmakonzentration) und die maximale durchschnittliche Plättchenhemmung von 60-70% wird ca. 2-4 h nach Verabreichung der „Loading“-Dosis erreicht.^[33,46,47] Verglichen mit Clopidogrel, hat Prasugrel daher einen wesentlich schnelleren Wirkungseintritt und eine stärkere Wirksamkeit.^[46] Ebenfalls konnten bisher keine wesentlichen Medikamenteninteraktionen nachgewiesen werden.^[13] Das Auftreten einer *high on-treatment platelet reactivity* (HTPR) unter Prasugrel wurde 2012 von Bonello et al. beschrieben.^[48]

Die empfohlene „Loading“-Dosis für Prasugrel beträgt 60 mg, gefolgt von 5-10 mg täglich; dies gründet sich auf der „Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TRITON-TIMI) 38“-Studie, wo (bei Patienten mit ACS und PCI) Prasugrel (60 mg „Loading“-Dosis, 10 mg/Tag Erhaltungsdosis) mit Clopidogrel (300 mg „Loading“-Dosis, 75 mg/Tag Erhaltungsdosis) verglichen wurde. Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) wurde von 11,2% (Clopidogrel) auf 9,3% (Prasugrel) gesenkt ($p < 0,001$), dem gegenüber stand aber ein vermehrtes Auftreten schwerer Blutungen (2,4% vs. 1,8%; $p = 0,03$).^[23] Eine Subgruppenanalyse der TRITON-TIMI 38-Studie (nur CABG-Patienten), zeigte eine deutliche Reduktion der Gesamtmortalität in der mit Prasugrel behandelten Gruppe (8,7% vs. 2,3%; $p = 0,025$).^[49]

1.4.5 Ticagrelor (Brilique®)

Ticagrelor ist ein reversibler P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist und gehört in die neue Substanzklasse von Thrombozytenaggregationshemmern, den Cyclopentyltriazolopyrimidinen. Ticagrelor unterliegt keiner Biotransformation, und wirkt daher umgehend nach parenteraler Resorption direkt am P2Y₁₂-Rezeptor, als reversibler und nicht-kompetitiver Antagonist.^[50] Ticagrelor wirkt daher schneller und stärker als andere P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten; die maximale durchschnittliche Plättchenhemmung von ca. 80% wird bereits nach 2 h erreicht. Trotz Reversibilität und schneller Wirkweise, kommt es erst ca. 3 Tage nach der letzten Einnahme zum Abklingen der Wirkung (20% Plättchenhemmung).^[51,52] Die empfohlene „Loading“-Dosis für Ticagrelor beträgt 180 mg, gefolgt von 2 x täglich 90 mg als Erhaltungsdosis.^[13]

Die therapeutische Effektivität von Ticagrelor beim ACS wurde in der PLATO-Studie (PLATelet inhibition and patient Outcomes) untersucht. Ticagrelor wurde nach einer 180 mg „Loading“-Dosis, gefolgt von 2 x täglich 90 mg, mit einer Standard-Clopidogrel-Dosis (300 mg „Loading“-Dosis, 75 mg/Tag Erhaltungsdosis) verglichen; Beobachtungszeitraum 12 Monate. Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) wurde von 11,7% (Clopidogrel) auf 9,8% (Ticagrelor) gesenkt ($p < 0,001$).

Bezüglich des Auftretens schwerer Blutungen, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Clopidogrel 11,2% vs. Ticagrelor 11,6%; $p = 0,43$).^[24] Exkludiert man jedoch jene Patienten, die sich im Rahmen der Studie einer CABG-Operation unterziehen mussten, so kam es zu einem vermehrten Auftreten von Spontanblutungen unter Ticagrelor (3,8% vs. 4,5%; $p = 0,03$). Bezogen auf CABG-Patienten, kam es in der Ticagrelor-Gruppe zu einer deutlichen Reduktion der Gesamtmortalität (9,7% vs. 4,7%; $p < 0,001$).^[53]

1.4.6 Klinische Empfehlungen, Leitlinien

Die derzeit gültigen Empfehlungen (Indikationen, Dosierung, Kontraindikationen) sind in den nachfolgenden [Tab. 6-8](#) aufgelistet.

NSTE-ACS --- Empfehlungen für die orale Thrombozytenaggregationshemmung:

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Alle Patienten ohne Kontraindikation sollten Acetylsalicylsäure mit einer Initialdosis von 150-300 mg und einer Erhaltungsdosis von 75-100 mg täglich auf Dauer und unabhängig von der ansonsten gewählten Behandlungsstrategie erhalten.	I	A
Ein P2Y12-Inhibitor sollte der Medikation mit Acetylsalicylsäure alsbald möglich hinzugefügt und über 12 Monate beibehalten werden, falls keine Kontraindikation, wie zum Beispiel ein stark erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt.	I	A
Ein Protonenpumpenhemmer (vorzugsweise nicht Omeprazol) wird in Kombination mit dualer Plättchenaggregationshemmung bei Patienten mit zurückliegender gastrointestinaler Blutung oder Ulcus empfohlen und ist bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren (H. pylori-Infektion, Alter ≥ 65 Jahre, gleichzeitiger Einnahme von Antikoagulantien oder Steroiden) angebracht.	I	A
Längerfristiges oder permanentes Absetzen von P2Y12-Inhibitoren innerhalb von 12 Monaten nach dem Indexereignis ist nicht zu empfehlen, wenn es nicht klinisch erforderlich ist.	I	C
Ticagrelor (180 mg „Loading-Dosis“, dann 2 x 90 mg/Tag) ist bei allen Patienten mit einem moderaten bis hohen Risiko ischämischer Ereignisse (z.B. erhöhtes Troponin) empfohlen, unabhängig von der initialen Behandlungsstrategie und auch bei Patienten, die mit Clopidogrel vorbehandelt sind (Clopidogrel sollte abgesetzt werden, wenn Ticagrelor begonnen wird).	I	B
Prasugrel (60 mg „Loading-Dosis“, dann 10 mg/Tag) ist bei allen Patienten empfohlen, die nicht mit P2Y12-Inhibitoren vorbehandelt sind (vor allem Patienten mit Diabetes), deren Koronar Anatomie bekannt ist und die einer PCI zugeführt werden, wenn kein hohes Risiko lebensbedrohlicher Blutungen oder andere Kontraindikationen bestehen.	I	B
Clopidogrel (600 mg „Loading-Dosis“, dann 75 mg/Tag) ist bei Patienten empfohlen, die kein Ticagrelor oder Prasugrel erhalten können.	I	A
Eine „Loading-Dosis“ von 600 mg Clopidogrel (oder eine zusätzliche Dosis von 300 mg zum Zeitpunkt der PCI nach einer initialen „Loading-Dosis“ von 300 mg) ist bei Patienten empfohlen, die einer invasiven Strategie zugeführt werden und die kein Ticagrelor oder Prasugrel erhalten können.	I	B

Empfehlungen (Fortsetzung)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Eine erhöhte Erhaltungsdosis von 150 mg Clopidogrel/Tag sollte während der ersten 7 Tage bei Patienten erwogen werden, die mittels PCI behandelt wurden und bei denen kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt.	IIa	B
Eine erhöhte Erhaltungsdosis von Clopidogrel auf der Basis von Thrombozytenfunktionstests ist nicht als Routine indiziert, kann aber in ausgewählten Fällen erwogen werden.	IIb	B
Genotypisierung und/oder Thrombozytenfunktionstests können bei Clopidogreltherapie im Einzelfall erwogen werden.	IIb	B
Bei Patienten unter Behandlung mit P2Y12-Inhibitoren, die sich einem elektiven großen chirurgischen Eingriff unterziehen müssen (einschließlich CABG-Operation), sollte erwogen werden, die Operation für zumindest 5 Tage nach Absetzen von Ticagrelor und Clopidogrel sowie für zumindest 7 Tage nach Absetzen von Prasugrel zu verschieben, falls klinisch möglich und falls der Patient nicht ein hohes Risiko für ischämische Komplikationen aufweist.	IIa	C
Der (Wieder-)Beginn einer Therapie mit Ticagrelor oder Clopidogrel sollte nach CABG-Operation so schnell wie sicher möglich geplant werden.	IIa	B
Die Kombination von Acetylsalicylsäure mit einem NSAID (selektive COX-2-Inhibitoren und nicht-selektive NSAID) ist nicht empfohlen.	III	C

Tab. 6: NSTEMI-ACS: Empfehlungen für die orale Thrombozytenaggregationshemmung. PCI = perkutane Koronarintervention; CABG = aortokoronare Bypassoperation; NSAID = nichtsteroidales Antirheumatikum; COX-2 = Cyclooxygenase-2. (Modifiziert nach Hamm et al. 2011^[13])

STEMI --- Empfehlungen für die orale Thrombozytenaggregationshemmung:

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Acetylsalicylsäure oral oder i.v. (falls orale Gabe nicht möglich), wenn nicht bereits bestehend, ist empfohlen.	I	B
Ein ADP-Rezeptorblocker sollte der Medikation mit Acetylsalicylsäure baldmöglichst hinzugefügt werden:	I	A
▪ Prasugrel , wenn in der Vorgeschichte kein Schlaganfall/TIA, Alter < 75 Jahre.	I	B
▪ Ticagrelor .	I	B
▪ Clopidogrel , wenn Prasugrel oder Ticagrelor nicht zur Verfügung stehen oder bei vorhandenen Kontraindikationen.	I	C

Tab. 7: Periprozedurale Thrombozytenaggregationshemmung bei primärer PCI. i.v. = intravenös; ADP = Adenosindiphosphat; TIA = transitorische ischämische Attacke. (Modifiziert nach Steg et al. 2012^[14])

bei primärer PCI	
Aspirin	150-300 mg „Loading-Dosis“ oral oder 80-150 mg i.v. (falls orale Gabe nicht möglich), dann als Erhaltungsdosis 75-100 mg täglich.
Clopidogrel	600 mg „Loading-Dosis“ oral, Erhaltungsdosis von 75 mg/Tag.
Prasugrel	60 mg „Loading-Dosis“ oral, Erhaltungsdosis von 10 mg/Tag. Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg, wird eine Erhaltungsdosis von 5 mg/Tag empfohlen. Bei Patienten > 75 Jahre, ist der Einsatz von Prasugrel nicht zu empfehlen (wenn dennoch nötig, Erhaltungsdosis von 5mg/Tag).
Ticagrelor	180 mg „Loading-Dosis“ oral, Erhaltungsdosis 2 x 90 mg täglich.
bei fibrinolytischer Therapie	
Aspirin	150-500 mg „Starting-Dosis“ oral oder 250 mg i.v. (falls orale Gabe nicht möglich)
Clopidogrel	300 mg „Loading-Dosis“ oral, wenn Alter ≤ 75 Jahre, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 75 mg/Tag.
ohne Reperfusionstherapie	
Aspirin	150-500 mg „Starting-Dosis“ oral
Clopidogrel	75 mg/Tag oral

Tab. 8: Dosierung der antithrombozytären Therapie. i.v. = intravenös. (Modifiziert nach Steg et al. 2012^[14])

Die Thrombozytenfunktionsdiagnostik wird in Kapitel 4 beschrieben.

1.4.7 Komplikationen in der operativen Medizin

Etwa 10-15% aller Patienten mit ACS benötigen eine CABG-Operation^[53-55] und 5% aller Patienten nach Stent-Implantation, müssen sich im Laufe des 1. Jahres (nach Stent-Implantation) einer nicht-kardialen Operation unterziehen.^[56] Patienten, die unter laufender DAPT operiert werden müssen, gelten als Risikopatienten. Während das Absetzen der DAPT (oder eine thrombozytäre Hyperreagibilität, plasmatische Hyperreagibilität, eingeschränkte Resorption von Clopidogrel um.) die Gefahr *ischämischer Komplikationen* (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) drastisch erhöht, ist eine Weiterführung der Medikation mit dem Risiko *chirurgischer Blutungskomplikationen* behaftet.^[26]

Rezente Meta-Analysen zeigten auf, dass bei Patienten, die sich einer CABG-Operation unterziehen mussten und die letzte Einnahme eines P2Y12-Inhibitors 2-7 Tage präoperativ erfolgte, das Auftreten schwerer Blutungen, die Reoperationsrate und der Transfusionsbedarf signifikant anstieg, verglichen mit der Kontrollpopulation.^[57,58]

Ein gehäuftes Auftreten von chirurgischen Blutungen unter laufender DAPT bei nicht-kardialen Operationen, wird mit 1-21% angegeben (jedoch ohne zeitlichen Zusammenhang zwischen Stent-Implantation und Operation).^[56,59-61]

2. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND DER STUDIE

Ist die präoperative Thrombozytenfunktionshemmung mit dem Blutverlust bei Akut-CABG unter laufender dualer Antiplättchentherapie assoziiert?

ClinicalTrials.gov Identification Number: [NCT01468597](#)

Große randomisierte, kontrollierte Studien belegen den antiischämischen Benefit einer DAPT bei Patienten mit ACS und nach Stent-Implantation.^[22,62-64] Demzufolge empfehlen die rezenten kardiologischen Leitlinien die Durchführung einer DAPT für 1 bis optimalerweise 12 Monate nach Implantation eines *bare metal stents* (BMS) und für zumindest 12 Monate nach Implantation eines *drug eluting stents* (DES).^[65] Diesem antiischämischen Benefit steht ein bis zu 40% erhöhtes relatives Risiko schwerwiegender Blutungen, bei einer antiaggregatorischen Therapiedauer von mehr als einem Monat, gegenüber.^[66,67]

Die „The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)“-Studie zeigte eine nicht signifikante 1,2 bis 2,1% erhöhte Inzidenz lebensbedrohlicher und schwerer Blutungen bei jenen Patienten, die sich unter laufender DAPT einer akuten aortokoronaren Bypassoperation (CABG) unterziehen mussten.^[44] Betroffen waren jene Patienten, die innerhalb von 5 Tagen nach der letzten Clopidogrel-Gabe operiert wurden.^[44] Basierend auf den CURE-Daten, empfehlen die rezenten kardiochirurgischen Leitlinien, Clopidogrel zumindest 5-7 Tage präoperativ abzusetzen, um das Blutungsrisiko zu minimieren (2A-Empfehlung).^[68]

Zahlreiche seit CURE publizierte Studien, bestätigen den Zusammenhang zwischen präoperativer Dauer der Clopidogrel-Gabe und operationsbedingtem Blutungsrisiko, jedoch gibt es auch zahlreiche Studien die dies widerlegen. Während Ebrahimi et al.^[55] ein vergleichbares Blutungsrisiko bei Patienten unter DAPT und Acetylsalicylsäure-Monotherapie beschreiben, ist die präoperative DAPT bei Kim et al. mit einem 40 bis 80% erhöhten relativen Transfusionsrisiko und einem 10-fach erhöhten relativen Reoperationsrisiko im Vergleich zur Acetylsalicylsäure-Monotherapie assoziiert.^[19,69] Heterogenität der genannten Studien, variable Clopidogrel-Wirksamkeit, unterschiedliche Blutungsdefinitionen, fehlende Transfusionstrigger und mangelnde Kontrolle hinsichtlich blutungsrelevanter Kovariaten, machen eine definitive Aussage hinsichtlich Clopidogrel-assoziiertem chirurgischen Blutungsrisiko derzeit schwer möglich.^[19,30,44,55,69]

Ebenfalls sind die in Kapitel 1.4.7 genannten Punkte (Komplikationen in der operativen Medizin) wesentlich für den wissenschaftlichen Hintergrund dieser Studie.

Während Sibbing et al. in einer pharmakologischen Untersuchung mittels Multiplate® den Zusammenhang zwischen Ausmaß einer Clopidogrel-induzierten Thrombozytenfunktionshemmung und dem Risiko schwerwiegender Blutungen bei Patienten nach koronarer Intervention belegen, fehlen ähnliche Untersuchungen im kardiochirurgischen Bereich.^[70]

Pharmakodynamische Untersuchungen belegen eine ausgeprägte und weniger variable Wirksamkeit von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel.^[71] Demzufolge zeigen die Ergebnisse der „Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TRITON-TIMI) 38“-Studie, dass bei Patienten mit ACS, Prasugrel mit einem 19% niedrigeren Risiko ischämischer Ereignisse, aber mit einem 32% höheren Risiko schwerwiegender Blutungen (im Vergleich zu Clopidogrel) assoziiert war. Gleichzeitig war die Blutungshäufigkeit bei jenen Patienten, die sich unter Prasugrel-Therapie einem CABG unterziehen mussten, um 10,2% höher, als bei Clopidogrel-Patienten, was die Vermutung eines direkten Zusammenhanges zwischen dem Ausmaß der Thrombozytenfunktionshemmung und einer CABG-assoziierten Blutung bestärkt.^[23]

Die Bestätigung dieses Zusammenhanges, anhand pharmakodynamischer Messungen der präoperativen Clopidogrelwirkung, würde einen elementaren Beitrag zum perioperativen Management jener 10-15% von Patienten beitragen, die sich unter laufender DAPT einem Akut-CABG unterziehen müssen und bei denen Ischämie-Risiko und ökonomische Überlegungen ein 5-tägiges Clopidogrel-freies Intervall verbieten.^[55,72] Während bei eingeschränkter Clopidogrel-Wirksamkeit der Benefit von Thrombozyten-Konzentraten (im Falle einer operationsbedingten Blutung) zu hinterfragen ist, ist der Zusammenhang zwischen Thrombozyten-Transfusionen und ischämischen Ereignissen in der Herzchirurgie belegt.^[73] Der negative Einfluss auf Offenhaltungsrate der *Grafts* wird diskutiert.^[74]

2011 hat das „Bleeding Academic Research Consortium (BARC)“ standardisierte Blutungsdefinitionen publiziert, mit dem Ziel, die Sicherheit unterschiedlicher antithrombotischer Therapien vergleichbarer zu machen. Erstmals wurde dadurch eine einheitliche Definition für eine CABG-assoziierte Blutung unter laufender DAPT formuliert.^[75]

Darüber hinaus, sprechen die Empfehlungen der „Society of Cardiothoracic Surgeons“ und der „European Society of Cardiology“ aus dem Jahr 2011 erstmals die Möglichkeit an, die präoperative Wartezeit bei Patienten, die sich unter laufender Therapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen müssen, durch den Einsatz von Thrombozytenfunktionstests zu verkürzen.^[13,76]

Obwohl derzeit weder ein sicherer „Cut-off“, noch ein ideales Assay definiert ist, unterstreichen die Ergebnisse von TARGET-CABG die Sicherheit dieses Zuganges.^[77]

3. MATERIALIEN und METHODEN

Bei der hier vorgestellten Studie, handelt es sich um eine noch laufende Studie (*ongoing trial*). Aufgrund des Zeitpunktes dieser Arbeit, kann daher nur auf bestimmte Punkte eingegangen werden, auch wenn im Folgenden der Studienablauf ausführlich beschrieben wird.

3.1 Ziel der Studie, Endpunkt

Das primäre Ziel der Studie war, zu untersuchen, ob bei Patienten, die sich unter laufender DAPT einer akuten, aortokoronaren Bypassoperation (CABG) unterziehen mussten, ein Zusammenhang besteht, zwischen präoperativ gemessener ADP-induzierter Aggregation (5- μ mol/l ADP; gemessen mittels LTA) und dem Drainageblutverlust während der ersten 24 Stunden postoperativ (= festgelegter Endpunkt).

3.2 Studiendesign

Bei der hier im Folgenden vorgestellten Studie, handelt es sich um eine prospektive, einarmige, monozentrische Beobachtungsstudie, im Sinne eines Pilotprojektes. Die Ergebnisse der präoperativen Thrombozytenfunktionsdiagnostik waren für die behandelnden Ärzte nicht zugänglich.

3.3 Patientenrekrutierung

Als Patienten wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die sich unter laufender DAPT (Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, Prasugrel bzw. Ticagrelor) einem Akut-CABG unterziehen mussten und ihre Einwilligung zu einer einmaligen präoperativen Blutabnahme (24 mL) gaben.

Einschlusskriterien:

1. Patienten, die sich unter laufender DAPT (Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, Prasugrel bzw. Ticagrelor) einem Akut-CABG, mit oder ohne gleichzeitigem Klappenersatz, unterziehen mussten.
2. Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien:

1. Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
2. Fibrinogen <150 mg%
3. laufende Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten
4. Reoperation

3.4 Studienablauf

Die Studie bestand aus einer Screening-Visite im Rahmen der anästhesiologischen Aufklärung und dauerte bis zur Entlassung des Patienten. Demographische Daten der Patienten, Medikation, Laborwerte, Drainageblutverlust, Menge der transfundierten Blutkomponenten und etwaige Reoperation wurden im Rahmen der Studienvsiste von einem Prüfarzt der laufenden Dokumentation entnommen und in einem CRF aufgezeichnet. Therapeutische Entscheidungen und Transfusionsmanagement oblagen ausschließlich den betreuenden Ärzten. Bei fehlender aktiver Blutung lag der Transfusionstrigger, in Abhängigkeit von der Hämodynamik, bei einem Hämoglobin zwischen 8 und 10 mg%. Das postoperative Gerinnungsmanagement erfolgte nach einem internen Standard, der bei fehlender Blutung die frühzeitige, postoperative Gabe von Acetylsalicylsäure (325 mg i.v.) vorsah.^[73] Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde im Rahmen des anästhesiologischen Aufklärungsgespräches vom verantwortlichen Anästhesisten eingeholt.

Bei Vorliegen einer positiven Einwilligungserklärung, erfolgte eine einmalige präoperative Blutabnahme von 24 mL, aus der ungestauten Vene. Als Blutabnahmeröhrchen kamen Greiner Vacuette®-Röhrchen zur Anwendung:

- 4 Gerinnungsröhrchen (4,5 mL) - beschichtet mit Natriumcitrat (3,8%)
- 1 Gerinnungsröhrchen (2 mL) - beschichtet mit Natriumcitrat (3,2%)
- 1 Hirudin-Blutentnahmeröhrchen (3,2 mL)

Nach der erfolgten Blutabnahme, wurden die Blutabnahmeröhrchen mittels Rohrpost an das KIMCL II des LKH Graz versandt und dort von den verantwortlichen Mitarbeitern in Empfang genommen.

Die Probenauswertung der Studie erfolgte im 24-Stunden-Betrieb. Während der Regelarbeitszeiten (07:00 bis 15:00 Uhr) waren entsprechend dafür geschulte Labormitarbeiter für die Probenauswertung verantwortlich. Außerhalb der Regelarbeitszeiten und am Wochenende bzw. an Feiertagen, wurde die zeitgerechte Probenauswertung durch eine eingerichtete Rufbereitschaft (3 wissenschaftliche Mitarbeiter) garantiert.

Folgende Laboruntersuchungen wurden durchgeführt:

1. *Light transmission aggregometry* (LTA, optische Aggregometrie) nach Born
2. *VASP-P-Assay*® (Durchflussszytometrie)
3. *Innovance*®-PFA-P2Y-Assay
4. *Multiplate*® (Impedanzaggregometrie)
5. *VerifyNow*®-P2Y12-Assay

Auf die Funktionsweise der in dieser Studie verwendeten Thrombozytenfunktionsassays wird in Kapitel 4 näher eingegangen.

3.5 Risiken

Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelte, bestanden keine studienbezogenen Risiken. Die Blutabnahme erfolgte im Rahmen der routinemäßigen, präoperativen Blutabnahme.

3.6 Abbruch der Studie bei einzelnen Probanden

Einer oder mehrere der folgenden Umstände führten zu einem Abbruch der Studie bei einem einzelnen Probanden (*Drop-out*):

- ❖ Die Rücknahme der Einwilligung des Probanden.
- ❖ Eine nicht verwertbare präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik, wie z.B. eine hämolytische Probe.

3.7 Fallzahl

Die ursprünglich berechnete Fallzahl betrug 80 Patienten. Nach einer Interimsanalyse, der Einführung standardisierter Blutungsdefinitionen (BARC) und Änderungen der Guidelines (hin zu Prasugrel, Ticagrelor), wurde eine Amendment an die Ethikkommission gestellt und weitere 80 Patienten in die Studie miteingeschlossen.

3.8 Ethische Überlegungen, Ethikkommission

Bei der Durchführung der Studie wurde die Deklaration von Helsinki (in der jeweils geltenden Fassung) beachtet. Ein Votum der zuständigen Ethikkommission wurde eingeholt: Studiennummer 21-202 ex 09/10. Erstvotum am 11.02.2010.

3.9 Archivierung und Datenschutz

Die Erhebung, Weitergabe, Speicherung und Auswertung persönlicher Daten erfolgte nach dem Datenschutzgesetz.

4. THROMBOZYTENFUNKTIONSDIAGNOSTIK

Im Folgenden wird die Funktionsweise der in dieser Studie verwendeten Thrombozytenfunktionsassays in übersichtlicher Form dargestellt:

4.1 *Light Transmission Aggregometry (LTA)*

(Lichttransmissionsaggregometrie, optische Aggregometrie)

Die Lichttransmissionsaggregometrie (LTA), eine turbidimetrische Methode, gilt als historischer Goldstandard in der Thrombozytenfunktionsdiagnostik.^[78]

„*Platelet Rich Plasma*“ (PRP, thrombozytenreiches Plasma) wird mittels niedertouriger Zentrifugation aus Citratblut gewonnen und abpipettiert. Die ruhenden Thrombozyten liegen in einer homogenen Suspension vor, die zu einer gleichmäßigen Trübung der Probe führen. Im „photometrischen“ Messansatz wird die Probe mit etwa 1000 rpm gerührt, um die Scherkräfte im Blutgefäß zu simulieren. Durch Zugabe von Plättchen-aktivierenden Substanzen (Agonisten, wie z.B. Collagen, ADP, Arachidonsäure, Thrombinanaloga, Ristocetin und Epinephrin), kommt es zur Bildung von Plättchenaggregaten und somit zu einer Abnahme der Trübung, welche photometrisch gegen homologes Plasma (*Platelet Poor Plasma*, PPP = Leerwert = 100% Aggregation) gemessen wird (Abb. 9).^[79]

Mögliche Nachteile dieser Methode sind, eine aufwendige Probenaufbereitung und die Notwendigkeit einer schnellen Probenverarbeitung, variable Reproduzierbarkeit, große benötigte Probenvolumina und die Notwendigkeit eines entsprechenden Labor-Settings. Ein Vorteil dieser Methode, es erlaubt die optische Kontrolle des Messergebnisses (%-Aggregation) am Bildschirm (auch während der Messung).^[26,78]

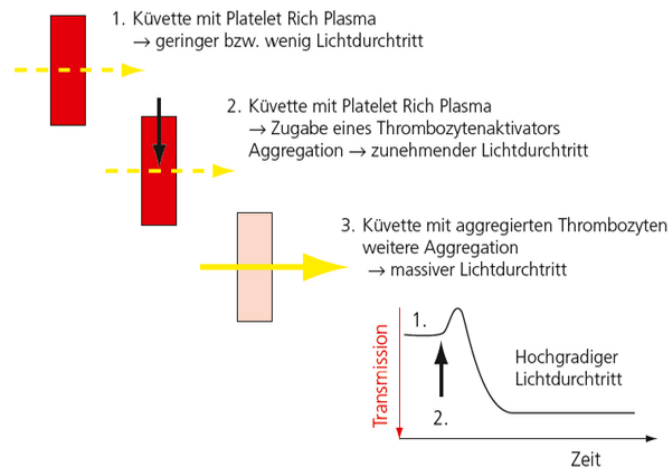


Abb. 9: Prinzip der optischen Aggregometrie. [79]

4.2 VASP-P-Assay®

(Durchflusszytometrie)

„*Vasodilator-stimulated-phosphoprotein*“ (VASP) ist ein in den Thrombozyten lokalisiertes regulatorisches Protein, das eine zentrale Rolle bei der Expression von GP-IIb/IIIa-Rezeptoren spielt und entweder in inaktiver, phosphorylierter Form (VASP-P) oder in aktiver, nichtphosphorylierter Form vorliegt. Die Blockade des P2Y12-Rezeptors (durch ADP) bewirkt eine Dephosphorylierung und führt somit zu einer Zunahme von VASP-P. Der VASP-P-Assay® (Fa. Biocytex, Marseille) misst VASP-P (als Maß für den Anteil der durch P2Y12-Antagonisten blockierten P2Y12-Rezeptoren) indirekt über eine Fluoreszenzmarkierung. Mittels der Fluoreszenzsignalintensität wird der „*platelet reactivity index*“ (PRI) berechnet. [78]

Ein PRI in der Größenordnung um 80%, korreliert mit einer normalen Thrombozytenfunktion, ein niedriger PRI von 20%, deutet auf eine erhebliche Thrombozytenfunktionshemmung am P2Y12-Rezeptor hin. [79]

Bei dieser Methode handelt es sich allerdings um keinen „funktionellen“ Thrombozytenfunktionstest, da über die Fluoreszenzintensität lediglich eine Quantifizierung der markierten Proteine durchgeführt wird. Nachteile dieser Methode: personalaufwändig, relativ kostenintensiv; Vorteile: gegebene Probenstabilität von bis zu 48 h. [26,79]

4.3 Innovance®-PFA-P2Y-Assay

(Platelet Function Analyzer, PFA-100®)

Beim Innovance®-PFA-P2Y-Assay (Fa. Siemens, Marburg) handelt es sich um ein Messsystem, das seit Mitte der 1990iger Jahre kommerziell erhältlich ist. Antikoaguliertes Vollblut wird mit einem konstanten Sog durch eine Kapillare gesaugt, wobei Scherkräfte erzeugt werden. Am Ende der Kapillare befindet sich eine Membran, mit einer Öffnung von 150 µm im Durchmesser. Diese Membran ist entweder mit Collagen und Epinephrin (COL/EPI), mit Collagen und ADP (COL/ADP) oder mit ADP und Prostaglandin (PGE₁, zum Nachweis von P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten) beschichtet, an der die aktivierten Thrombozyten aggregieren. Gemessen wird die „Verschlusszeit“ (*Closing Time, CT*), jene Zeitspanne, in der es zum Abreißen des kontinuierlichen Blutflusses kommt. Die Zeit von Testbeginn bis zum Verschluss der Membran wird in ms (Millisekunden) angegeben, und korreliert direkt mit der Wirkung der verabreichten Thrombozytenaggregationshemmer.^[79,80]

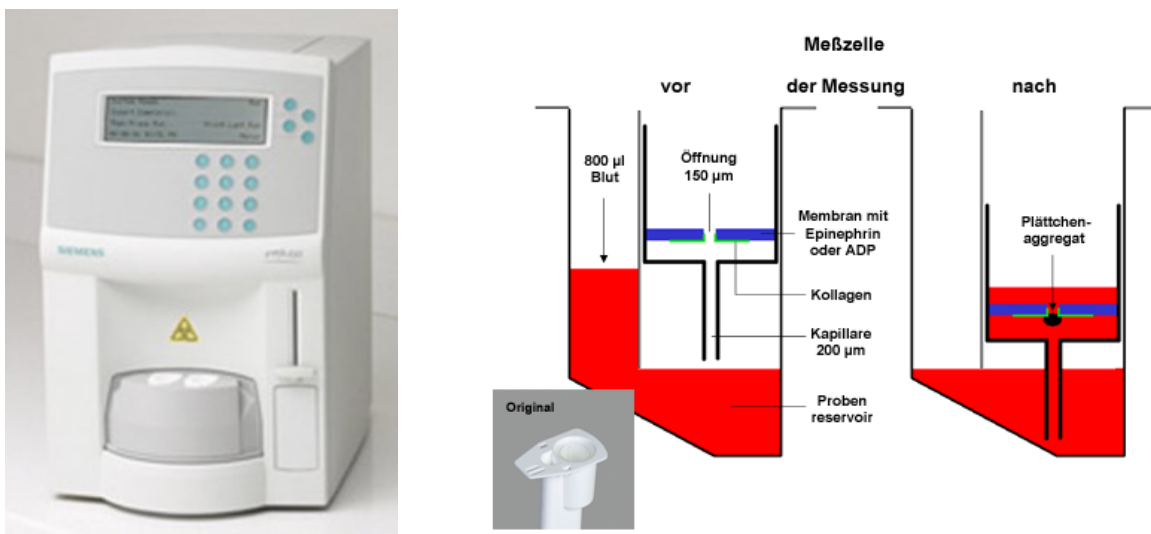


Abb. 10: links: PFA-100® (Fa. Siemens, Marburg).^[81] rechts: Messzelle des PFA-100®, vor und nach der Messung.^[80]

4.4 Multiplate®

Das Multiplate® (Fa. Hoffmann-La Roche AG, Basel), abgeleitet von „*multiple platelet function analyzer*“, basiert auf dem Prinzip der Impedanzaggregometrie. Bis zu fünf voneinander unabhängige Testkanäle, können mit einer (*single-use*) Testzelle bestückt werden, in die unzentrifugiertes (Hirudin-)Vollblut pipettiert wird. Nach Hinzugabe eines Agonisten (ASPI, ADP, TRAP oder Collagen) kommt es zur Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten an der Messelektrodenoberfläche (Abb. 11). Dies bewirkt eine Widerstandsänderung, die als Maß für die Aggregation („*aggregation units*“) herangezogen wird. Jede Messzelle beinhaltet vier Elektroden, die zwei unabhängige Sensoreinheiten bilden. Diese automatisch durchgeführten Doppelmessungen, dienen der internen Qualitätskontrolle. Ebenso besteht die Möglichkeit der optischen Kontrolle des Messergebnisses am Bildschirm.^[26,82,83]

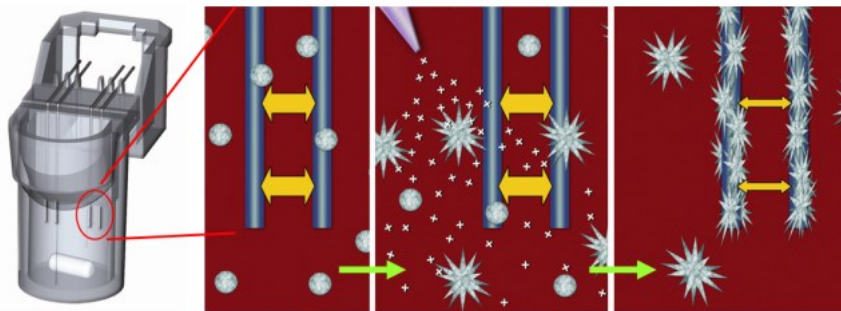


Abb. 11: Messprinzip der Impedanzaggregometrie: Nach Zugabe eines entsprechenden Agonisten, kommt es zur Anheftung der Thrombozyten an den Elektroden.^[84]

4.5 VerifyNow®-P2Y12-Assay

Der VerifyNow®-P2Y12-Assay (Fa. Accumetrics, San Diego) beruht auf dem Prinzip der optischen Aggregometrie mit Laserlicht.^[85] Er misst die Aktivierbarkeit ADP/Prostaglandin E₁(PGE₁)-stimulierter Thrombozyten („*P2Y12 reaction units*“, PRU) im Citratvollblut, unter Verwendung von Einmalkassetten, die fibrinogen-überzogene Polystyrolkugeln enthalten. Bei entsprechender Stimulierbarkeit, kommt es zur Aggregatbildung. Die Durchführung dieses Assays benötigt lediglich 10-15 min und die Resultate sind umgehend am Display ablesbar.^[26,85]

5. RESULTATE

5.1 Studienpopulation

Zwischen September 2010 und Mai 2012 wurden 88 Patienten, die sich unter laufender DAPT (Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, Prasugrel bzw. Ticagrelor) einem Akut-CABG unterziehen mussten, gescreent. 8 Patienten konnten wegen fehlender Einwilligungsfähigkeit nicht miteingeschlossen werden. 80 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien dieser Studie und wurden in die Statistik miteinbezogen.

Die demographischen und klinischen Daten sind in [Tab. 9](#) ersichtlich. Das mittlere Alter aller Studienpatienten betrug 69.0 ± 9.3 Jahre. 56 Patienten (70%) waren männlichen Geschlechts, 24 (30%) weiblich. Alle Patienten unterzogen sich einem Akut-CABG, wobei bei 5 Patienten zusätzlich ein Klappenersatz durchgeführt wurde. Die verwendeten P2Y12-Rezeptor-Antagonisten (zusätzlich zu Acetylsalicylsäure) waren, Clopidogrel bei 66 Patienten (82.5%), Prasugrel bei 9 Patienten (11.3%) und Ticagrelor bei 5 Patienten (6.2%). Der errechnete EuroSCORE^[86] aller Studienpatienten betrug 8.5 ± 3.3 .

	Studienpatienten (n = 80)
Alter , Jahre, Mittelw. \pm Std.abw.	69.0 \pm 9.3 (48 - 86)
Geschlecht (männlich) , n (%)	56 (70%)
Intervention , n (%)	
nur CABG	75 (93.8%)
CABG + Klappenersatz	5 (6,2%)
P2Y12-Rezeptor-Antagonisten , n (%)	
Clopidogrel	66 (82.5%)
Prasugrel	9 (11.3%)
Ticagrelor	5 (6.2%)
EuroSCORE , Mittelw. \pm Std.abw.	8.5 \pm 3.3 (3 - 17)

Tab. 9: Demographische und klinische Daten aller Studienpatienten.

5.2 Präoperative Labormessungen, Outcomes

Die präoperativ gemessene ADP-induzierte Aggregation (5- μ mol/l ADP; gemessen mittels LTA) wies einen Mittelwert von 27.7 ± 15.9 auf. Bedient man sich dem von Bonello et al.^[31] definierten „Cut-off“ für die HTPR (> 46% maximale 5- μ mol/l ADP-induzierte Aggregation in der LTA), konnten 9 Patienten (11.3%) dieser Gruppe zugeteilt werden. Der mediane Drainageblutverlust (24 h postoperativ) betrug 980 ml (IQR: 867.5 ml). Die nötige Gabe von Erythrozyten-Konzentraten (intraoperativ bis zum Morgen des fünften postoperativen Tages) wies große Unterschiede auf (4.8 ± 3.3).

10 Patienten (12.5%) mussten sich einer Re-Thorakotomie unterziehen, bei 4 Patienten (5%) konnte man eine chirurgische Blutungsquelle nachweisen und 7 Patienten (8.8%) verstarben im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes (Tab. 10).

	Studienpatienten (n = 80)
präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik (gemessen mittels LTA)	
5-μmol/l ADP (% Aggregation) , Mittelw. \pm Std.abw.	27.7 \pm 15.9
HTPR (> 46% Aggregation) , n (%)	9 (11.3%)
Outcome	
Drainageblutverlust (24 h postoperativ) , ml, Median (IQR)	980 (867.5)
Erythrozyten-Konzentrate (5 Tage) , Mittelw. \pm Std.abw.	4.8 \pm 3.3 (0 - 15)
Re-Thorakotomie, n (%)	10 (12.5%)
chirurgische Blutungsquelle, n (%)	4 (5%)
Mortalität, n(%)	7 (8.8%)

Tab. 10: Präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik und Outcomes.

5.3 Auswertung: Endpunkt/Zielgröße

Um auf das primäre Ziel dieser Studie einzugehen - Zusammenhang zwischen gemessener ADP-induzierter Aggregation (5- μ mol/l ADP; gemessen mittels LTA) und dem 24-Stunden-Drainageblutverlust - wurde mithilfe der Regressionsanalyse ein Bestimmtheitsmaß (R^2) von 0,007 errechnet. Somit ließ sich kein linearer Zusammenhang zwischen dem Drainageblutverlust (24 h postoperativ) und der gemessenen ADP-induzierten Aggregation (5- μ mol/l ADP) nachweisen (Abb. 12).

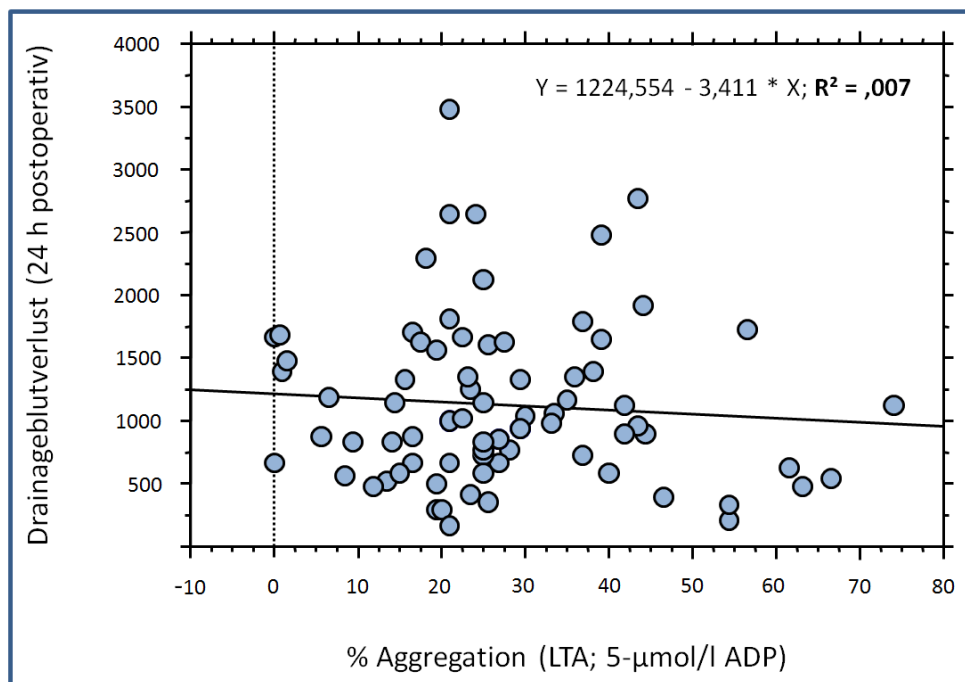


Abb. 12: Regressionsanalyse: Zusammenhang zwischen dem Drainageblutverlust (24 h postoperativ) und der % Aggregation (LTA; 5- μ mol/l ADP). LTA = optische Aggregometrie; ADP = Adenosindiphosphat.

Teilt man jedoch die Patienten in zwei Gruppen - 9 Patienten mit HTPR (> 46% maximale 5- μ mol/l ADP-induzierte Aggregation in der LTA) und 71 Patienten mit normaler Clopidogrel-Responsiveness - so findet sich zwischen diesen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied im 24-Stunden-Drainageblutverlust ($p < 0,02$) (Abb. 13).

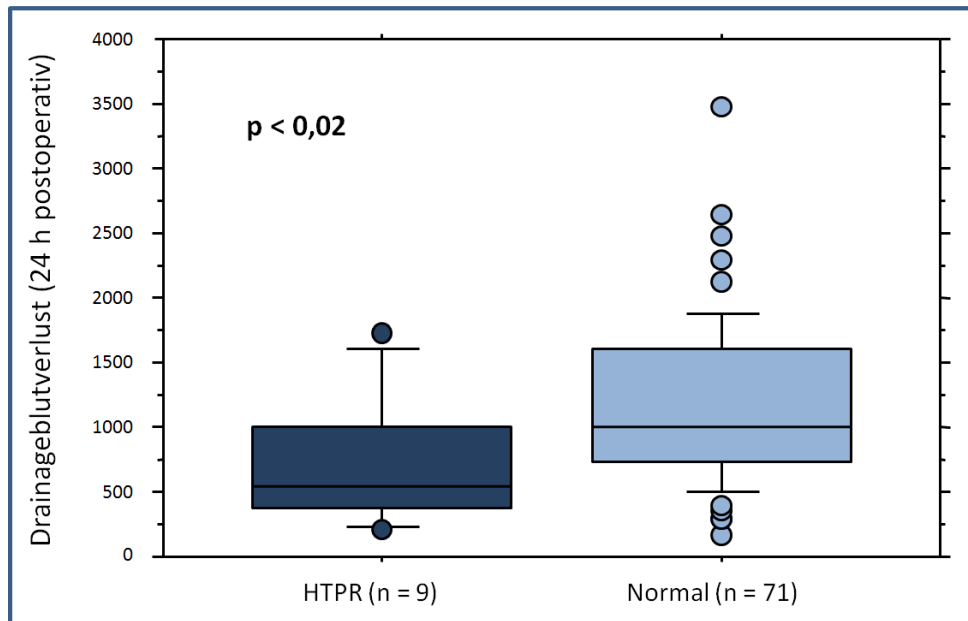


Abb. 13: Drainageblutverlust (24 h postoperativ) bei HTPR vs. normale Clopidogrel-Responsiveness dargestellt als Box-Whisker-Plots. Die Linie innerhalb der Box zeigt den Median an, die Grenzen der Box reichen von der 25. bis zur 75. Perzentile. Die „Whisker“ erstrecken sich von der 10. bis zur 90. Perzentile. Kreise stellen Ausreißer dar. $p < 0,02$.

6. DISKUSSION

Da sich etwa 10-15% aller Patienten mit ACS und unter laufender DAPT einer CABG-Operation unterziehen müssen,^[53-55] lag die Intention zur Durchführung dieser Pilotstudie darin, herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der präoperativ gemessenen Thrombozytenfunktion und dem Blutverlust bei Akut-CABG besteht.

Die im Jahr 2011 formulierten Empfehlungen der „Society of Cardiothoracic Surgeons“ und der „European Society of Cardiology“ sprachen erstmals die Möglichkeit an, bei Patienten, die sich unter laufender Therapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen müssen, eine präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik durchzuführen. Der Benefit dieser Empfehlungen gründet sich auf der Verkürzung der präoperativen Wartezeit (und somit einer Reduktion des ischämischen Risikos) und der Abschätzung des individuellen Blutungs- und Transfusionsrisikos.^[13,76]

Welches (Thrombozytenfunktions-)Assay dabei zu präferieren ist und gesicherte Blutungs-Cut-offs, sind (aufgrund fehlender groß angelegter Studien) nicht Bestandteil dieser Empfehlungen. Die Ergebnisse der von Mahla et al.^[77] durchgeführten TARGET-CABG-Studie unterstreichen jedoch die Sicherheit dieses Zuganges. Nach einer individualisierten, TEG-basierten präoperativen Wartezeit, unterzogen sich die mit Clopidogrel und Aspirin vorbehandelten Patienten einer elektiven CABG-Operation. Verglichen mit der Kontrollgruppe (Aspirin als Monotherapie), konnte eine deutliche Verkürzung der präoperativen Wartezeit nachgewiesen werden (im Mittel 2,7 vs. 5 Tage), bei vergleichbarem postoperativem 24-Stunden-Drainageblutverlust und der Zahl transfundierter Erythrozyten-Konzentrate, unter Berücksichtigung blutungsrelevanter Störfaktoren.

Geht man auf die Ergebnisse oben genannter Studie ein, lässt sich kein linearer Zusammenhang zwischen dem Drainageblutverlust (bis 24 h postoperativ) und der gemessenen ADP-induzierten Aggregation (5- μ mol/l ADP) nachweisen. Mögliche Erklärungen hierfür können sein: [1] Geringe Fallzahl, [2] Störfaktoren, wie der Einsatz der HLM (Verdünnung^[87], unterschiedlich lange Zeit an der HLM), unterschiedliche Operateure^[19,57], hohe Komorbidität (reflektiert durch hohen EuroSCORE) und [3] eine insgesamt ausgeprägte Plättchenhemmung (von Clopidogrel, hin zu Prasugrel, Ticagrelor).

Laut rezenter Literatur, liegt bei 30% aller mit Clopidogrel behandelten Patienten eine HTPR vor (definitionsgemäß $> 46\%$ maximale $5\text{-}\mu\text{mol/l}$ ADP-induzierte Aggregation in der LTA).^[13,30-33] Bezogen auf die von uns durchgeführte Studie, lag bei 11% aller Patienten eine HTPR vor. Allerdings hatte diese Patientengruppe, verglichen mit normalen Clopidogrel-Respondern, einen signifikant geringeren Drainageblutverlust ($p < 0,02$). Daher lässt sich vermuten, dass eine normale Clopidogrel-Responsiveness ($< 45\%$ Aggregation), mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist. Der definitive Beweis durch groß angelegte multizentrische Studien, unter Anwendung verschiedener Testsysteme, steht diesbezüglich noch aus.

Chen et al.^[88] zeigte auf, dass eine ADP-induzierte Aggregation $< 40\%$ einen positiven prädiktiven Wert von 92% aufwies (bezogen auf schwere CABG-assoziierten Blutungen), bei mit Clopidogrel behandelten Patienten und einer zum ersten Mal durchgeführten On-Pump-CABG. Ähnliche Ergebnisse (pos. prädikativer Wert von 92%) konnte Ranucci et al.^[89] bei unterschiedlich durchgeführten kardiochirurgischen Verfahren nachweisen, unter Verwendung des Multiplate[®]-Assay (Cut-off: 31U, AUC: 0,71).

Kwak et al.^[90] (elektive Off-Pump-CABG-Operation unter laufender DAPT) zeigte auf, dass (ungeachtet vom Zeitpunkt zwischen letzter Medikamenteneinnahme und Operation) Patienten in der höchsten Tertile ($> 76,5\%$, bezogen auf die Plättchenhemmung) einen signifikant höheren Drainageblutverlust und Transfusionsbedarf aufwiesen, als jene Patienten mit einer geringeren Plättchenhemmung. In dieser Studie war eine Plättchenhemmung von 70% einziger unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Blutungsrisiko und mit einem 12-fachen relativ erhöhten Risiko postoperativer Transfusionen assoziiert. Um einen Vergleich zwischen dem in dieser Studie angewendeten Off-Pump-Verfahren und dem in unserer Studie angewendeten On-Pump-Verfahren herstellen zu können, bedarf es weiterer Analysen der insgesamt einzuschließenden 160 Patienten, die aber aufgrund des Zeitpunktes meiner Arbeit noch nicht verfügbar waren. Es ist jedoch anzunehmen, dass On- und Off-Pump-CABG aufgrund der schon genannten Störfaktoren nicht miteinander vergleichbar sind.

6.1 Conclusio

Wie in den aktuellen STS- und ESC-Guidelines empfohlen, gilt es die Durchführung einer präoperativen Thrombozytenfunktionsdiagnostik, bei Patienten, die sich unter laufender DAPT einer Akut-CABG-Operation unterziehen müssen zu erwägen (2A-Empfehlung).^[13,76] Dies würde einerseits eine individuelle Verkürzung der präoperativen Wartezeit, eine Verminderung ischämischer Komplikationen, und andererseits die Abschätzung des Blutungs- und Transfusionsrisikos, sowie die Einleitung einer speziellen Therapie beim blutenden Patienten erlauben. Dafür bedarf es jedoch weiterer größerer Studien (mit größeren Fallzahlen), um die prädiktiv günstigsten Thrombozytenfunktionsassays und gesicherte Blutungs-Cut-offs zu definieren.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Paul J. Levana oder Erziehungslehre. Braunschweig: gedruckt und verlegt bei Friedrich Bieweg; 1807. p.122.
- [2] Appell HJ, Stang-Voss C. Funktionelle Anatomie: Grundlagen sportlicher Leistung und Bewegung. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2008. p.137-142.
- [3] Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, et al. Waldeyer: Anatomie des Menschen. 17th ed. Berlin: Walter de Gruyter; 2002. p.840-864.
- [4] Arasteh K, Baenkler HW, Bieber C, et al. Duale Reihe: Innere Medizin. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2009. p.4-63.
- [5] Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p.283-285.
- [6] Erdmann E. Klinische Kardiologie. 7th ed. Heidelberg: Springer; 2008. p.13-63.
- [7] Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PRO-METHEUS: Lernatlas der Anatomie. Hals und Innere Organe. Stuttgart: Thieme; 2005. p.110.
- [8] Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2009. p.57.
- [9] Lang F, Lang P. Basiswissen Physiologie. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2007. p.65.
- [10] World Health Organization. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. 2013 [cited 2013 Apr 20]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
- [11] Statistik Austria. *Gestorbene 2011 nach ausgewählten Todesursachengruppen, Wohnsitz und Geschlecht*. 2012 [cited 2013 Apr 19]. Available from URL: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/056591.html.
- [12] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-2035.
- [13] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2011;32:2999-3054.
- [14] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal* 2012; 33:2569-2619.
- [15] Mathes P. Ratgeber Herzinfarkt: Vorbeugung, Früherkennung, Behandlung, Nachsorge, Rehabilitation. 6th ed. Dresden: Steinkopff; 2009. p.99-102.
- [16] Hirner A, Weise K. Chirurgie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2008. p.770.
- [17] Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane database of systematic reviews* 2010:CD004587.
- [18] de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2005;353: 1095-1104.
- [19] Kim JH, Newby LK, Clare RM, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *American heart journal* 2008;156:886-892.
- [20] Solodky A, Behar S, Boyko V, et al. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005;103:44-47.
- [21] Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal* 2010;31:2501-2555.

- [22] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine* 2001;345:494-502.
- [23] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2007;357:2001-2015.
- [24] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2009;361:1045-1057.
- [25] Klinker R, Pape HC, Silbernagl S. Physiologie. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2005. p.246-250.
- [26] Mahla E, Hochtl T, Pruller F, et al. Platelet function: new drugs, new assays: possible impacts on operative medicine? *Der Anaesthetist* 2012;61:483-496.
- [27] Patrono C, Baigent C, Hirsh J, et al. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:199S-233S.
- [28] Schror K. [New antiplatelet agents and the question of dual antiplatelet therapy]. *Der Internist* 2012;53:351-356.
- [29] Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thrombosis and haemostasis* 2004;92:311-316.
- [30] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pre-treatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-2913.
- [31] Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:919-933.
- [32] Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-3175.
- [33] Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *European heart journal* 2009;30:1964-1977.
- [34] Santilli F, Vazzana N, Liani R, et al. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2012;13:27-42.
- [35] Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US. Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2009;5:989-1004.
- [36] O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-997.
- [37] Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, et al. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:1557-1563.
- [38] Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-37.
- [39] Burkard T, Kaiser CA, Brunner-La Rocca H, et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. *Journal of internal medicine* 2012; 271:257-263.
- [40] Yuxhanyan L, Freynhofer MK, Siller-Matula J, et al. Genetic variability in response to clopidogrel therapy and its clinical implications. *Thrombosis and haemostasis* 2011;105 Suppl 1:S55-59.
- [41] Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121: 512-518.

- [42] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312-1319.
- [43] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-1328.
- [44] Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202-1208.
- [45] Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation* 2010;122:394-403.
- [46] Bhatt DL. Prasugrel in clinical practice. *The New England journal of medicine* 2009;361:940-942.
- [47] Dobesh PP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y12 inhibitor. *Pharmacotherapy* 2009;29:1089-1102.
- [48] Bonello L, Mancini J, Pansieri M, et al. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2012;10:1999-2005.
- [49] Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:388-396.
- [50] Nawarskas JJ, Clark SM. Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiology in review* 2011;19:95-100.
- [51] Storey RF, Bliden KP, Ecob R, et al. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2011;9:1730-1737.
- [52] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.
- [53] Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:672-684.
- [54] Mehta RH, Chen AY, Pollack CV, Jr., et al. Challenges in predicting the need for coronary artery bypass grafting at presentation in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology* 2006;98:624-627.
- [55] Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:1965-1972.
- [56] Vicenzi MN, Meisliizer T, Heitzinger B, et al. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery - a prospective outcome study. *British journal of anaesthesia* 2006;96:686-693.
- [57] Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, et al. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *European heart journal* 2011;32:2970-2988.
- [58] Morici N, Moja L, Rosato V, et al. Time from adenosine di-phosphate receptor antagonist discontinuation to coronary bypass surgery in patients with acute coronary syndrome: Meta-analysis and meta-regression. *International journal of cardiology* 2013.

- [59] Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35:1288-1294.
- [60] Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109:596-604.
- [61] van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O, et al. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *The American journal of cardiology* 2009;104:1229-1234.
- [62] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2002;288:2411-2420.
- [63] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *The New England journal of medicine* 2005;352:1179-1189.
- [64] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine* 2006;354:1706-1717.
- [65] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2012;79:453-495.
- [66] Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *The American journal of cardiology* 2008;101:960-966.
- [67] Helton TJ, Bavry AA, Kumbhani DJ, et al. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions* 2007; 7:289-297.
- [68] Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *The Annals of thoracic surgery* 2007;83:S27-86.
- [69] Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, et al. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52: 1693-1701.
- [70] Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2010;8:250-256.
- [71] Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *European heart journal* 2006; 27:1166-1173.
- [72] Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:281-286.
- [73] Mangano DT, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research G. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *The New England journal of medicine* 2002;347:1309-1317.
- [74] Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97:916-931.

- [75] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-2747.
- [76] Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *The Annals of thoracic surgery* 2012;94:1761-1781.
- [77] Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2012;5:261-269.
- [78] Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:1822-1834.
- [79] Bauer F, Baumann G, Doppler W, et al. Gerinnung im klinischen Alltag. 4th ed. Graz: Interdisziplinäre Gerinnungsgruppe Steiermark; 2010. p.22-31.
- [80] Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Köln. *Aufbau und Funktionsweise des PFA-100®*. [cited 2013 May 05]. Available from URL: http://www.med.uni-frauenklinik.de/institute/kchemie/Diagnostik/Parameter/Daten/PFA/PFA_Aufbau.html.
- [81] American Association for Clinical Chemistry. *Platelet Function: Laboratory Methods for Evaluating Effectiveness of Anti-platelet Therapy*. 2011 [cited 2013 May 05]. Available from URL: <http://www.aacc.org/publications/cln/2011/April/Pages/PlateletFunction.aspx>.
- [82] Toth O, Calatzis A, Penz S, et al. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thrombosis and haemostasis* 2006;96:781-788.
- [83] Sibbing D, Braun S, Jawansky S, et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thrombosis and haemostasis* 2008;99:121-126.
- [84] Verum Diagnostica GmbH. *Multiplate®: Messprinzip*. [cited 2013 May 05]. Available from URL: <http://www.multiplate.net/de/detection.php>.
- [85] Azam SM, Jozic J. Variable platelet responsiveness to aspirin and clopidogrel: role of platelet function and genetic polymorphism testing. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine* 2009;154:309-313.
- [86] Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardiothoracic surgery* 1999;16:9-13.
- [87] Weber CF, Gorlinger K, Meiningner D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-547.
- [88] Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2004;128:425-431.
- [89] Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *The Annals of thoracic surgery* 2011;91:123-129.
- [90] Kwak YL, Kim JC, Choi YS, et al. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:1994-2002.