

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

**Einfluss der periprozeduralen Gabe von Cangrelor auf
die Plättchenfunktion bei Patienten mit akutem
Koronarsyndrom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Spahn, Pascal Christian

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Geisler

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Feil

3. Berichterstatter: Professor Dr. M. Haap

Tag der Disputation: 13.12.2018

Widmung

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	7
1.1 Koronare Herzerkrankung	7
1.2 Akutes Koronarsyndrom.....	11
1.3 Thrombozyten	12
1.4 ADP-Rezeptoren	16
1.5 Antithrombozytäre Medikamente	19
1.6 Antikoagulantien	24
1.7 Leitlinien zum Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmer während der PCI bei ACS-Patienten	26
1.8 Leitlinien zum Einsatz von Antikoagulantien während der PCI bei ACS-Patienten....	27
1.9 Risiken während der PCI.....	28
1.10 Fragestellung	28
2 Material und Methodik	29
2.1 Material	29
2.1.1 Studienprotokoll.....	30
2.1.2 Verwendete Materialien und Geräte.....	30
2.2 Methodik	32
2.2.1 Koronarangiographie	32
2.2.2 Perkutane Koronarintervention (PCI)	33
2.2.3 Cangrelor und Übergangsphase zu oralen Plättchenhemmern.....	34
2.2.4 Blutentnahme.....	35
2.2.5 MEA	37
2.2.7 Follow-up.....	42
2.2.8 Statistik.....	42
3 Ergebnisse.....	43
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	43
3.2 Plättchenaggregation mit MEA	46
4. Diskussion.....	49
4.1 Aktuelle Studienlage.....	49
4.2 Ergebnisdiskussion.....	58
4.3 Limitationen der Studie	61
4.4 Schlussfolgerung.....	63
5. Zusammenfassung	64
6. Literaturverzeichnis.....	65
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	71
8. Veröffentlichungen	72
9. Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACT	Aktivierete Gerinnungszeit
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Angina Pectoris
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
COX	Cyclooxygenase
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GpIIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HO-LDL	Hoch oxidiertes LDL
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Lipoprotein niederer Dichte
LF-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LM	Linker Hauptstamm der Koronararterie
LMWH	Niedermolekulare Heparine
MEA	Multiple electrode aggregometry
MO-LDL	Minimal-oxidiertes-LDL
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PARs	Protease-aktivierete Rezeptoren
PGI₂	Prostacyclin
POC	Point-of-care-Testsysteme
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	Rechte Koronararterie

RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
T1	Erste Blutentnahme
T2	Zweite Blutentnahme
T3	Dritte Blutentnahme
T4	Vierte Blutentnahme
TXA₂	Thromboxan A ₂
UFH	Unfraktioniertes Heparin
vWF	Von-Willebrand-Faktor

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzerkrankung

Definition

Als Koronare Herzerkrankung (KHK) bezeichnet man das Auftreten von Arteriosklerose in den Herzkranzarterien. Durch den limitierten Blutfluss aufgrund von Koronarstenosen, entwickelt sich eine Minderversorgung des Herzens mit Sauerstoff. Diese Koronarinsuffizienz kann zeitweise asymptomatisch verlaufen. Mögliche Manifestationsformen der symptomatischen KHK sind die stabile und instabile Angina pectoris (AP), der akute Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, ischämische Herzmuskelschädigungen, sowie der plötzliche Herztod. (1)

Trotz des großen medizinischen Fortschritts rund um die Medikamentenentwicklung und des Wissens um Risikofaktoren, liegt die Zahl an Verstorbenen durch die Folgen einer KHK bei 70.000 in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2014. Damit stellt das Krankheitsbild immer noch die häufigste Todesursache hierzulande sowie in vielen weiteren Industrienationen dar. (2) Die Lebenszeitprävalenz für Männer liegt dabei bei 30% und die für Frauen bei 15%, bei zunehmender Inzidenz im Alter. (1)

Atherosklerose

Das pathophysiologische Korrelat der KHK ist die Atherosklerose, die sich in mehr als 90% der Fälle als Ursache der Beschwerden manifestiert. Andere weitaus seltenere Auslöser einer KHK sind Koronarspasmen, Dissektionen, Vaskulitiden oder Embolien. Die Atherosklerose beschreibt einen inflammatorischen Prozess aus zellulären und molekularen Mechanismen, der die Elastizität sowie den Durchmesser von Arterien progredient mindert. Im Zuge der Erkrankung sind meist multiple Gefäße und Organe betroffen, so dass die Atherosklerose als Systemkrankheit bezeichnet wird. Die WHO definierte die

Atherosklerose 1957 als eine „variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“. (3)

Der pathologische Prozess beginnt in der Intima der Gefäße. Damit stellt die endotheliale Dysfunktion einen zentralen Aspekt bei der Entstehung der Atherosklerose dar. (4) In der initialen Phase können unterschiedliche Faktoren, wie Hyperlipidämie, Bluthochdruck, hämodynamische Faktoren, Toxine oder Viren das Endothel der Gefäße schädigen. Dieses hat in seiner gesunden Form die Aufgabe, die Barriere zwischen den Blutbestandteilen und der Extrazellulärmatrize aufrechtzuerhalten. Prädisponiert für Endothelschädigungen sind vor allem Stellen, an denen sich die Gefäße aufspalten und der laminäre Blutfluss in einen kurzzeitig turbulenten Blutfluss übergeht. (4) Tritt eine Schädigung auf, ist die Barrierefunktion der Gefäße dann an eben dieser Stelle gestört und so gelangen neben anderen Plasmabestandteilen vor allem Low-Density-Lipoproteine (LDL) aus dem Blut in die Intima der Gefäße. High-Density-Lipoproteine (HDL) sind hier in der Lage, den Lipidanteil wieder ins Blut zurückzuführen. Andernfalls wird das LDL durch metabolische Abbauprodukte zum Teil oxidiert und es entsteht minimal oxidiertes LDL (MO-LDL). Diese Oxidation kann durch die lipoxigenasehemmende Untereinheit des HDL ebenfalls gehemmt werden. (4,5)

Schließlich löst die Endothelläsion eine Entzündungsreaktion aus, die über verschiedene enzymatische Prozesse und Mediatoren zu einer Aktivierung des Endothels führt. Über die vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen wird die transendotheliale Migration von Monozyten aus dem Blut gefördert. In der Intima angekommen, differenzieren sich die Monozyten zu Makrophagen. (4,5) Durch reaktive Sauerstoffspezies und Enzyme wird das MO-LDL noch weiter oxidiert und es entsteht hoch oxidiertes LDL (HO-LDL). Dieses aggregiert und wird von den eingewanderten Makrophagen über Scavenger-Rezeptoren erkannt und aufgenommen. Es entstehen Lipid speichernde Makrophagen,

sogenannte Schaumzellen, die typisch für das frühe Atherom sind. Die entzündliche Reaktion fördert die Einwanderung von glatten Muskelzellen, die ihrerseits extrazelluläre Matrixbestandteile sezernieren und so zur Bildung einer stabilen Plaque mit einer dicken, fibrösen Kappe, sowie einem dünnen Lipidkern führen können. Das Lumen des Gefäßes wird jedoch mit der Zeit progredient eingengt und Symptome wie pectanginöse Beschwerden können auftreten. Einige Schaumzellen können im Verlauf zu Grunde gehen und so kann die stabile Plaque in eine instabile Plaque übergehen, die durch eine dünne fibröse Kappe, sowie einen dicken Lipidkern gekennzeichnet ist. Diese kann im Krankheitsverlauf rupturieren und zur Formation eines Thrombus führen, mit konsekutiver akuter Ischämiesymptomatik. (4–6) Abbildung 1 verdeutlicht den progredienten Verlauf der Atherosklerose und die mögliche Komplikation eines akuten Herzinfarkts.

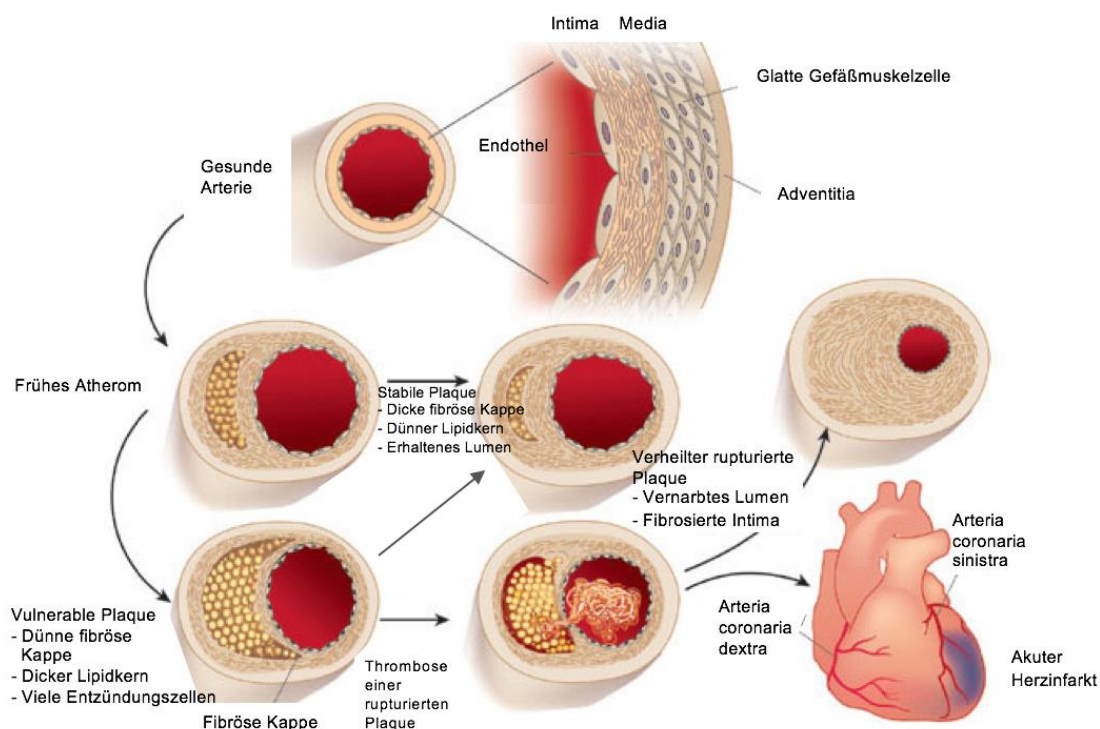


Abb.1 Verlaufsformen der Atherosklerose

Quelle: Zur Verfügung gestellt durch Libby, P. und die Nature Publishing Group
Modifiziert nach Libby, P. (6)

Risikofaktoren

Es gibt 6 Hauptrisikofaktoren für das Entstehen von Arteriosklerose. Zum einen führt ein erhöhtes LDL-Cholesterin (≥ 160 mg/dl [$\geq 4,1$ mmol/l]) dazu, dass vermehrt LDL oxidiert werden kann und es zur Bildung von Schaumzellen kommt. Die gesteigerte Bildung von Plaques ist die Folge. Eine HDL-Cholesterin-Erniedrigung (≤ 40 mg/dl [$\leq 1,0$ mmol/l] für Männer, ≤ 50 mg/dl [$\leq 1,3$ mmol/l] für Frauen) führt dazu, dass die Hemmung der LDL-Oxidation wegfällt, wodurch wiederum die Schaumzellbildung fortschreitet. Arterielle Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg), Diabetes mellitus ($\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ [≥ 48 mmol/mol Hb]), sowie Rauchen gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen einer Arteriosklerose einher. Über 80% der Patienten, die an einer KHK versterben sind älter als 65 Jahre. Somit gehen auch das Lebensalter (m ≥ 45 Jahre; w ≥ 55 Jahre), sowie eine KHK in der Anamnese bei erstgradigen Verwandten vor dem 55. Lebensjahr (m), beziehungsweise 65. Lebensjahr (w), in die Hauptrisikofaktoren mit ein. (1)

Das individuelle Risiko für eine KHK kann man mit etablierten Risikoscores abschätzen. Der PROCAM-Risikokalkulator errechnet dabei für die Hochrisikogruppe der KHK ein Risiko von über 20% für kardiovaskuläre Ereignisse in zehn Jahren. Der ESC-Risikokalkulator-Score gibt für diese Gruppe ein kardiovaskuläres Letalitätsrisiko von 5% an. (1)

Klinik

Bei der KHK ist es wichtig, die Zahl und Lokalisation der kritisch betroffenen Gefäße zu definieren. Je nachdem, wie stark der Durchmesser der Koronararterie vermindert ist, werden drei Grade unterteilt: Grad I (25-49%), Grad II (50-74%) und Grad III (75-99%). Ab Grad III spricht man von einer kritischen Stenose. (1) Von besonderer Bedeutung für die Prognose der Patienten sind vier Äste der Koronararterien: Die rechte Koronararterie (RCA), der linke Hauptstamm der Koronararterie (LM), der Ramus interventricularis anterior (RIVA), sowie der Ramus circumflexus der linken Koronararterie (RCX).

Je nachdem, wie viele der Gefäße betroffen sind, unterscheidet man zwischen einer 1-,2- oder 3-Gefäß-Erkrankung. (7)

Das Kardinalsymptom der KHK ist die AP. Sie beschreibt retrosternal lokalisierte Schmerzen, die in Arm, Rücken, Nacken, Schulter und Kiefergelenk ausstrahlen können und durch körperliche oder psychische Belastung ausgelöst werden. Unspezifische Symptome können Schwindel, Atemnot und Übelkeit sein. Dabei muss eine stabile AP von einer instabilen AP differenziert werden. Eine stabile AP liegt vor, wenn der Patient in Ruhe keinerlei Beschwerden hat. Typisch ist das Wegfallen der Symptome auf Nitrogabe oder in körperlicher oder psychischer Entspannung. Als primär instabile AP wird jede Form der Erstangina deklariert. Zu den sekundär instabilen AP-Beschwerden zählen die Postinfarkt-Angina, sowie die Crescendo-Angina, bei der die Symptomatik in Bezug auf Schwere, Dauer und Häufigkeit zunimmt. (1)

Zur Diagnostik kommen neben der charakteristischen Anamnese und dem Elektrokardiogramm (EKG), eine Ischämiediagnostik mittels Belastungstests zum Einsatz, sowie bildgebende Verfahren, von denen die Koronarangiografie den Goldstandard darstellt.

1.2 Akutes Koronarsyndrom

50% aller Erstmanifestationen der KHK fallen unter die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms (ACS). Der Begriff wird vor allem in der Notfallmedizin verwendet, um die lebensbedrohliche Situation des Patienten aufgrund der noch unklaren Herzsymptomatik zu beschreiben. Zum ACS zählen zum einen der Myokardinfarkt und zum anderen die instabile AP. Leitsymptom ist der retrosternal lokalisierte Schmerz, jedoch gehen bis zu 20 % aller Herzinfarkte als sogenannte „stumme“ Infarkte ohne Schmerzen einher. Das morphologische Korrelat des Herzinfarkts ist die ischämische Myokardnekrose, die sich in den meisten Fällen als Folge einer fortgeschrittenen KHK zeigt. Im EKG wird der Myokardinfarkt dann noch weiter in einen Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt

(NSTEMI) und einen ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) unterteilt. Beim NSTEMI ist zwar im Blut ein Anstieg von Troponin zu verzeichnen, jedoch ist im EKG keine persistierende ST-Hebung zu sehen. Der STEMI ist gekennzeichnet durch einen Anstieg von Troponin, sowie eine persistierende ST-Hebung über 20 Minuten. (1) Die Ursache eines ACS liegt in den meisten Fällen in einer atherosklerotisch bedingten Lumeneinengung, die zu einer Gefäßstenose führt. Durch eine Plaqueruptur kann es zur Bildung eines Thrombus kommen, der ein Koronargefäß komplett verschließen kann. In dieser Gerinnselformation spielen Thrombozyten eine zentrale Rolle.

1.3 Thrombozyten

Struktur

Thrombozyten sind kernlose, flache Zellen, die zu den kleinsten korpuskulären Bestandteilen des Blutes zählen. Sie entstehen im Knochenmark durch Abschnürung vom Zytoplasma der Megakaryozyten unter dem Einfluss von Thrombopoetin. (8) Ihr Zytoplasma enthält viel Aktin und Myosin, sodass eine gute Verformbarkeit besteht. Im inaktivierten Zustand nehmen sie eine diskoide Form ein und besitzen einen Durchmesser von 2-4 μm . Ein gesunder Erwachsener besitzt etwa 150.000 bis 350.000 Blutplättchen pro μl Blut während etwa ein Drittel des Vorrats an Thrombozyten in der Milz sitzt. (9) Blutplättchen besitzen keinen Zellkern und können daher kaum Proteine selbst neu synthetisieren. Als fester Bestandteil des Gerinnungssystems überprüfen sie fortlaufend die Intaktheit des vaskulären Systems. Nachdem sie durchschnittlich 7 Tage im Blut zirkulieren, werden sie schließlich im retikulären System der Leber und Milz abgebaut. (9,10)

Funktion

Blutplättchen nehmen in der Hämostase, aber auch bei pathologischen Prozessen wie der Arteriosklerose oder der Formation eines arteriellen

Thrombus eine tragende Rolle ein. Durch die eng aneinander liegenden Endothelzellen entsteht ein geschlossenes Gefäßsystem, indem die Thrombozyten frei im Blut zirkulieren. Dabei unterliegen sie einem fein abgestimmten Gleichgewicht an aktivierenden und hemmenden Faktoren. (11)

Unter physiologischen Bedingungen stellen Erythrozyten den Hauptteil der im Blut zirkulierenden korpuskulären Masse dar und drängen Thrombozyten und weiße Blutkörperchen zu einer Schicht an den Rand der Gefäße. Solange jedoch zwischen der Schicht an Thrombozyten und der Gefäßwand ein flüssiger Plasmafilm liegt und dieser eine Dicke von mehr als 100nm hat, können die Moleküle, die zur Anhaftung am Endothel nötig sind nicht miteinander interagieren. (12) Ein weiterer Punkt, der eine Interaktion der Plättchen verhindert, liegt darin, dass das Endothel das Enzym CD39 exprimiert, das Adenosintriphosphat (ATP) in Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) umwandelt und so einen Kontakt zwischen dem Plättchenaktivator ADP und dem Thrombozyten unwahrscheinlich macht. (13) Ferner sezerniert das Endothel fortlaufend antithrombotische Stoffe. Zu ihnen zählen Prostacyclin (PGI₂) und Stickstoffmonoxid (NO), die die Plättchenaktivierung über eine Erhöhung der intrazellulären cAMP- und cGMP-Spiegel hemmen (cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat; cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat).

Wird das Endothel geschädigt und eine traumatische Gefäßverletzung tritt auf, können Thrombozyten aktiviert werden. Ziel ist eine möglichst schnelle und stabile Abdichtung der Blutungsstelle durch die Bildung eines Pfropfes. (11) Auf der anderen Seite kann es aber auch zu einer ungewollten Aktivierung der Blutplättchen kommen, wenn eine instabile Plaque rupturiert. Thrombozyten können dieses Ereignis nicht von einer traumatischen Läsion unterscheiden. Der entstehende Thrombus kann dann im schlimmsten Fall das Gefäß verschließen oder als Embolus zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen. (11) Die Mechanismen, die zur Entstehung eines Thrombus führen, sind komplex und noch nicht bis ins letzte Detail erforscht. Grundsätzlich können jedoch drei

Phasen unterschieden werden, die eng miteinander in Verbindung stehen und gut aufeinander abgestimmt sind: die Adhäsion, die Aktivierung und die Aggregation. (14)

Die Adhäsion stellt den ersten Schritt der primären Hämostase dar und beginnt, wenn subendotheliale extrazelluläre Matrixbestandteile wie Kollagen durch die Verletzung des Gefäßes frei im Lumen liegen. Dabei kommt es zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen pro- und antithrombozytären Substanzen in Richtung der aktiven Komponente und die Thrombozyten lagern sich an die Gefäßwand an. Diese Anhaftung geschieht über verschiedene Membranglykoproteine. Den ersten Kontakt vermittelt meist der an Kollagen verankerte von-Willebrand-Faktor (vWF), indem er am entsprechenden vWF-Rezeptor, dem Glykoprotein Ib-V-IX des Thrombozyten bindet. (9) Ferner besitzen Blutplättchen mit Integrin- $\alpha_2\beta_1$ und GPVI zwei Glykoproteine, die direkt mit Kollagen interagieren können. Über weitere Laminin- und Fibronectin-Rezeptoren wird die Anlagerung stabilisiert. (14) Eine besondere Bedeutung fällt dem vWF bei erhöhtem Scherstress zu, wie es bei stenosierten, arteriellen Gefäßen durch atherosklerotische Prozesse der Fall sein kann. Ab einem Grenzwert von über $500-800 \text{ s}^{-1}$ Schergeschwindigkeit, kann nur noch über ihn und seinen Rezeptor eine schnelle ausreichende Bindung erzielt werden, um eine Plättchenadhäsion zu vermitteln. (12) Schlussendlich werden die Thrombozyten dadurch abgefangen und induzieren intrazelluläre Signalwege, die zu ihrer Aktivierung führen. Die Anlagerung von bereits aktivierten Thrombozyten wird dabei als sekundäre Adhäsion bezeichnet. (9)

Die Aktivierung der Thrombozyten induziert eine Formänderung, sodass sich die diskoide Form durch Ausstülpungen der Zellmembran ändert. Diese Ausstülpungen, sogenannten Pseudopodien, werden durch Strukturproteine der Blutplättchen (Aktin, Myosin und Mikrotubuli) möglich und führen zu einer Oberflächenvergrößerung von $8 \mu\text{m}^2$ auf etwa $13 \mu\text{m}^2$. (9) Neben Kollagen und vWF können weitere Agonisten eine Aktivierung der Thrombozyten unterstützen. Dazu gehören Thrombin, ADP und Thromboxan A_2 (TXA_2). Thrombin ist eine

Serinprotease und wird auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten gebildet. Sie aktiviert Blutplättchen, indem sie über einen extrazellulären Spaltungsprozess durch Protease-aktivierte Rezeptoren (PARs) eine G-Protein vermittelte Signaltransduktion in den Intrazellularraum schafft. (11) ADP stellt einen eher schwachen Agonisten der Thrombozytenaktivierung dar, ist jedoch aufgrund seiner amplifizierenden Wirkung auf die übrigen Agonisten von großer Bedeutung. Das ADP befindet sich in den Granula der Thrombozyten und wird bei Aktivierung, neben ATP, Ca^{2+} , Serotonin und weiteren Mediatoren aus diesen freigesetzt. Des Weiteren kann ADP durch Erythrozyten, Endothelzellen, sowie vom verletzten Gefäßgewebe freigesetzt werden. Seine Wirkung entfaltet ADP über zwei spezifische Rezeptoren der Blutplättchen. Deren Signalwege führen letzten Endes zu einem Anstieg der freien Ca^{2+} -Ionen, wobei beide Rezeptoren aktiviert sein müssen, um eine ausreichende ADP-induzierte Aggregation zu erzielen. (11) TXA_2 wird ebenfalls in Thrombozyten gebildet und entsteht aus Arachidonsäure. Neben seiner stimulierenden Wirkung auf Blutplättchen führt TXA_2 auch zu einer Vasokonstriktion der Gefäße. (11)

Nach der Aktivierung folgt die Aggregation der Thrombozyten. Dieser Prozess kann nur unter Mitwirken von Scherkräften, Ca^{2+} sowie Fibrinogen normal ablaufen. (9) Die Phase ist gekennzeichnet durch die Ausbildung von festen Verbindungen zwischen bereits aktivierten Blutplättchen zu einem Thrombus, der die Läsionsstelle verschließen soll. Hohe Scherkräfte erhöhen dabei die Wahrscheinlichkeit für den Kontakt zweier Thrombozyten. Ermöglicht werden die Verbindungen durch Konformationsänderungen von aktivierten Fibrinogen- und Kollagenrezeptoren, wie dem Glykoprotein IIb/IIIa-Komplex (GPIIb/IIIa) auf der Thrombozytenoberfläche. Dieser Rezeptor ist nach seiner Aktivierung in der Anwesenheit von Ca^{2+} in der Lage, plasmatisches Fibrinogen, Fibronectin, sowie vWF zu binden und so eine Verbindung zwischen zwei Blutplättchen zu schaffen. Vor allem die Bindung von Fibrinogen über zwei GPIIb/IIIa-Komplexe führt dabei zur Formation eines stabilen Thrombus (Abb. 2). Während diese Bindung prinzipiell noch reversibel ist, führt die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin durch Thrombin letzten Endes zu einem irreversiblen Bindungskomplex. (9,11)

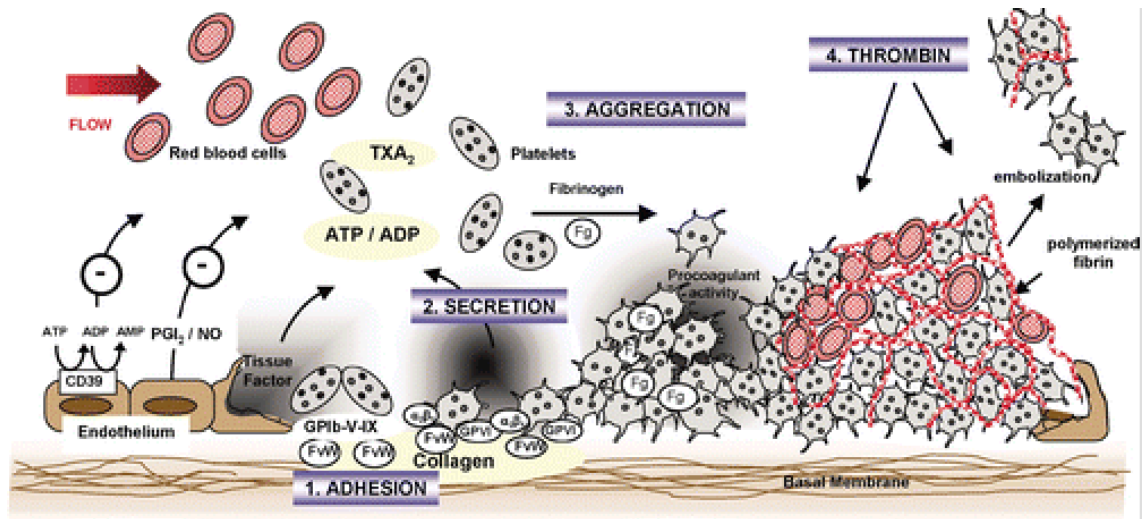


Abb. 2: Mechanismen der Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Blutplättchen

Abkürzungen

und Übersetzungen:

Flow – Blutfluss; Red blood cells – Erythrozyten; Endothelium – Endothel; ATP – Adenosintri-phosphat; ADP – Adenosindiphosphat; AMP – Adenosinmonophosphat; PGI₂ – Prostazyklin; NO – Stickstoffmonoxid; Tissue Factor – Gewebefaktor; TXA₂ – Thromboxan A₂; Platelets – Blutplättchen; FvW – von-Willebrand-Faktor; Collagen – Kollagen; GPIb-V-IX – Glykoprotein Ib-V-IX; GPVI – Glykoprotein VI; α₂β₁ – Integrin α₂β₁; Fg – Fibrinogen; Procoagulant activity – Prokoagulatorische Aktivität; Embolization – Embolisierung; Polymerized fibrin – Polymerisierte Fibrinmoleküle; Basal Membrane – Basalmembran

Quelle: Zur Verfügung gestellt durch Dr. Christian Gachet (13)

1.4 ADP-Rezeptoren

Verschiedene Rezeptoren spielen bei der Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten eine Rolle. Dazu gehört die P2-Rezeptorfamilie, die in zwei unterschiedliche Rezeptoruntergruppen aufgeteilt wird: die P2X Liganden-gesteuerten Kationenkanäle sowie die G-Protein-gekoppelten P2Y Rezeptoren. Auf humanen Blutplättchen sind bislang drei verschiedene P2-Rezeptoren gefunden worden, die bei der Thrombozytenaktivierung und Aggregation eine

Rolle spielen: Der ligandengesteuerte P2X₁-Rezeptor, sowie die zwei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren P2Y₁ und P2Y₁₂. (13,15)

Der P2X₁-Rezeptor

Erst relativ spät konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem P2X₁-Rezeptor nicht direkt um einen ADP-Rezeptor handelt, sondern ATP den eigentlichen Agonisten darstellt. Erstmals 1994 beschrieben, hat der Rezeptor nach heutigem Wissensstand große Bedeutung für die frühe Formänderung der Blutplättchen sowie für die Aktivierung der Thrombozyten durch niedrige Konzentrationen an Kollagen. (13,16) Nach seiner Aktivierung durch ATP induziert der Rezeptor einen schnellen Ca²⁺-Einstrom in den Intrazellularraum, der mit einer Formänderung der Blutplättchen einhergeht. Diese wichtige Bedeutung des Rezeptors für den erfolgreichen Ablauf der primären Hämostase scheint vor allem unter Bedingungen von hohen Scherkräften wichtig zu sein. (13)

Der P2Y₁-Rezeptor

Der P2Y₁-Rezeptor kommt in vielen unterschiedlichen Geweben wie im Herz, in Blutgefäßen, in glatten Muskelzellen oder in Nerven vor. (17) Dabei befinden sich etwa 150 P2Y₁-Rezeptoren an der Oberfläche eines einzelnen Thrombozyten. Dass diese Zahl relativ gering ist zeigt der Vergleich mit anderen Rezeptoren wie beispielsweise dem Thrombinrezeptor PAR-1 mit 1000 bis 2000 Rezeptoren pro Thrombozyten. (13) Im Gegensatz zum P2X₁-Rezeptor stellt ADP den bevorzugten Agonisten dar. Das Protein besteht aus sieben transmembranösen Domänen und vermittelt über einen stimulierenden G_q-Protein-gekoppelten Mechanismus die Mobilisation von intrazellulär gespeichertem Ca²⁺. Diese resultiert in einer Formänderung und schwachen Aggregation der Thrombozyten. Ferner hat der Rezeptor eine Bedeutung in der Kollagen-induzierten Aggregation und Formänderung, vor allem in Abwesenheit von TXA₂. (13) Weder der P2Y₁- noch der P2X₁-Rezeptor stellen für den Moment Angriffspunkte klinisch verwendeter Thrombozytenaggregationshemmer dar. Dennoch konnten

Untersuchungen zeigen, dass diese Rezeptoren potentielle Ziele von neuen antithrombotischen Medikamenten sein können. (13)

Der P2Y₁₂-Rezeptor

Der P2Y₁₂-Rezeptor stellt einen G_i-Protein-gekoppelten Rezeptor dar, dessen Agonist ADP ist. ATP und ATP-Analoga dagegen agieren als Antagonisten. Unabhängig von der initialen Aktivierung der Thrombozyten hat dieser Rezeptor eine entscheidende Bedeutung für die vollständige Aggregation der Thrombozyten. Bei dem G-Protein handelt es sich um das G_{αi2}-Protein (18), an das sich eine Signalkette anschließt, die über eine Hemmung der Adenylatzyklase den intrazellulären cAMP-Spiegel vermindert. Letzten Endes führt dies zu einer Aktivierung des GPIIb/IIIa-Komplexes sowie einer gesteigerten Aggregation und Sekretion der Thrombozyten. Unabhängig, ob Kollagen, Thrombin, Immunkomplexe, TXA₂ oder Serotonin die Thrombozyten aktiviert haben, findet über diesen Rezeptor eine Amplifikation der zu erwartenden Aggregation und Sekretion statt. Damit stellt der Rezeptor eine gemeinsame Teilstrecke der unterschiedlichen Thrombozytenagonisten dar. (13)

Damit ein hohes Maß an Plättchenaggregation eintritt, ist die Koaktivierung der Rezeptoren P2Y₁ und P2Y₁₂ notwendig, da gezeigt werden konnte, dass eine Hemmung jedes einzelnen Rezeptors durch entsprechende Antagonisten zu einer starken Erniedrigung der Aggregation führt. Der P2Y₁₂-Rezeptor hat im menschlichen Körper ein relativ geringes Auftreten in verschiedenen Geweben und stellt so einen guten Wirkort für eine Reihe von Thrombozytenaggregationshemmern dar. Zu dieser Familie zählen der klinisch lang erprobte P2Y₁₂-Hemmer Clopidogrel sowie die Medikamente Prasugrel, Ticagrelor und nicht zuletzt der neue, intravenös verabreichte Plättchenhemmer Cangrelor. Abbildung 3 stellt schematisch die Signalwege der beschriebenen Rezeptoren dar. (13)

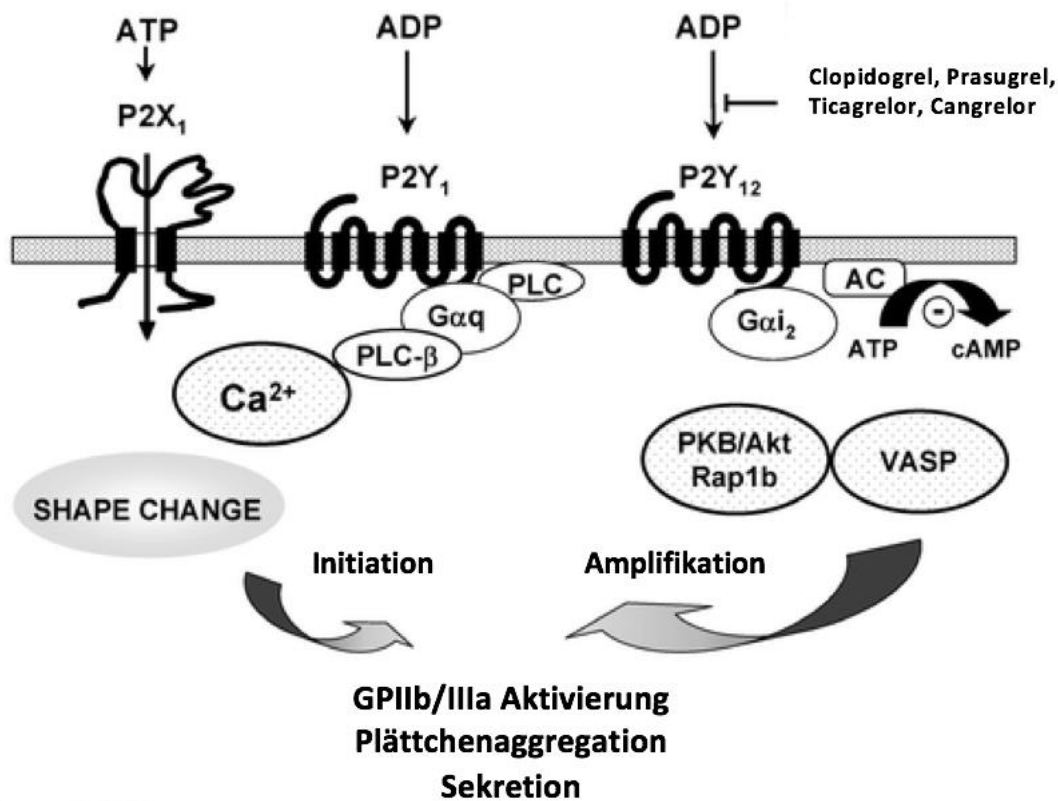


Abb. 3: Schematische Darstellung der Signalwege der ADP-Rezeptoren sowie dem Angriffspunkt der P2Y₁₂-Hemmer. Die Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors durch Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor oder Cangrelor führt zu einer Blockierung des G_{αi2}-Protein gekoppelten Signalwegs. Dieser führt über mehrere Schritte normalerweise zu einer Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors, sowie einer gesteigerten Plättchenaggregation und Sekretion. Eine Hemmung des ADP-Rezeptors führt folglich zu einer Verminderung dieser drei Punkte.

Abkürzungen: ATP – Adenosintriphosphat; ADP – Adenosindiphosphat; PLC – Phospholipase C, G_{αq} - G_{αq}-Protein; PLC-β – Phospholipase C β-Untereinheit; G_{αi2} – inhibitorisches G-Protein; AC – Adenylatcyclase; cAMP – zyklisches Adenosinmonophosphat; PKB/AKT – Proteinkinase B Aktivierung; Rap1b – GTPase Rap1B; VASP – Vasodilatator stimuliertes Phosphoprotein; Shape Change – Thrombozytenformänderung

Quelle: Zur Verfügung gestellt durch Dr. Christian Gachet
Modifiziert nach Gachet (13)

1.5 Antithrombozytäre Medikamente

Um ischämische Komplikationen bei ACS-Patienten vorzubeugen, sind eine Reihe von Medikamenten auf dem Markt, die es ermöglichen die Thrombozytenfunktion zu hemmen. Blutplättchen nutzen unterschiedliche

Rezeptoren und Signalwege um eine Aktivierung und Aggregation zu erzielen. Darum kann es wichtig sein, Medikamente mit verschiedenen Wirkmechanismen gleichzeitig zu verwenden. Der ideale Thrombozytenhemmer sollte dabei in der Lage sein, Signalwege, die mit der Entstehung von thrombotischen Ereignissen einhergehen, zu blockieren und gleichzeitig die Plättchenfunktion, die zur normalen Hämostase nötig ist, nicht zu beeinflussen um ein erhöhtes Blutungsrisiko zu vermeiden. Zurzeit kommen drei Gruppen an Thrombozytenfunktionshemmern zum Einsatz: Acetylsalicylsäure, P2Y₁₂-Hemmer sowie Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten. Bislang konnte jedoch noch kein Medikament alle Kriterien für einen optimalen Plättchenhemmer erfüllen. (19)

Acetylsalicylsäure (Aspirin[®], ASS)

Aspirin gehört zur Gruppe der säurebildenden, nichtsteroidalen Entzündungshemmer, mit schmerzhemmenden, fiebersenkenden und antientzündlichen Eigenschaften. Als irreversibler Inhibitor von Cyclo-Oxygenase-Enzymen (COX) hemmt Aspirin die Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandin G₂ und folglich die Bildung von Prostaglandinen und Thromboxanen. Das Medikament zeichnet sich durch eine pharmakokinetisch schnelle Resorptionszeit aus und erzielt 60 Minuten nach oraler Gabe eine messbare Plättcheninhibition. (20–22)

Thromboxane und Prostaglandine gehören zur Gruppe der Eicosanoide. Das für die Hämostase wichtigste Thromboxan ist das Thromboxan A₂ (TXA₂). Es wird hauptsächlich in Thrombozyten aus Arachidonsäure über die COX-1 und die nachgeschaltete Thromboxansynthase gebildet und induziert eine Vasokonstriktion der betroffenen Gefäße. Darüber hinaus ist TXA₂ ein hochpotenter Aktivator der Thrombozytenaggregation und stellt damit einen wichtigen Verstärkermechanismus der Thrombozytenfunktion dar. (20)

Der Wirkmechanismus von Aspirin beruht vor allem auf der Hemmung von COX-1, indem es eine Acetylgruppe kovalent auf einen Serinrest (Ser⁵³⁰) des Enzyms überträgt. Das aktive Zentrum des Enzyms wird damit irreversibel blockiert und das Substrat kann nicht gebunden werden. Zwar hemmt Aspirin auch die COX-2, jedoch ist die Inhibition von COX-1 170 mal stärker als die von COX-2. (20) Thrombozyten besitzen keinen Zellkern und können die Enzyme nicht schnell neu synthetisieren. Die TXA₂-Bildung ist daher für die Lebensdauer der Thrombozyten im Blut (etwa 10 Tage) blockiert. Der vasokonstriktive Effekt und auch die Rekrutierung von noch inaktiven Thrombozyten durch TXA₂ ist damit gehemmt. Um einen adäquaten antithrombotischen Effekt zu erzielen, ist eine Hemmung der TXA₂-Bildung von > 90% nötig. (23) Ferner hemmt Aspirin die Synthese von Prostaglandinen. Einige von ihnen stellen wichtige Mediatoren bei der Entstehung von Schmerz, Fieber und entzündlichen Prozessen dar. Durch Hemmung von COX-1 und COX-2 sinkt deren Synthese, wodurch das Medikament seine analgetische, antipyretische und in hohen Dosen antiphlogistische Wirkung entfaltet. PGI₂ wird in den Endothelzellen gebildet und nimmt eine dem TXA₂ gegensätzliche Funktion ein, indem es die Gefäße erweitert und die Plättchenaggregation hemmt. Die Wirkung von Aspirin auf Thrombozyten fällt jedoch stärker ins Gewicht als die auf Endothelzellen. Dies liegt daran, da die Cyclooxygenase der Thrombozyten stärker gehemmt wird als die der Endothelzellen. Außerdem sind Endothelzellen in der Lage, Enzyme neu zu synthetisieren, da sie einen Zellkern besitzen. (9)

In Deutschland wird für die PCI ein Bolus von 150-500 mg Aspirin entweder oral oder intravenös empfohlen, um eine zuverlässige Plättchenhemmung zu erzielen. (19)

Clopidogrel

Clopidogrel gehört zur Gruppe der Thienopyridine und hemmt am P2Y₁₂-Rezeptor die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation nicht-kompetitiv. Als Prodrug muss das Medikament zunächst in der Leber über das Cytochrom P450

2C19 Enzym oxidiert und über eine anschließende Hydrolyse in seinen aktiven Metaboliten überführt werden. Indem es die Bindung zwischen ADP und dem P2Y₁₂-Rezeptor am Thrombozyten irreversibel und spezifisch blockiert, stellt Clopidogrel einen potenten Plättchenhemmer dar. Das Medikament wird bei Patienten, die sich einer PCI unterziehen, mit einer Aufsättigungsdosis von 600 mg gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 75 mg/Tag verabreicht. Nach oraler Gabe dauert es etwa 30-60 Minuten, bis ein therapeutischer Effekt beobachtet werden kann und etwa zwei Stunden bis das Maximum an Plättchenhemmung erreicht ist. (23,24)

Prasugrel

Prasugrel gehört wie Clopidogrel zu den Thienopyridinen und stellt einen oralen und potenten Thrombozytenaggregationshemmer der dritten Generation dar. Die Inhibition des ADP-P2Y₁₂-Rezeptors ist dabei spezifisch und irreversibel. So kehrt die Plättchenaktivität nach Absetzen des Medikamentes erst nach etwa 7-10 Tage auf ihr Ausgangsniveau zurück. Als Prodrug wird Prasugrel in der Leber in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt. Dafür benötigt es aber im Vergleich zu Clopidogrel nur einen Transformationsschritt und kann so eine schnellere Hemmung des P2Y₁₂- Rezeptors erzielen. Der maximale Plasmaspiegel wird bereits 30 Minuten nach oraler Verabreichung erzielt. Darüber hinaus ist bei Prasugrel das Maß der Plättchenhemmung deutlich höher und die interindividuelle Variabilität in Bezug auf die Medikamentenwirkung deutlich geringer im Vergleich zu Clopidogrel. Das Medikament wird mit einer Aufsättigungsdosis von 60 mg gegeben, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 10 mg pro Tag. (25,26)

Ticagrelor

Mit Ticagrelor ist seit 2011 der erste orale Plättchenhemmer auf dem Markt verfügbar, der im Gegensatz zu seinen Vorgängern eine reversible Hemmung des ADP-Rezeptors erzielt und auch an einer anderen Stelle als der ADP-

Bindungsstelle allosterisch bindet. (27) Das Medikament zählt zu den Nicht-Thienopyridinen und hat als Nukleosidanalogen Ähnlichkeiten mit Adenosin. Dabei liegt Ticagrelor bereits in seiner aktiven Form vor, muss also nicht wie Prasugrel und Clopidogrel erst metabolisch aktiviert werden. Das Niveau der Plättcheninhibition ist unter Ticagrelor ähnlich hoch wie das unter Prasugrel und damit höher als das von Clopidogrel. Auch der Wirkeintritt ist mit 30 Minuten nach oraler Gabe schneller als der von Clopidogrel. Das Medikament wird mit einer Aufsättigungsdosis von 180 mg gegeben, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 90 mg zweimal täglich. (27,28)

Fibrinogenrezeptor-Antagonisten

Verschiedenste Faktoren und Agonisten wie ADP, TXA₂, Kollagen oder Thrombin können zu einer Aktivierung der Thrombozyten führen. Unabhängig davon stellt der GPIIb/IIIa-Rezeptor ein gemeinsames Endglied der Plättchenaggregation dar. Zwischen 50.000 und 80.000 GPIIb/IIIa-Rezeptoren finden sich allein auf einem Thrombozyten, die in ihrer aktiven Form in der Lage sind, Fibrinogen zu binden und so die Plättchenaggregation zu steigern. (22,29) Der Wirkmechanismus der GPIIb/IIIa-Inhibitoren beruht auf der Hemmung dieses Verstärkermechanismus. Vertreter dieser Gruppe sind Abciximab, Eptifibatid oder Tirofiban und werden im Gegensatz zu den meisten anderen Plättchenhemmern intravenös verabreicht. Sie unterscheiden sich dabei sowohl in ihrer chemischen Struktur als auch in ihrer Pharmakokinetik.

Abciximab stellt ein Fab-Fragment des chimären monoklonalen Antikörpers 7E3 dar, erzielt eine schnelle, langanhaltende Plättchenhemmung und kann sogar bis 15 Tage nach Verabreichung des Medikaments noch auf den Thrombozyten nachgewiesen werden. Eptifibatid ist chemisch ein cyclisches Heptapeptid und hemmt kompetitiv den GPIIb/IIIa-Rezeptor. Seine Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2,5 Stunden. Tirofiban ist dagegen ein nicht-peptidisches Tyrosin-Derivat und stellt ebenfalls einen kompetitiven Inhibitor des Rezeptors dar. Seine Eliminationshalbwertszeit beträgt 1,5 Stunden. (30) Die drei Medikamente stellen

hochpotente Thrombozytenaggregationshemmer dar, sind jedoch aufgrund ihres erhöhten Blutungsrisikos lediglich als „bail out“ - Therapie oder für thrombotische Komplikationen bei STEMI oder NSTEMI-Patienten empfohlen. Die verabreichte Dosis ist dabei vom Gewicht und der renalen Funktion des Patienten abhängig. (23)

Cangrelor

Cangrelor ist ein neuer, intravenöser Thrombozytenaggregationshemmer. Als ATP-Analogon hemmt das Medikament reversibel und direkt den P2Y₁₂-Rezeptor. In Deutschland ist Cangrelor für den Einsatz bei Patienten zugelassen, die sich einer PCI unterziehen und nicht schon vom Notarzt mit einem oralen P2Y₁₂-Hemmer vorbehandelt sind. (31) Große Vorteile von Cangrelor liegen in einem schnellen Wirkungseintritt, der bereits nach wenigen Minuten erzielt wird, sowie einer schnellen Erholung der Plättchenaktivität nach Absetzen von Cangrelor. Darüber hinaus ist das Niveau des Thrombozytenaggregationshemmers höher als das von Clopidogrel. Das Medikament wird mit einer gewichtsadaptierten Aufsättigungsdosis, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion intravenös verabreicht. (32)

1.6 Antikoagulantien

Neben der Thrombozytenfunktionshemmung spielt die Hemmung der plasmatischen Gerinnung eine wichtige Rolle in der Prophylaxe von ischämischen Komplikationen bei ACS-Patienten, die sich einer PCI unterziehen. Verschiedene Medikamente, die an unterschiedlichen Stellen der Gerinnungskaskade ansetzen, stehen zur Verfügung.

Unfraktioniertes Heparin (UFH)

UFH stellt nach wie vor eines der am häufigsten verwendeten Antikoagulantien bei der Behandlung von ACS Patienten dar. Es ist ein polyanionisches

Polysaccharid mit einer Molekularmasse zwischen 6000 und 30.000 Dalton und kann durch seine negative Ladung einen Komplex mit Antithrombin III eingehen, dessen Aktivität dadurch um das 700-fache gesteigert wird. Verschiedene Faktoren der plasmatischen Gerinnung wie Thrombin, Faktor Xa und IXa werden dadurch indirekt gehemmt. Das Medikament zeichnet sich pharmakokinetisch durch eine kurze Halbwertszeit, eine hohe interindividuelle Variabilität und ein enges therapeutisches Fenster aus, sodass eine Überwachung der Antikoagulation während der Therapie nötig ist. Diese kann zum einen durch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) oder die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) erfolgen. Im Rahmen der PCI wird meist die ACT bestimmt. Sie sollte sich dabei in einem Bereich von 250-350 Sekunden befinden. Falls UFH mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren kombiniert wird, sollte eine ACT von 200-250 Sekunden angestrebt werden. (33,34) UFH wird im Rahmen einer PCI intravenös mit einer Aufsättigungsdosis von 60-100 IU/kg gegeben, gegebenenfalls gefolgt von einer Infusion von 12-15 IU/kg/h. (19)

Niedermolekulares Heparin (LMWH)

Niedermolekulares Heparin unterscheidet sich vom unfraktionierten Heparin durch eine kürzere Kettenlänge (<8000 Da). Es hemmt vorwiegend den Faktor Xa, kann aber in geringem Maße auch Plasmaproteine, Thrombozyten oder das Endothel binden. Die Plasmahalbwertszeit ist mit 2-4 Stunden nach intravenöser Gabe deutlich länger verglichen mit der von UFH (90-120 Minuten). Ein großer Vorteil von LMWH liegt in der besseren Vorhersagbarkeit des gerinnungshemmenden Effekts, wodurch eine Medikamentenüberwachung meist nicht nötig ist. (33) Als Vertreter dieser Gruppe wird Enoxaparin für die Therapie von ACS Patienten eingesetzt. Das Medikament wird subkutan oder intravenös mit einer an Gewicht und Nierenfunktion angepassten Dosis verabreicht. (35)

Fondaparinux

Fondaparinux ist ein selektiver parenteraler Faktor-Xa-Hemmer, der reversibel und nichtkovalent an Antithrombin bindet und so indirekt seinen antikoagulatorischen Effekt erzielt. Das Medikament wird für Patienten mit NSTEMI mit einer Dosis von 2,5 mg pro Tag empfohlen. (36)

Bivalirudin

Bivalirudin gehört zu den Hirudin-Derivaten und besteht aus zwanzig Aminosäuren. Die ersten vier Aminosäuren binden direkt und reversibel an das katalytische Zentrum von Thrombin und hemmen so die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. (34) Eine Halbwertszeit von 25 Minuten stellt die kürzeste Halbwertszeit innerhalb der Antikoagulantien dar, die für die Behandlung von ACS-Patienten eingesetzt werden. Sowohl bei STEMI- als auch NSTEMI-Patienten konnte Bivalirudin das Blutungsrisiko im Vergleich zu Heparin in Kombination mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren senken, bei gleich hoher Prävention von kardiovaskulären Ereignissen. (37–39) Bivalirudin wird bei diesen Patienten mit einer Dosis von 0,75 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Aufsättigungsdosis gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1,75 mg/kg/h gegeben. (33)

1.7 Leitlinien zum Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmer während der PCI bei ACS-Patienten

Die aktuellen Leitlinien für STEMI- und NSTEMI-Patienten, die sich einer PCI unterziehen, empfehlen eine duale Plättchenhemmung mit Aspirin und einem P2Y₁₂-Hemmer, um ischämische Ereignisse während dem Eingriff zu verhindern. Diese sollte für 12 Monate beibehalten werden, soweit keine Kontraindikationen bestehen. Die neuen oralen Plättchenhemmer Ticagrelor und Prasugrel werden dabei dem bisher am häufigsten verwendeten Plättchenhemmer Clopidogrel vorgezogen. (19) Beide Wirkstoffe waren Clopidogrel in klinischen Studien überlegen, indem sie eine bessere Hemmung der Plättchenaggregation und folglich eine Reduzierung im Auftreten von ischämischen Ereignissen bei ACS-Patienten erzielten. Ferner war die interindividuelle Variabilität bei beiden

Medikamenten im Vergleich zu Clopidogrel geringer, sodass eine bessere Vorhersagbarkeit des plättchenhemmenden Effekts erreicht werden konnte. (26,28) Clopidogrel soll demnach nur eingesetzt werden, wenn Prasugrel oder Ticagrelor nicht vorhanden oder kontraindiziert sind. Mögliche Kontraindikationen liegen für Prasugrel in einem früheren Schlaganfall oder einer transienten ischämischen Attacke (TIA). Auch bei Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren wird das Medikament nicht empfohlen. Demnach soll für dieses Patientenkollektiv Ticagrelor oder Clopidogrel bevorzugt werden. Außerdem sollen sowohl Prasugrel als auch Ticagrelor bei STEMI-Patienten mit mäßig bis schwerem Leberschaden nicht verabreicht werden. GPIIb/IIIa-Inhibitoren, wie Abciximab, Eptifibatid oder Tirofiban werden nur noch als „bail out“ - Therapie oder für thrombotische Komplikationen empfohlen. (19)

1.8 Leitlinien zum Einsatz von Antikoagulantien während der PCI bei ACS-Patienten

Die PCI erhöht das Risiko für ischämische kardiovaskuläre Ereignisse. Um thromboembolische Prozesse bei ACS-Patienten während der PCI zu verhindern, finden neben Thrombozytenaggregationshemmern verschiedene Antikoagulantien Anwendung. Indem sie die Bildung von aktivem Thrombin hemmen, greifen sie in die Gerinnungskaskade ein und reduzieren die Häufigkeit an ischämischen Komplikationen, insbesondere katheterassoziierte Thrombusbildung. Sowohl bei STEMI- als auch NSTEMI-Patienten, wird ein Antikoagulans zusätzlich zur antithrombozytären Therapie empfohlen. Das jeweilige Medikament soll dabei entsprechend dem individuellen Blutungs- und Ischämierisiko ausgewählt werden. Die Verabreichung erfolgt möglichst schnell nach Diagnosestellung und dann über die Zeit der PCI. Aufgrund ihres hohen Wirk-Sicherheits-Profiles werden bei NSTEMI in erster Linie Fondaparinux und Bivalirudin empfohlen. Enoxaparin und UFH stellen ebenfalls gute Alternativen dar. (36) Bei STEMI kommen UFH, Bivalirudin, wie auch Enoxaparin zum Einsatz, mit einer Favorisierung von UFH. (19)

1.9 Risiken während der PCI

Revaskularisierungsstrategien wie eine Stentimplantation oder eine Ballondilatation erhöhen das Risiko für thromboembolische Komplikationen, da es während dem minimalinvasiven Eingriff zu einer Gefäßverletzung kommen kann, wodurch Thrombozyten aktiviert werden können. (20) Auch Patienten, die trotz entsprechender medikamentöser Therapie eine erhöhte Plättchenaktivität aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko, während dem Eingriff ischämische Ereignisse zu entwickeln. Diese können beispielsweise ein wiederkehrender Myokardinfarkt oder Stentthrombosen sein. (40) Zwar konnte die Anzahl dieser Komplikationen mit Einführung von Prasugrel und Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel gesenkt werden, doch stellen sie nach wie vor einen Großteil der zu lösenden Probleme in der Behandlung von ACS-Patienten dar.

Ein weiteres großes Problem besteht in einem erhöhten Blutungsrisiko. Dieses scheint für Prasugrel und Ticagrelor nur geringfügig höher als das von Clopidogrel zu sein. (32) Der Bedarf an einem Plättchenhemmer, der jedoch die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen während der PCI weiter senkt und gleichzeitig mit einem akzeptablen Risiko an Blutungen einhergeht, ist nach wie vor vorhanden.

1.10 Fragestellung

Mit Cangrelor ist Mitte 2015 ein neuer intravenöser P2Y₁₂-Hemmer auf den Markt gekommen, der das Potenzial hat, viele Nachteile der aktuell verwendeten Thrombozytenaggregationshemmer zu überwinden.

Ziel der prospektiv angelegten Cangrelor-Studie war es, das Ausmaß der Plättchenhemmung innerhalb einer kleinen Gruppe von ACS-Patienten, die sich einer PCI unterziehen, zu bestimmen. Die Patienten sollten während der Behandlung und mindestens für zwei weitere Stunden Cangrelor als Infusion

erhalten. Von großer Bedeutung war es die Plättchenfunktion sowohl im Zeitraum des akuten Eingriffs im Herzkatheterlabor als auch während der medizinisch entscheidenden Übergangsphase zu oralen P2Y₁₂-Inhibitoren zu bestimmen. Die erzielten Ergebnisse sollten dann mit der Standardtherapie von Ticagrelor oder Prasugrel verglichen werden.

2 Material und Methodik

2.1 Material

2.1.1 Patientenkollektiv

a) Studiengruppe

Einschlusskriterien

Die Cangrelor-Studie schließt Patienten von September 2015 bis März 2016 ein, die mit einem ACS in die Abteilung Innere Medizin III der Medizinische Universitätsklinik Tübingen kamen. Es wurden dabei 10 Personen mit STEMI und 11 Personen mit NSTEMI erfasst. NSTEMI konnten teilweise elektiv in der Klinik behandelt werden, während der akute STEMI meist mit Notarztüberweisung direkt in das Herzkatheterlabor gebracht wurde. Nach erfolgter diagnostischer Koronarangiographie traf der zuständige Kardiologe gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) die Indikation zur perkutanen koronaren Intervention (PCI) und die Patienten erhielten in diesem Zuge Cangrelor als intravenöse Infusion.

Voraussetzung für die Gabe von Cangrelor war dabei, dass die Patienten nicht schon vom Notarzt mit einem oralen P2Y₁₂-Hemmer vorbehandelt waren. (31)

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen sind Patienten, die keine Indikation für die Gabe von Cangrelor besaßen oder solche, die ihre Zustimmung zur Studie verweigerten.

b) *Historische Kontrollgruppe*

Zum Vergleich der neu erhobenen Daten wurde eine historische Kontrollgruppe aus dem Patientenkollektiv der Tuepic-Studie gebildet. Dafür wurden 21 Patienten ausgewählt, die nur mit oralen P2Y₁₂- Inhibitoren gemäß der Standardtherapie bei der Diagnose ACS behandelt wurden. Dabei erhielt jeder Patient der aktuellen Studiengruppe einen Vergleichspatienten, der mit ihm möglichst viele Übereinstimmungen hatte. Kriterien waren hierfür neben der Diagnose (STEMI, NSTEMI), das Geschlecht, das Alter, sowie der verwendete orale Plättchenhemmer (Ticagrelor, Prasugrel, Clopidogrel). (41) Verglichen wurde das Ausmaß der Plättchenhemmung, während der Behandlung mit Cangrelor, sowie der Übergangsphase zu oralen Plättchenhemmern. Sowohl in der aktuellen Gruppe, als auch in der historischen Vergleichsgruppe erfolgte die Messung mit dem MEA-Messgerät (MEA - multiple electrode aggregometry) der Firma Roche. (41)

2.1.2 Studienprotokoll

Das positive Votum der Ethikkommission war zuvor erfolgt und lag vor. Alle eingeschlossenen Patienten oder deren rechtlich zulässige Bevollmächtigte haben eine Tuepic Aufklärung (**Tuebingen Platelet Investigative Consortium – TuePIC**) unterschrieben.

2.1.3 Verwendete Materialien und Geräte

- ❖ Blutentnahme

- Safety-Multifly®-Kanüle, 21Gx3/4“TW; 0,8 x 19 mm
(Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland)
- S-Monovette® 2,7ml Hirudin
Für Plättchenfunktionstests-Inhalt: 525 ATE Hirudin/ml Blut
(Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland)
- Stauschlauch
(Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland)
- 20 ml / Luer Solo Einmalspritze
(B. Braun AG, Melsungen, Deutschland)
- Hautdesinfektionsmittel Softasept® N
(B. Braun AG, Melsungen, Deutschland)

❖ MEA-Messung

- Multitplate®-Analyzer
Model 02, SN: 100276
(Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland)
- 15-Inch LCD Color Monitor HP
Model: L1506
(HP Inc., Palo Alto, USA)
- HP LaserJet 1020 Drucker
(HP Inc., Palo Alto, USA)
- Multitplate®-Messzellen zur Einmalverwendung
(Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland)
- Multiplate®-Vorwärmröhrchen
(Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland)
- Aliquotgefäße
(Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland)
- Multiplate® ADP-Test 1ml
Lyophilisiertes Reagenz enthält 0,2 mM ADP
(Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland)
- Isotonische Kochsalzlösung Fresenius

(Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland)

- 100-1000 µl Pipette
(Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland)
- 20 µl Pipette
(Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland)
- Pipettenspitzen Blau 100-1200 µl
(Ratiolab GmbH, Dreieich, Deutschland)
- Pipettenspitzen 200 µl
(Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland)

❖ **Statistiksoftware und Schreibprogramm**

- Microsoft® Excel für Mac 2016 Version 15.20
(Microsoft Corporation, Redmond, USA)
- Microsoft® Word für Mac 2016 Version 15.20
(Microsoft Corporation, Redmond, USA)
- SPSS Statistik Software Version 22.0
(IBM Corporation, Armonk, USA)

2.2 Methodik

2.2.1 Koronarangiographie

Alle Patienten mit STEMI oder NSTEMI unterzogen sich einer diagnostischen Koronarangiographie. Ziel war es, die Ursache des Herzinfarkts zu identifizieren und gegebenenfalls mit einer nachfolgenden Intervention zu therapieren.

Die klinische Diagnostik und Therapie des STEMI erfolgte entsprechend der seit 2012 bestehenden ESC-Leitlinien zur Therapie des akuten ST-Hebungsinfarkts. Wenn der Verdacht auf einen STEMI bestand, wurde ein 12-Kanal-EKG so schnell wie möglich zu diagnostischen Zwecken geschrieben und ein EKG-Monitoring so früh wie möglich eingerichtet. Bei Bestätigung der Diagnose

anhand des EKGs wurden die Patienten unverzüglich einer Koronarangiographie unterzogen. Eine Blutentnahme zur Überprüfung von Serummarkern erfolgte stets in der Akutphase. Zur Blutzuckereinstellung wurde bei allen Patienten bei Aufnahme der Blutzucker gemessen. (42) Klagten die Patienten über Luftnot, Schmerz oder Angst kamen Opiate zum Einsatz. Diese wurden dem Patienten mittels Titration intravenös verabreicht. Die Gabe von Sauerstoff erfolgte bei Patienten mit Hypoxie ($\text{SaO}_2 < 95\%$), Luftnot oder akuter Herzinsuffizienz. (42)

Die Diagnostik und Therapie des NSTEMI entsprach den aktuellen ESC-Leitlinien. Bei jedem Patienten wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Da jedoch bei einem Drittel der Patienten mit NSTEMI typische EKG-Veränderungen fehlen, erfolgte die Diagnosesicherung durch die Erhöhung von kardiospezifischen Serummarkern (Troponin und CK). Diese wurden bei der Aufnahme und nach drei Stunden erneut bestimmt. In Kombination mit der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, sowie einer zutreffenden Symptomatik wurde dann die Diagnose NSTEMI gestellt. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine Echokardiographie um die Linksventrikuläre Funktion zu bestimmen und Differentialdiagnosen abzuklären. Diese wurde meist auf der kardiologischen Überwachungsstation durchgeführt, wo die Patienten dauerhaft unter ärztlicher Aufsicht standen und eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung erfolgte. (36)

2.2.2 Perkutane Koronarintervention (PCI)

Alle STEMI Patienten wurden unverzüglich einer Koronarangiographie und Reperfusionstherapie unterzogen. Bei beschwerdefreien NSTEMI-Patienten konnte die Koronarangiographie entsprechend der Leitlinien bis 24 Stunden nach der Aufnahme verlegt werden.

Mit der Vorbereitung zur PCI erhielt jeder Patient einen venösen Zugang. Zur antithrombozytären Therapie wurden 500 mg Aspirin (ASS) intravenös verabreicht. Dazu wurde als ADP-Rezeptorblocker Cangrelor als Infusion gegeben, wodurch eine duale Plättchenhemmung erzielt werden konnte. Eine

kontinuierliche Antikoagulation wurde mit einem Bolus von 60-100 U/kg unfraktioniertem Heparin bewerkstelligt. Anschließend wurde nach lokaler Anästhesie die Arteria femoralis communis punktiert und mittels Seldinger-Technik eine 6F Schleuse gelegt. Nachfolgend wurde die Darstellung der Koronarien mit passendem Diagnostikkatheter mittels Kontrastmittelinjektion unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Nach Identifikation der „culprit lesion“ erfolgte die Behandlung mittels PTCA und Stentimplantation. (42)

Generell wurde die Stentimplantation der einfachen Ballondilatation entsprechend den Leitlinien bevorzugt. (19) Die Durchführung und Entscheidung zu den jeweiligen Diagnostik- und Therapieoptionen oblag dabei dem zuständigen Kardiologen.

2.2.3 Cangrelor und Übergangsphase zu oralen Plättchenhemmern

Cangrelor ist ein neuer, intravenöser P2Y₁₂-Antagonist und gehört zur Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer. Als ATP-Analogen hemmt das Medikament reversibel und direkt den P2Y₁₂- Rezeptor. (32) Im Gegensatz zu Ticlopidin, Clopidogrel und Prasugrel, die als Thienopyridine zu sogenannten Prodrugs zählen und im Körper erst metabolisch aktiviert werden müssen, gehören Cangrelor und Ticagrelor zu den Nichtthienopyridinen. Sie benötigen keine metabolische Aktivierung im Körper. (43) Cangrelor verknüpft mit der intravenösen Verabreichung und dem Zustand als Nichtthienopyridin somit zwei Eigenschaften, die eine sofortige und potente Hemmung der Thrombozytenaggregation ermöglichen. Mit einer Halbwertszeit von 3-6 Minuten, die unabhängig von der verabreichten Dosis ist, setzt das Medikament neue Maßstäbe, was die Reversibilität, sowie die Zeitspanne bis zur völligen Wiederherstellung der Plättchenfunktion angeht. (32) Das Medikament befindet sich in einer 250 ml Durchstechflasche und enthält Cangrelor in einer Konzentration von 200 mg/ml. Außerdem enthält jede Ampulle 52,2 mg Sorbitol. (31)

Jeder Patient erhielt zu Beginn der Intervention gewichtsadaptiert einen Bolus von 30 mg/kg Cangrelor. Danach folgte die kontinuierliche intravenöse Infusion von 4 mg/kg/min. (31) Der exakte Beginn der Infusion wurde anhand des Katheterprotokolls dokumentiert und die Infusion wurde für mindestens zwei Stunden mit der fest eingestellten Laufrate fortgeführt. Alle Patienten wurden dann nach erfolgter Infusion von Cangrelor auf orale Plättchenhemmer umgestellt. Nach dem Ermessen des zuständigen Kardiologen wurde noch im Herzkatheterlabor der P2Y₁₂-Inhibitor festgelegt, auf den der Patient wechseln sollte: Prasugrel, Ticagrelor oder Clopidogrel. (41)

Bei Prasugrel wurde die Anfangsdosis von 60mg eine halbe Stunde vor Ende der Cangrelorinfusion gegeben. Grundlage hierfür bildete eine zuvor durchgeführte Studie nach Schneider DJ et al., die zeigen konnte, dass dies der beste Zeitpunkt für die Gabe von Prasugrel ist, um eine kontinuierliche Hemmung der Plättchenaktivität zu erzielen. Von einer Interaktion mit Cangrelor, die mit einer Erholung der Plättchenfunktion einhergeht wurde vor allem beim Übergang von Cangrelor auf Prasugrel berichtet, die zum oben genannten Zeitpunkt jedoch am geringsten ausfiel. (44) Ticagrelor wurde bei der Studiengruppe mit einer Anfangsdosis von 180mg möglichst direkt zu Beginn der PCI gegeben. Das Medikament bindet wie Cangrelor reversibel an den P2Y₁₂-Rezeptor, jedoch nichtkompetitiv an einer anderen Stelle. (45) Es wurde in zuvor durchgeführten Studien von keiner Interaktion zwischen Ticagrelor und Cangrelor auf Rezeptorebene berichtet. (41,46)

2.2.4 Blutentnahme

Den Patienten wurde zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten Blut abgenommen, wobei die ersten beiden Entnahmen im Herzkatheterlabor und die letzten beiden auf der jeweiligen Überwachungsstation (meist Chest-Pain-Unit oder Intensivstation) erfolgten. Die erste Blutentnahme (T1) wurde dabei häufig direkt nach der Punktion, jedoch immer vor der Cangrelorgabe vom jeweilig zuständigen Kardiologen durchgeführt. Das Blut wurde in zwei 20 ml Spritzen

abgenommen und dann zur Abholung für das Labor bereitgestellt. Die zweite Entnahme (T2) folgte dann nach der PCI, bevor die Zugangsschleuse entfernt wurde. Der Patient hatte zu diesem Zeitpunkt den Bolus von 30 mg/kg Cangrelor bereits verabreicht bekommen und stand unter kontinuierlicher intravenöser Applikation des Thrombozytenaggregationshemmers. Die dritte Blutentnahme (T3) lief auf der jeweiligen Station ab und zwar genau zum Ende der Cangrelorinfusion. Dieser Zeitpunkt konnte anhand der Infusionsgeschwindigkeit und dem Start der Cangrelorinfusion anhand des Katheterprotokolls berechnet werden.

Rechnung: $250 \text{ [ml]} - \text{Bolus [ml]} = x \text{ [ml]}$

$x \text{ [ml]} / \text{Infusionsrate in [ml/h]} = y \text{ [h]}$

$\text{Startzeitpunkt Cangrelorgabe} + y \text{ [h]} = \text{Zeitpunkt Ende der Infusion}$

x = Verbleibende Menge an Cangrelor nach Bolusgabe in ml

y = Dauer der Infusion nach Bolusgabe in h

Sowohl die Verabreichung des Bolus, als auch die Infusionsgeschwindigkeit waren dabei vom jeweiligen Gewicht des Patienten abhängig. Je schwerer der Patient, desto größer war der anfängliche Bolus sowie die eingestellte Infusionsrate. Die vierte und letzte Blutentnahme (T4) fand schließlich zwei Stunden nach Ende der Infusion statt. Abbildung 4 zeigt die beschriebenen zeitlichen Abläufe der Cangrelor-Studie.

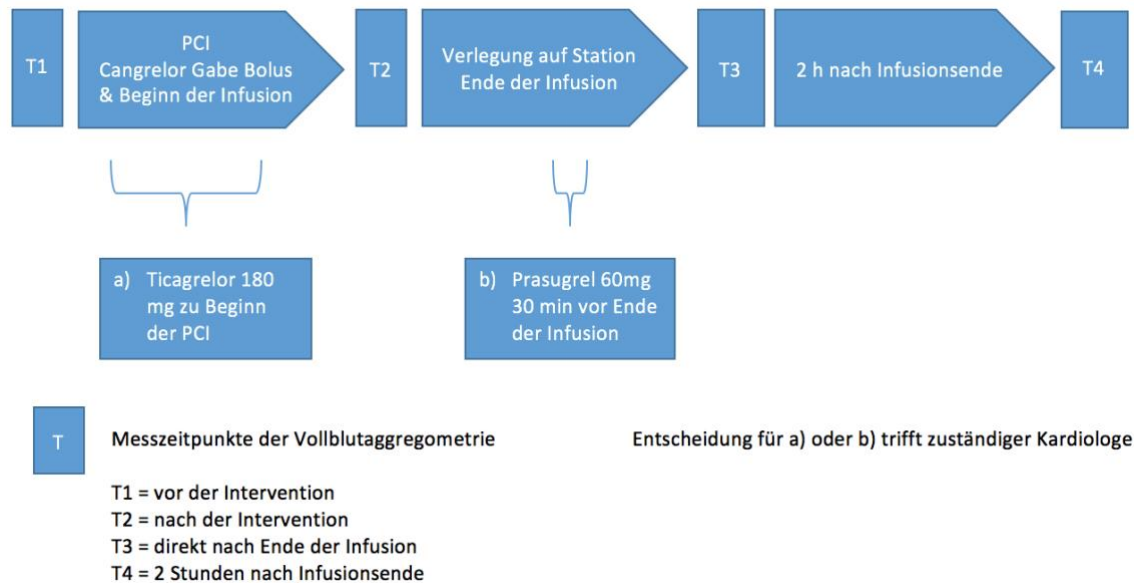


Abb.4: Studiendesign Cangrelor

Abkürzungen: T1/2/3/4 siehe Graphik; PCI – Perkutane koronare Intervention

Das vom Patienten abgenommene Vollblut wurde im Labor in Hirudinmonovetten umgefüllt, um eine vom Calcium unabhängige Antikoagulation zu ermöglichen. (47) Im Gegensatz zu den sonst verwendeten Citratröhrchen, bildet Hirudin als hochaffiner Thrombininhibitor keine Komplexe mit Kalzium. Dieses Blut konnte dann für die Messung mit dem MEA-System verwendet werden. Die Präparierungskonzentration im Blutentnahmeröhrchen betrug 525 ATE (Antithrombin-Einheit) Hirudin/ml Blut.

2.2.5 MEA

Die Thrombozytenfunktion wurde im Labor mit Hilfe der Vollblutaggregometrie durch das MEA-System (Abb. 5) bestimmt. Es stellt ein einfaches, standardisiertes und schnelles Testverfahren zur Bestimmung der Plättchenfunktion dar und hat sich neben älteren Methoden wie der photometrischen Aggregometrie etabliert. (47) Die Grundlage für die Funktionsweise des Gerätes legten Cardinal und Flower 1980 mit ihrer Vorstellung der Impedanzaggregometrie. (48) Da diese Methode aufgrund der

aufwändigen Reinigung der Elektroden zwischen den einzelnen Tests für den Alltag ungeeignet gewesen war, wurde das neue MEA-Messgerät entwickelt.



Abb. 5: MEA-System

Abkürzungen: ADP – Adenosindiphosphat, NaCl - Natriumchlorid

Quelle: Zur Verfügung gestellt durch die Firma Roche Diagnostics Deutschland GmbH, modifiziert

Der Name leitet sich vom englischen „multiple platelet function analyzer“ ab, da das Gerät vier Elektroden pro Testzelle besitzt. (47) Die Methode ermöglicht eine spezifische Messung der Medikamentenwirkung und minimiert den Einfluss von Störgrößen wie Scherkräfte oder den von-Willebrand-Faktor (VWF). (49) Das Messprinzip beruht auf der Tatsache, dass Thrombozyten in ihrer inaktiven Form frei im Blut flottieren. Werden sie jedoch durch bestimmte Aktivatoren wie beispielsweise ADP, Kollagen oder Thrombin aktiviert, führt dies zu einer Expression von Rezeptoren, die über den VWF eine Adhäsion am verletzten Blutgefäß oder anderen körperfremden Oberflächen ermöglichen. In dieser Studie wurde der Test mit ADP durchgeführt. Tabelle 1 verdeutlicht nochmal die beschriebenen Testcharakteristika.

Tabelle 1: Testcharakteristika der Vollblutaggregometrie

Abkürzungen: ADP - Adenosindiphosphat

Quelle: Modifiziert nach K.-W. von Pape (49)
Zur Verfügung gestellt durch: Dr. med. Dzijan-Horn

	Vollblutaggregometrie
Grundlage	Aktivierte Thrombozyten adhärieren an Kupferdrähten
Messparameter	Änderung der Impedanz über die Zeit
Material	Vollblut
Aktivierung der Thrombozyten	Durch ADP
Scherstress	gering
Einfluss des Von-Willebrand-Faktors	Kein Einfluss

Das MEA-System besitzt fünf Messkanäle für die gleichzeitige Messung verschiedener Proben. Die Messung erfolgt in patentierten Messzellen, die zwei unabhängige Sensorpaare aus je zwei mit Silber beschichteten, leitfähigen Kupferdrähten (Kathode und Anode) besitzen. Zur Durchmischung der Probe besitzt jede Messzelle einen Polytetrafluorethylen (PTFE)-beschichteten Rührstab. Die jeweils doppelte, unabhängige Bestimmung dient der Qualitätskontrolle innerhalb des Systems. (49) Für den Fall, dass sich die Ergebnisse der beiden Sensorpaare zu stark unterscheiden, erscheint eine Fehlermeldung am Monitor und die Messung wird wiederholt. Gründe für eine derartige Abweichung können in ungenauem Pipettieren, beispielsweise durch das Entstehen von Luftblasen oder in einer schlechten Durchmischung des Blutes durch den Rührstab bestehen. Gemessen wird der elektrische Widerstand, auch Impedanz genannt, der sich bei vorliegender Wechselspannung zwischen der Kathode und Anode einstellt. Je mehr Thrombozyten durch den zugegebenen Agonisten ADP aktiviert werden und somit an den Sensorpaaren der Messzelle anhaften, desto mehr erhöht sich der elektrische Widerstand. (Abb.6) Die Impedanz stellt somit ein Maß für die

Thrombozytenaggregation dar und wird fortlaufend und gegen die Zeit aufgetragen.

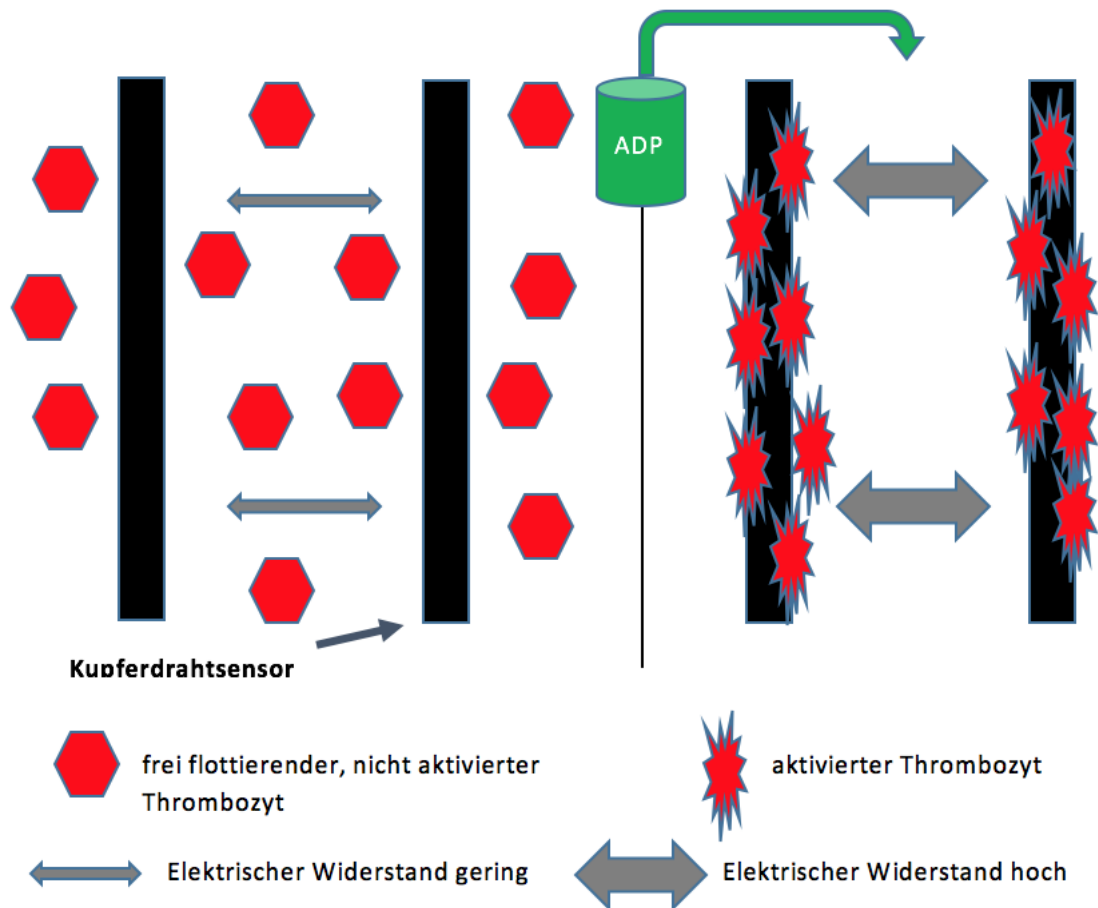


Abb.6: Messprinzipien der Vollblutaggregometrie

Abkürzungen: ADP - Adenosindiphosphat

Quelle: Modifiziert nach K.-W. von Pape (49)
Zur Verfügung gestellt durch: Dr. med. Dzijan-Horn

Einmal am Tag wurde vor dem ersten Benutzen des Geräts eine elektronische Kontrolle zur internen Qualitätskontrolle durchgeführt. Die Ergebnisse wurden im Muiltplate Ordner „Aggregometrie“ abgeheftet. Die eigentliche Messung wurde dann frühestens 30 Minuten und spätestens 3 Stunden nach Umfüllen des Blutes in die Hirudinmonovette gestartet. Wichtig war es, die Monovette vor der Messung vorsichtig zu schwenken, um eine gleichmäßige Verteilung der

Blutbestandteile zu erreichen. Die Messzelle musste dann zunächst eingesetzt und mit dem MEA-System über ein Sensorkabel verbunden werden. Jede Messzelle war nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt und wurde nach dem Test entsorgt. Nun wurden 300 µl 0,9%ige isotone Natriumchloridlösung, die in einem Vorwärmröhrchen auf 37° Celsius erwärmt wurden, mit einer Eppendorf Pipette in die Messzelle pipettiert. Anschließend wurde dieselbe Menge Hirudinblut hinzugegeben und die Verdünnung für 3 Minuten durch den Rührstab mit 800 Umdrehungen pro Minute inkubiert. Die Durchmischung durch den Rührstab erfolgte während der gesamten Messzeit. Es folgte dann die Zugabe des Reagenzes. Dazu wurden 20 µl des ADPtest in die Messzelle pipettiert. Es galt die Messung dann möglichst schnell zu starten, da die Thrombozyten ab diesem Zeitpunkt vermehrt aktiviert wurden. Dabei stimulierte ADP als Thrombozytenaktivator die Blutplättchen, indem es am ADP-Rezeptor band. Diese Bindung sollte zu den jeweiligen Messzeitpunkten durch Cangrelor als ADP-Antagonist weitgehend blockiert werden, wodurch eine geringe Thrombozytenaggregation zu erwarten war. Während die Messung lief, wurde die Probe digital am Gerät mit der zugehörigen G-Nummer (Kennnummer), den Angaben zur Patientenidentifikation, sowie der Art der Messung (ADPtest TI) versehen. Nach 6 Minuten stoppte das Gerät die Messung automatisch. Zur Dokumentation wurde jede durchgeführte Messung ausgedruckt und in den fortlaufenden Aggregometrie Ordnern archiviert. Die Ergebnisse wurden zusätzlich im Cardiodata-System digital erfasst.

Die Software berechnete fortlaufend für jedes Sensorpaar eine Aggregationskurve, sowie die Fläche unter der Kurve als „Area under the curve“ (AUC) mit der Einheit AU*min. Entscheidenden Einfluss auf die AUC hatte dabei neben der Geschwindigkeit der Aggregation auch die maximal erzielte Höhe der Aggregation. Neben der AUC berechnete das System auch den relativen Unterschied zwischen den beiden Sensorpaaren, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen und die Qualität der einzelnen Messungen hoch zu halten. Da die Werte der AUC relativ hoch und im Alltag ungeeignet sind, rechnete die Software die Werte in eine neue Einheit Units – „U“ um, indem sie die AUC Werte

durch 10 dividierte. Diese Werte wurden dann für die spätere Auswertung herangezogen.

2.2.7 Follow-up

Ein wichtiger Sicherheitsaspekt der beim Einsatz von Medikamenten, die in die Blutgerinnung und Verhinderung von Thrombusformationen eingreifen, eine große Rolle spielt, liegt in der Gefahr von Blutungen. Diese können gemäß der seit 2011 bestehenden BARC Definition, die sich zum Ziel setzt, eine gemeinsame, nützliche Blutungsdefinition für Kardiovaskuläre klinische Studien darzustellen, in 5 Typen unterschieden werden. (50) Alle unsere Patienten wurden dementsprechend auf Blutungsereignisse, die einer BARC ≥ 3 entsprachen, bis zu ihrer Entlassung weiterverfolgt. Ebenso wurde das Auftreten von weiteren Myokardinfarkten oder Stentthrombosen während des stationären Aufenthalts beobachtet.

2.2.8 Statistik

Alle statistischen Auswertungen wurden mit der IBM SPSS Statistik Software Version 22.0 (IBM Corporation) durchgeführt. Die Ergebnisse liegen sowohl als Mittelwert, als auch mit der zugehörigen Standardabweichung vor. Um eine Signifikanz beim Vergleich der periprozeduralen Plättchenaggregation zwischen der Cangrelor- und Vergleichsgruppe zu überprüfen, wurde ein unabhängiger T-test zur Untersuchung der Mittelwertunterschiede durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten einen zweiseitigen p-Wert $< 0,05$, der in allen statistischen Untersuchungen signifikant war. (41)

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von September 2015 bis März 2016 wurden 21 Patienten erfasst, die sich im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen einer Koronarintervention unterzogen. Gründe für die jeweilige Intervention bestanden in einem diagnostizierten NSTEMI oder STEMI. Zum Vergleich mit der Standardtherapie (orale P2Y₁₂-Rezeptor Antagonisten) wurde eine Matching-Analyse mit einer historischen Kohorte (Tuebingen Platelet Investigative Consortium – TuePIC) durchgeführt. Jeder so zugewiesene Kontrollpatient sollte möglichst viele Übereinstimmungen mit dem Cangrelorpatienten aufweisen. Matchingkriterien waren neben der Diagnose (STEMI, NSTEMI), das Geschlecht, das Alter, sowie der verwendete orale Plättchenhemmer (Ticagrelor, Prasugrel, Clopidogrel). (41) Während die Studiengruppe alle den intravenösen Plättchenhemmer Cangrelor als Bolus und Infusion erhielten, bestand die historische Kontrollgruppe aus Patienten, die ausschließlich einen der beiden oralen Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel oder Ticagrelor erhalten hatten. Dabei hatten NSTEMI Patienten den P2Y₁₂-Hemmer meist erst kurz vor der PCI im Herzkatheterlabor erhalten, während bei Patienten mit diagnostiziertem STEMI dieser zum Teil bereits vom Notarzt im Rahmen der prähospitalen Versorgung gemäß den Leitlinien verabreicht worden war. Die Verteilung der Patientencharakteristika sind folgend beschrieben und in Tabelle 2 zusammengefasst.

Bei den insgesamt 21 gemessenen Patienten ergab sich bei 10 (47,6%) die Diagnose eines STEMI und bei 11 (52,4%) die eines NSTEMI. Die Kontrollpatienten wurden unter anderem nach Diagnose zugeteilt, sodass sich dieselbe Anzahl an STEMI und NSTEMI ergab. Das gesamte Studienkollektiv umfasste somit 42 Patienten.

17 der 21 gemessenen Patienten waren Männer, die damit den Großteil der Studie darstellten (81,0% gegenüber Frauen 19,0%). Das gemittelte Alter betrug bei der Cangrelorgruppe 66,2 +- 13,7 (Mittelwert und Standardabweichung) Jahre und war damit sehr gut vergleichbar mit dem der Kontrollgruppe mit 66,9 +- 11,7 Jahren. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) lagen bei der Kontrollgruppe mit 92,7 +- 29,2 ml/min beziehungsweise 46,2 +- 8,5 % unwesentlich höher als bei der Studiengruppe mit vergleichbaren 80,3 +- 28,2ml/min sowie 45,7 +- 14,8%. Beim überwiegenden Teil der Patienten war die Auswurfleistung des linken Herzens somit eingeschränkt. Einen diagnostizierten Diabetes hatten in der historischen Vergleichsgruppe 7 Patienten (33,3%), während bei der Cangrelorgruppe 4 Probanden (19,0%) diesen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen. Aufgrund fehlender Angaben bezüglich des Vorliegens eines kardiogenen Schocks, der Morphinbehandlung oder der Anzahl an betroffenen Koronargefäßen kann über die Kontrollgruppe keine detaillierte Aussage über deren Risikoprofil gemacht werden. Auffällig ist jedoch, dass die aktuelle Studiengruppe mit dem Vorliegen von 19% an kardiogenen Schockpatienten sowie zwei Drittel an Personen, bei denen eine 3-Gefäßerkrankung diagnostiziert wurde, sicherlich ein Hochrisikokollektiv im Bereich der Herzinfarktpatienten darstellt.

Zu nennen sind noch die fünf Patienten (23,8%), die im Rahmen der notfallmedizinischen Versorgung eine Morphinbehandlung durch den betreffenden Notarzt erhielten. Nach der Behandlung mit Cangrelor, dessen Infusion für mindestens zwei Stunden fortgeführt wurde, entschied der zuständige Kardiologe, auf welchen der drei oralen P2Y₁₂-Hemmer umgestiegen werden sollte. Der überwiegende Teil (95,2%) der untersuchten Personen erhielt dabei Prasugrel oder Ticagrelor. Eine einzige Person erhielt den P2Y₁₂ - Plättchenhemmer Clopidogrel (4,8%).

Tabelle 2: Basischarakteristika der Cangrelor- und zugeteilten Kontrollgruppe.

Abkürzungen: SD – Standardabweichung, NSTEMI – Nicht-ST-Hebungsinfarkt, STEMI – ST-Hebungsinfarkt, GFR – Glomeruläre Filtrationsrate, LV-EF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NA – Nicht angegeben

Quelle: Droppa et al. (41)

	Cangrelor (n=21)	Gematchte Kontrollkohorte (n=21)
Geschlecht weiblich/männlich	4 (19.0%) / 17 (81.0%)	4 (19.0%) / 17 (81.0%)
Alter in Jahren, Mittelwert ± SD	66.2±13.7	66.9±11.7
NSTEMI	11 (52.4%)	11 (52.4%)
STEMI	10 (47.6%)	10 (47.6%)
GFR ml/min, Mittelwert ± SD	80.3±28.2	92.7±29.2
LV-EF %, Mittelwert ± SD	45.7±14.8	46.2±8.5
Diabetes	4 (19.0%)	7 (33.3%)
Kardiogener Schock	4 (19.0%)	NA
Morphine Gebrauch	5 (23.8%)	NA
1-Gefäß Erkrankung	3 (14.3%)	NA
2-Gefäß Erkrankung	4 (19.0%)	NA
3-Gefäß Erkrankung	14 (66.7%)	NA
P2Y ₁₂ -Rezeptor Blocker nach Cangrelor Infusion		
Ticagrelor	13 (61.9%)	13 (61.9%)
Prasugrel	7 (33.3%)	7 (33.3%)
Clopidogrel	1 (4.8%)	-

3.2 Plättchenaggregation mit MEA

Das Ausmaß der Plättchenaggregation wurde mit dem MEA-Messgerät (Multiplate ® Roche, Deutschland) nach ADP-Stimulation zu den vier verschiedenen Messzeitpunkten T1, T2, T3 und T4 bestimmt. Im ersten Schritt wurde die untersuchte Studiengruppe dabei in sich verglichen. Dabei zeigte sich bei allen untersuchten Patienten eine sofortige Hemmung der ADP-induzierten Plättchenaggregation am Ende der PCI. Verglichen mit dem Ausgangswert (T1) von 61,6 U (SD 25,8) vor der Cangrelorgabe, welcher zu Beginn der PCI bestimmt wurde, fiel der Wert nach Gabe von Cangrelor (T2) auf 17,7 U (SD 6,7). Das Ergebnis war dabei mit $P < 0,001$ verglichen mit allen anderen Messzeitpunkten hochsignifikant. Diese potente Thrombozytenhemmung konnte während der gesamten weiteren Messzeit aufrechterhalten werden. Sowohl nach dem Ende der Cangrelorinfusion (T3) als auch zwei Stunden danach (T4) konnte eine ausreichende Plättchenhemmung erzielt werden (Abb. 7).

Entsprechend dem von Udaya S. Tantry et al. (51) definiertem Grenzwert für „low-responder“ (MEA > 46 U), zeigte sich die gesamte aktuelle Studiengruppe sensitiv für Cangrelor, mit keinem gemessenen T2-Wert > 46 U. Damit fanden sich in der Studienpopulation sowohl keine „low-responder“ als auch dementsprechend keine „non-responder“.

Es konnte kein Reboundphänomen der Plättchenhemmung während der Umstellung von intravenösem Cangrelor auf eine orale P2Y₁₂-Hemmung mit Prasugrel oder Ticagrelor beobachtet werden. Die Plättchenaggregation war mit 16,7 U (SD 15,0) zum letzten Messpunkt nach wie vor sehr hoch.

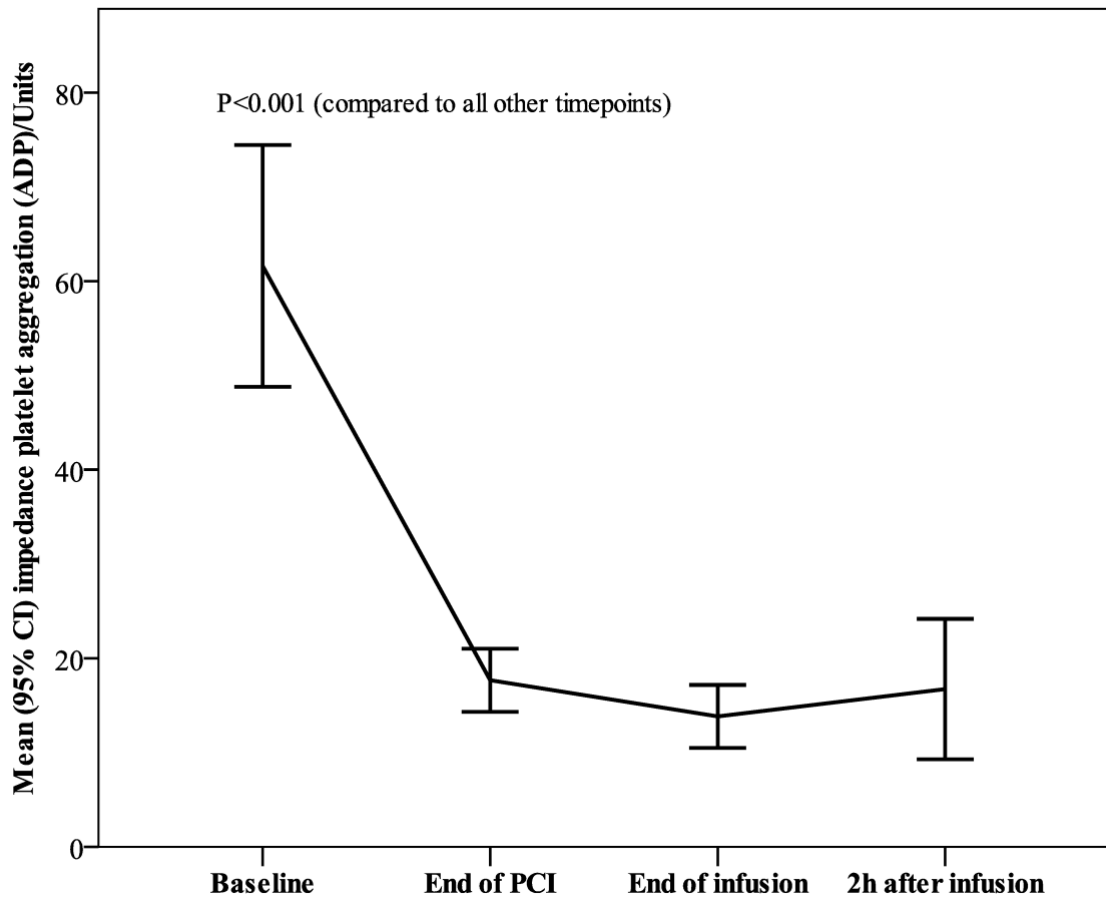


Abb. 7 ADP stimulierte Plättchenaggregationsmessung mittels MEA, während der gesamten Messzeit unter Cangrelorbehandlung, sowie Übergang zu oralen P2Y₁₂-Hemmern.

Abkürzungen und Übersetzungen: ADP – Adenosindiphosphat, Mean – Mittelwert, CI – Konfidenzintervall, Baseline – Ausgangswert, PCI – Perkutane koronare Intervention, P – Signifikanzwert

Quelle: Droppa et al. (41)

Im nächsten Schritt wurde das Ausmaß der Plättchenhemmung am Ende der PCI mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen, dessen Patienten ausschließlich Prasugrel oder Ticagrelor kurz vor der PCI (NSTEMI Patienten) oder schon in der prähospitalen Phase (STEMI Patienten) erhalten hatten. So erhielt jeder Cangrelorpatienten einen Vergleichspatienten, der mit diesem in Diagnose, Alter, Geschlecht sowie verwendetem oralen P2Y₁₂-Hemmer übereinstimmte. Die Kontrollgruppe entstammte aus der Tuepic Kohorte.

Dabei zeigte sich in der Cangrelorstudiengruppe ein signifikant höheres Maß an Plättchenhemmung mit 17,7 U (SD 6,7 U), verglichen mit 54,3 U (SD 23,4 U) bei der Kontrollgruppe am Ende der PCI (P < 0,001, Abb. 8).

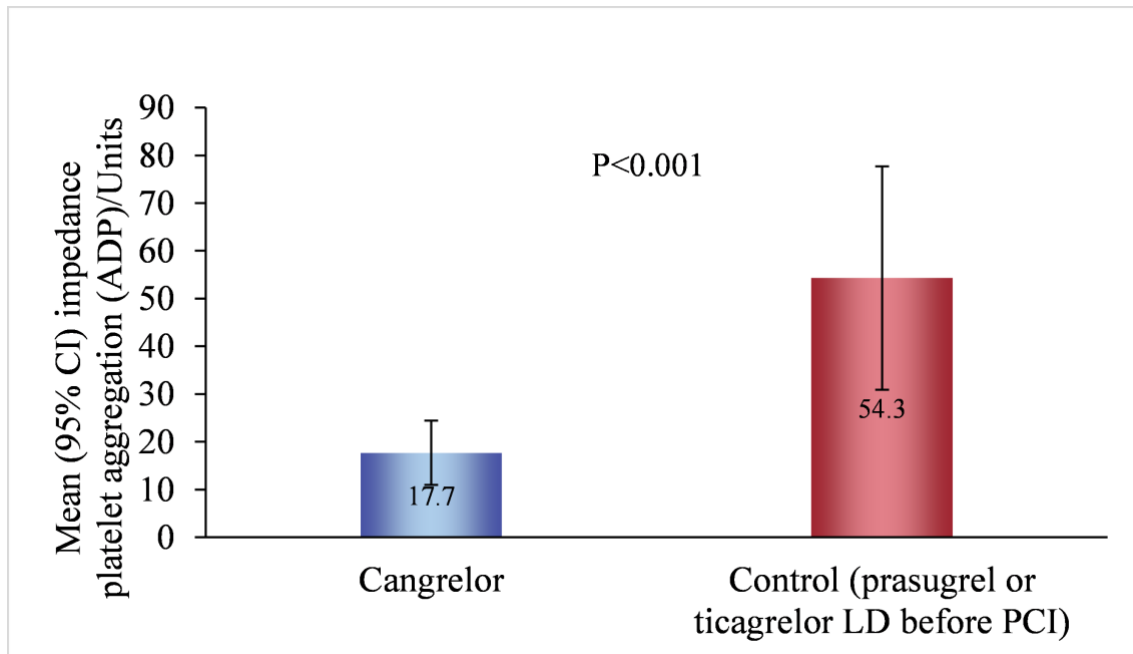


Abb. 8 Vergleich der Plättchenaggregation am Ende der PCI zwischen Cangrelor- und Kontrollgruppe mittels MEA.

Abkürzungen

und Übersetzungen: ADP – Adenosindiphosphat, Mean – Mittelwert, CI – Konfidenzintervall, Control – Kontrolle, LD – Loadingdose, PCI – Perkutane koronare Intervention

Quelle: Droppa et al. (41)

Ein großes Risiko und auch limitierender Faktor, der im Einsatz von neuen P2Y₁₂-Hemmern eine wichtige Rolle spielt, liegt im Auftreten von kleinen und vor allem großen, im schlimmsten Fall fatalen Blutungen. In den ersten 48 Stunden nach Cangrelorgabe konnten wir keine großen Blutungen oder klinisch relevanten Blutungsereignisse feststellen (BARC Definition ≥ 3). (41,50)

Darüber hinaus konnten wir keine Reinfarkte oder akuten Stentthrombosen beobachten, wenn Cangrelor als intravenöser Plättchenhemmer verabreicht worden war. (41)

4. Diskussion

4.1 Aktuelle Studienlage

Patienten mit akutem Myokardinfarkt, deren Plättchenaktivität gesteigert ist, haben ein erhöhtes Risiko während dem Eingriff oder in der darauffolgenden Zeit weitere kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden. (40) Eine effektive, duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS sowie einem P2Y₁₂-Hemmer stellt den Goldstandard in der Vorbeugung dieser klinischen Ereignisse dar. Dennoch erleiden in etwa knapp 20% der Patienten, die sich einer PCI unterziehen, wiederkehrende ischämische oder thromboembolische Ereignisse. (52) Das richtige Maß zwischen gesicherter Plättchenhemmung auf der einen Seite, sowie einem vertretbaren Blutungsrisiko auf der anderen Seite ist entscheidend. Der klinische Nutzen der aktuell verwendeten ADP-Rezeptor-Antagonisten, Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor konnte in mehreren klinischen Studien gezeigt werden und so werden die drei Medikamente von der ESC für den Einsatz bei ACS-Patienten, die sich einer PCI unterziehen empfohlen. (19) Dennoch weisen die verwendeten Medikamente einige Nachteile bezüglich der Behandlung von PCI-Patienten auf.

Clopidogrel galt lange als Mittel der ersten Wahl, stellt aber mit einem relativ späten Wirkeintritt sowie einer hohen interindividuellen Variabilität an Plättchenhemmung ein Problem in der Handhabbarkeit sowie zuverlässigen, konstanten und vor allem schnellen Thrombozytenhemmung dar. Ein Grund dafür liegt in der Notwendigkeit von Clopidogrel, als oral verabreichtes Medikament, erst intestinal absorbiert werden zu müssen. Andererseits muss es als Prodrug erst von der Leber über zwei Cytochrom P450 Enzyme in seine aktive Form überführt werden. Etwa 85% der Menge an Prodrug wird während dieser enzymatischen Schritte inaktiv, sodass nur noch 15% an aktivem Metabolit zur Verfügung stehen, was wiederum einen verzögerten Wirkeintritt begünstigt. (36) So berichtet K. Ibrahim et al. (53) von einer ineffektiven Plättchenhemmung durch Clopidogrel bei Patienten mit Rechtsherzdysfunktion, deren Ursache sie in der

verminderten Aufnahme und Verstoffwechslung vermuten. Ein weiteres Risiko besteht für Patienten, die einen Funktionsverlust in einem der beiden Cytochrom P450 Enzyme aufweisen, beispielsweise durch einen genetischen Polymorphismus. Diese Personen weisen eine reduzierte Plättchenhemmung durch Clopidogrel auf und haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. (54) Unabhängig von der Ursache, die zu einem Nichtansprechen von Clopidogrel führt, zeigt sich dabei eine erhöhte Rate dieser „Low-Responder“ in der Gruppe der ACS-Patienten, was die Wichtigkeit einer bestmöglichen antithrombozytären Therapie für dieses Patientenkollektiv untermauert. (55) Das Medikament zeichnet sich außerdem durch eine irreversible Hemmung des ADP-Rezeptors aus. Bei einer nachträglichen Entscheidung für eine chirurgische Sanierung wird daher eine Verzögerung von 5-7 Tagen benötigt, bis eine Koronararterienbypassoperation ohne des erhöhten Blutungsrisikos durchgeführt werden kann. (56) Ein solch chirurgischer Eingriff ist bei etwa 10-15% der Patienten mit einem ACS der Fall, sodass viele Ärzte Clopidogrel erst verabreichen, sobald die Koronararterien dargestellt sind. (32)

Mit den zwei Medikamenten Prasugrel und Ticagrelor ergeben sich neue Möglichkeiten in der Behandlung von ACS-Patienten. Beide Plättchenhemmer konnten kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Clopidogrel reduzieren und wiesen eine geringere interindividuelle Variabilität auf. (26,28) Dies liegt zum einen an ihrer hohen pharmakologischen Potenz als auch am schnelleren Wirkeintritt insbesondere für Ticagrelor.

Ticagrelor liegt bereits in seiner aktiven Form vor und muss nicht erst noch über die Leber metabolisiert werden. Außerdem ist er der erste reversible, orale Thrombozytenhemmer, was zu besseren pharmakodynamischen und vor allem pharmakokinetischen Resultaten führt. So erholt sich die Plättchenaggregation nach Absetzen von Ticagrelor signifikant schneller im Vergleich zu Clopidogrel, was in Einzelfällen eine schnellere Operation ermöglichen kann. (57)

Prasugrel auf der anderen Seite stellt wie Clopidogrel einen irreversiblen ADP-Rezeptorhemmer dar. Kontraindikationen bestehen in einem vorausgegangenem Schlaganfall oder einer TIA. Bei einem Patientenalter > 75 Jahre oder einem Gewicht < 60 kg wird eine Dosisanpassung nötig. (42) Als Prodrug muss das Medikament erst über die Leber in seinen aktiven Metabolit überführt werden, der jedoch im Vergleich zu Clopidogrel ein schnelleres und auch deutlich höheres Niveau an Plättchenhemmung erzielt. (25,58)

Trotz der überwiegend positiven Studienlage weisen auch diese zwei Medikamente Eigenschaften auf, die eine ausgedehnte Verwendung bei bestimmten Patientengruppen abschwächen. Zum einen weisen beide ein gesteigertes Maß an Blutungen auf. (26,28) Blutungen gehen mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Stentthrombosen und nicht zuletzt dem Tod einher, sodass bei jedem Einsatz der Medikamente das individuelle Blutungsrisiko gut gegenüber der Gefahr an ischämischen Ereignissen abgewogen werden sollte. (50) Auch wenn der Wirkungseintritt gegenüber Clopidogrel verbessert werden konnte, zeigen Studien, dass Prasugrel und Ticagrelor vor allem beim Hochrisikokollektiv der ACS-Patienten nach wie vor mindestens zwei Stunden benötigen, um ihr volles Maß an Plättchenhemmung zu erzielen - eine Zeitspanne, die in der akuten Notfallsituation schnell zu gefährlichen Komplikationen und kardiovaskulären Ereignissen führen kann. Bei Patienten mit kardiogenem Schock, Patienten nach Reanimation oder Hypothermietherapie, sind sogar noch längere Zeitspannen beobachtet worden. (53,59) Übelkeit, Erbrechen, das Verwenden von Opiaten, sowie eine Intubation können darüber hinaus die Bioverfügbarkeit senken. (59,60)

Um diese Zeitspanne zu reduzieren, wird diskutiert, ob der Zeitpunkt zur Verabreichung von Prasugrel sowie Ticagrelor vor oder nach der Koronarangiographie sein sollte. Montalescot et al. konnte in einer Studie, die 4033 Patienten mit NSTEMI umfasste, keine Reduzierung an ischämischen Ereignissen feststellen, wenn Patienten den oralen Plättchenhemmer Prasugrel vor der PCI erhalten hatten, im Vergleich zu solchen, die Prasugrel erst nach der

Entscheidung für eine PCI bekamen. Stattdessen stieg die Blutungsrate an, womit eine Verabreichung von Prasugrel bei NSTEMI-Patienten erst nach durchgeführter Koronarangiographie empfohlen wird. (36,61) Ticagrelor wiederum kann laut aktuellen Leitlinien unabhängig von der Therapiestrategie bei NSTEMI-Patienten auch schon vor Darstellen der Koronararterien gegeben werden. (36) Jedoch gibt es bislang noch keine große Studie, die den Nutzen einer Ticagrelorgabe vor der Entscheidung zur PCI untersucht hat. Bei STEMI-Patienten dagegen wird die Gabe des P2Y₁₂-Hemmers möglichst früh zum Zeitpunkt des ersten medizinischen Kontakts empfohlen. (19)

Ein wichtiger Punkt, der in der notfallmäßigen Behandlung von ACS-Patienten oft untergeht, ist die Gefahr von Medikamenteninteraktionen durch die große Anzahl an verabreichten Pharmaka. Guido Parodi et al. konnten so in einer Studie zeigen, dass sich die Verabreichung von Morphin bei STEMI-Patienten, auf die Pharmakokinetik der oralen Plättchenhemmer auswirkt. Morphin wird zur Therapie von Schmerz, Atemnot und Angstzuständen bei etwa einem Fünftel der STEMI-Patienten eingesetzt. (62) Dabei zeigte sich, dass Morphin zu einer Verzögerung im Wirkeintritt von Prasugrel und Ticagrelor führte, selbst nachdem Patienten mit Erbrechen ausgeschlossen wurden. Den Grund dafür sehen Parodi et al. allerdings nicht in einer direkten medikamentenspezifischen Interaktion, sondern in einer Hemmung der Magendarmmuskulatur und folglich einer verzögerten Resorption der oralen Plättchenhemmer. (63)

Trotz der schnelleren Plättchenerholung nach Absetzen der Medikamente, vor allem bei Ticagrelor, benötigen die Patienten immer noch 3-10 Tage um eine vollständige Thrombozytenaggregation zu erreichen. (32) Dies kann dann gefährlich werden, wenn eine Notfalloperation notwendig wird, das Blutungsrisiko aber durch die noch vorhandene Plättchenhemmung zu hoch ist.

Mit den Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren, wie Abciximab, Eptifibatid oder Tirofiban existieren bereits intravenöse, hochpotente Thrombozytenaggregationshemmer, jedoch sind sie lediglich als „bail out“ - Therapie oder für thrombotische

Komplikationen bei STEMI oder NSTEMI-Patienten empfohlen. (36,42) Studien wie beispielsweise ACUITY oder ISAR-REACT4 konnten keinen Vorteil im Einsatz von GPIIb/IIIa-Hemmern gegenüber dem Einsatz von Bivalirudin finden, jedoch stieg das Maß an Blutungen. (37,64)

Aufgrund der nicht unerheblichen Anzahl an Schwächen der oralen Thrombozytenaggregationshemmer, wie zum Teil der Irreversibilität, dem verzögerten Wirkungseintritt, der hohen interindividuellen Variabilität oder dem gesteigerten Blutungsrisiko, besteht der Bedarf nach einem potenten Plättchenhemmer, der möglichst viele dieser Nachteile hinter sich lässt.

Cangrelor (Kengrexal®, Chiesi) ist ein neuer, intravenöser, spezifischer und reversibler Adenosin-Diphosphat-P2Y₁₂-Hemmer. Als ATP-Analogon blockiert es die durch ADP induzierte Plättchenaktivierung, sowie die Aggregation und stellt eine sofortige und potente Thrombozytenhemmung sicher. Eine der größten Stärken von Cangrelor liegt sicherlich in den Auswirkungen seiner Applikationsform. Als intravenös verabreichtes Medikament unterliegt es keinerlei Resorptionshindernissen, wie es bei den oral verabreichten Plättchenhemmern der Fall ist. Das Medikament wird als Bolusinjektion von 30 Mikrogramm/kg, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 4 Mikrogramm/kg/min gegeben und erzielt einen umgehenden Gleichgewichtszustand bezüglich der Plasmakonzentration. Der sofortige Wirkeintritt, mit einer beobachteten Plättchenhemmung innerhalb von etwa zwei Minuten ist die Folge und birgt somit große Chancen in der künftigen Versorgung von Herzinfarktpatienten, die ein sofortiges und hohes Maß an Plättchenhemmung benötigen. Doch nicht nur der schnelle Wirkeintritt, sondern auch die hohe Reversibilität von Cangrelor ist beachtlich. Mit einer Plasmahalbwertszeit von 3-6 min ist die Thrombozytenfunktion des Patienten bereits eine Stunde nach dem Ende der Infusion vollständig wiederhergestellt. Abbildung 9 und Tabelle 3 verdeutlichen die beschriebenen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Cangrelor.

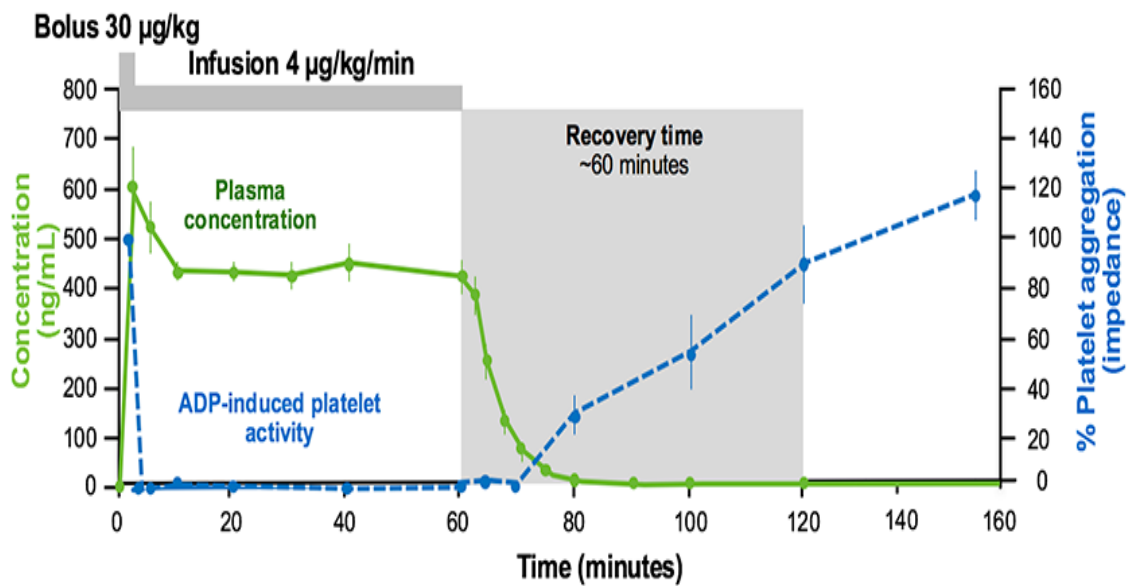


Abb. 9 Pharmakodynamik Cangrelor

Abkürzungen

und Übersetzungen: Concentration – Konzentration, Time (minutes) – Zeit in Minuten, Plasma concentration – Plasmakonzentration, ADP-induced platelet activity – ADP induzierte Plättchenaktivität, Recovery time – Zeit der Plättchenerholung, ADP – Adenosindiphosphat, Platelet aggregation (impedance) – Plättchenaggregation (Impedanz)

Quelle: Kengreal (cangrelor) Prescribing Information 2016
Zur Verfügung gestellt durch die Firma Chiesi, USA, INC.

Tabelle 3: Pharmakologische Eigenschaften Cangrelor

Abkürzungen: ATP – Adenosintriphosphat

Pharmakologische Eigenschaften	Cangrelor
Gruppe	Nichtthienopyridin; ATP - Analogon
Applikation	intravenös
Wirkungseintritt	~ 2 min
Plasmahalbwertszeit	3-6 min
Direkter P2Y12-Hemmer	Ja
Reversibilität	Ja
Clearance	Unabhängig von der Organfunktion über Esterasen

Die schnelle Erholung der Plättchenaktivität und dem damit verbundenen sinkenden Risiko für hämorrhagische Ereignisse wecken große Hoffnungen im Hinblick auf die Behandlung von Patienten, die im Laufe des Eingriffs große Blutungen entwickeln oder bei denen während der schon begonnenen Therapie der größtmögliche Nutzen in einer Notoperation festgestellt wird. Die Handhabung solcher Patienten ist mit den bislang verwendeten Plättchenhemmern nicht zufriedenstellend. So benötigt man etwa 5-7 Tage, bis die Thrombozytenaktivität bei oralen P2Y₁₂-Hemmern ein normales Niveau erreicht und das Blutungsrisiko auf ein akzeptables Maß sinkt. Daher sind Ärzte oft abgeneigt, den Plättchenhemmer vor durchgeführter Koronarangiographie und der damit möglichen Entscheidung für oder gegen eine PCI zu geben. (65)

Die CHAMPION PHOENIX- Studie, die 2013 publiziert wurde, stellt die Zulassungsstudie des Medikaments dar. In ihr wurden 11.145 Patienten mit stabiler Angina pectoris oder ACS, die vor einer elektiven (56%) oder akuten (44%) PCI standen eingeschlossen. Dabei erhielten Patienten der einen Gruppe Cangrelor als Bolus mit anschließender Infusion zum Zeitpunkt der PCI, sowie darauffolgender Umstellung auf 600 mg Clopidogrel am Ende der Infusion. Die Placebo-Gruppe erhielt dagegen ausschließlich Clopidogrel. Der primäre kombinierte Effektivitätspunkt, bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation oder Stent-Thrombose zeigte sich hierbei signifikant seltener in der Cangrelor-Gruppe (4,7% vs. 5,9%; Odds ratio = OR: 0,78; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,66-0,93; p = 0,005). Auch der sekundäre Endpunkt „Stent-Thrombose“ konnte signifikant seltener beobachtet werden (0,8% vs. 1,4%; OR: 0,62; CI = 0,43-0,90; p = 0,01). Der primäre Sicherheitsendpunkt „schwere Blutung“ trat demgegenüber nicht signifikant häufiger auf (0,16% vs. 0,11%; OR: 1,5; CI: 0,53-4,22; p = 0,44). Es zeigte sich über beide Gruppen hinweg ein geringes Maß an Nebenwirkungen, jedoch trat Dyspnoe ähnlich wie bei Ticagrelor häufiger bei der Cangrelorgruppe auf. Ein erhöhtes Blutungsrisiko, sowie Dyspnoe stellen damit die Hauptnebenwirkungen von Cangrelor dar. (66)

Neben den beschriebenen positiven Ergebnissen gibt es auch Kritikpunkte an CHAMPION PHOENIX. So kritisiert zum Beispiel Lange, R.A. und Hillis, L.D. (67), dass 25% der Patienten in der Kontroll-Gruppe von CHAMPION PHOENIX mit 300 mg eine gemäß den aktuellen Leitlinien zu geringe Dosis an Clopidogrel erhielten, wohingegen alle Patienten in der Cangrelorgruppe auf eine Dosis von 600 mg Clopidogrel nach Ende der Infusion wechselten. Außerdem ist es schwierig zu sagen, ob der maximale Effekt an Plättchenhemmung für die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der PCI erzielt werden konnte, zumal Clopidogrel bei 37% der Patienten der Kontrollgruppe erst während oder sogar nach der PCI verabreicht wurde und für die restlichen 63% keine Angaben über den Zeitpunkt der Verabreichung bestehen. Der nächste Kritikpunkt weist auf den fehlenden Vergleich der ACS-Patienten (44% der Studienpatienten) mit den heute empfohlenen Plättchenhemmern Prasugrel und Ticagrelor hin, die sich gegenüber Clopidogrel bewährt haben und mittlerweile den Goldstandard darstellen. Nicht zuletzt ist der Endpunkt „periprozeduraler Myokardinfarkt“ ungenau definiert. Aufgrund der zeitlich verzögerten Labordiagnostik ist es laut Lange, R.A. und Hillis, L.D. schwierig festzustellen, ob ein Myokardinfarkt bereits vor- oder nach der intraprozeduralen Randomisierung aufgetreten ist. Durch den Troponin T high sensitive Test konnte diese Nachweiszeit jedoch mittlerweile deutlich reduziert werden, sodass mit Hilfe des ein- und drei- Stunden Protokolls festgestellt werden kann, ob es sich um einen periprozeduralen Infarkt handelt oder nicht.

Cangrelor ist seit Mitte 2015 nach langwierigem Zulassungsprozess auf dem Markt erhältlich.

Vor CHAMPION PHOENIX gab es 2009 bereits zwei Phase III Studien, die jedoch beide keinen signifikanten Vorteil von Cangrelor zeigen konnten. Einerseits untersuchte CHAMPION PCI (68) die Wirkung von Cangrelor verglichen mit der von Clopidogrel bei 8.887 eingeschlossenen Patienten mit ACS (85%) sowie stabiler Angina pectoris (15%), die eine PCI erhielten. Cangrelor zeigte dabei im kombinierten Effektivitätspunkt, bestehend aus

Tod, Myokardinfarkt oder Ischämie bedingter Revaskularisierung sowohl 48 Stunden als auch 30 Tage danach keine Vorteile gegenüber Clopidogrel, jedoch stieg das Maß an großen Blutungen nach den ACUITY Kriterien (69).

CHAMPION PLATFORM (70) wiederum verglich Cangrelor mit einem Placebo zusätzlich zu Clopidogrel bei 5.362 Patienten mit NSTEMI oder stabiler Angina pectoris, die sich einer PCI unterzogen. Auch hier unterschied sich derselbe kombinierte primäre Endpunkt nicht signifikant zwischen Studien- und Kontrollgruppe, während die Häufigkeit an großen Blutungen (ACUITY-Definition) erneut höher auf Seiten der Cangrelorgruppe lag.

Nach diesen beiden Studien war Cangrelor von einer Marktzulassung weit entfernt. Doch mit den positiven Ergebnissen der CHAMPION PHOENIX Studie vier Jahre danach und vor allem einer gepoolten statistischen Auswertung der gesammelten Daten von über 24.910 Patienten, unter anderem mit einer anderen, weniger an Biomarkern festgemachten Herzinfarktdefinition, konnte ein signifikanter Vorteil von Cangrelor gegenüber Clopidogrel berechnet werden. (56) Der primäre kombinierte Effektivitätspunkt, bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Ischämie bedingter Revaskularisierung oder Stentthrombose, war in der gepoolten Auswertung nach 48 Stunden bei Patienten mit Cangrelorbehandlung um 19% signifikant geringer als bei denen, die ausschließlich Clopidogrel erhalten hatten. Der sekundäre Endpunkt Stentthrombosen konnte sogar um 41% reduziert werden. Von großer Bedeutung war es, dass der primäre Sicherheitsendpunkt, bestehend aus schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen, die nicht mit einer Koronararterienbypassoperation verbunden sind, entsprechend der GUSTO Kriterien (71), keine signifikante Erhöhung an Ereignissen aufwies.

Nach mehreren Nachanalysen folgte die Marktzulassung im Jahr 2015 in Europa und den USA. Cangrelor kann seitdem bei Patienten mit KHK eingesetzt werden, die eine PCI als Therapie benötigen und zuvor keine oralen P2Y₁₂-Hemmer erhalten haben. Außerdem soll bei den Patienten eine Therapie mit oralen

Plättchenhemmern nicht möglich oder wünschenswert sein, wie beispielsweise bei Übelkeit, Erbrechen oder kardiogenem Schock. (31)

Die BRIDGE Studie (72) sollte eine weitere mögliche Indikation für den Einsatz von Cangrelor prüfen. So wurden 210 Patienten, die eine Bypass-Operation benötigten, auf die perioperative Umstellung einer oralen P2Y₁₂-Inhibition mit Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin auf niedrig dosiertes Cangrelor untersucht. Dabei erreichten 98,8% der Cangrelorgruppe eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenfunktion (Definiert als < 240 P2Y₁₂ Reaction Units) in der präoperativen Phase, gegenüber 19,0% in der Vergleichsgruppe, die nach Absetzen der oralen Plättchenhemmer nur ein Placebo erhielten. Auch hier zeigten sich keine vermehrten schweren Blutungen in der Cangrelorgruppe. Aufgrund nicht ausreichender Evidenzlage im Bezug auf klinische Endpunkte wurde für die Bridging-Indikation keine Zulassung erteilt. Jedoch zeigt die Studie, dass Cangrelor auch in diesem Bereich seinen Teil zur Verbesserung der Patientenversorgung beitragen kann. Dies gilt es in zukünftigen Studien zu erforschen.

4.2 Ergebnisdiskussion

In unserer Studie zeigte das gesamte Patientenkollektiv, das mit Cangrelor behandelt wurde, ein konstant hohes Niveau an Plättchenhemmung. Es gab keine Person, die auf Cangrelor nicht ansprach und auch keine die als „Low responder“ ein schlechtes Ansprechen auf Cangrelor verzeichnete.

Mit den 4 unterschiedlichen Zeitpunkten der Blutentnahme konnten wir die Plättchenaggregation in der Hochrisikophase von ACS-Patienten beobachten und analysieren. Von großer Bedeutung war somit neben dem erwarteten Effekt von Cangrelor zum Ende der PCI vor allem die entscheidende Übergangsphase zu oralen P2Y₁₂-Hemmern. Die Frage war, inwieweit sich die Plättchenaggregation nach Ende der Cangrelorinfusion und Umstellung auf Prasugrel oder Ticagrelor wieder erholt. Nachdem mehrere Studien einen

verzögerten Wirkeintritt dieser Thrombozytenaggregationshemmer vor allem bei Patienten mit STEMI, die 47,6% unseres Studienkollektivs ausmachten, beobachteten, war die Frage, ob es zu einem Reboundphänomen der Plättchenaktivität kommt. Da Cangrelor eine Plasmahalbwertszeit von nur 3-6 Minuten hat und die Plättchenaktivität innerhalb von einer Stunde wieder vollständig hergestellt ist, war es entscheidend, den oralen P2Y₁₂-Hemmer zur richtigen Zeit zu geben. Zu dieser Fragestellung existieren nur wenige Studien.

Schneider et al. (44) untersuchte in einer Studie bei Patienten mit stabiler KHK, wann der beste Zeitpunkt in einer Umstellung von Cangrelor auf Prasugrel besteht und ob sich die beiden Medikamente in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen. Dabei zeigte sich, dass Prasugrel keinen Einfluss auf die Wirkung von Cangrelor hat, jedoch beeinflusst Cangrelor die Plättcheninhibition von Prasugrel, sodass beim Umstieg von Cangrelor auf Prasugrel eine Erholung der Plättchenhemmung beobachtet werden konnte. Da auch Prasugrel eine beschränkte Halbwertszeit im Blut hat, kann die vorübergehende Hemmung der Rezeptoren durch Cangrelor ein Grund dafür sein, dass die Aktivität von Prasugrel sinkt. So konnte in einer in-vitro Studie gezeigt werden, dass Cangrelor die Bindung von Prasugrel an seinen Rezeptor blockiert. (73) Dieser Effekt war bei Schneider et al. am geringsten, wenn Prasugrel 30 Minuten vor Ende der Cangrelorinfusion verabreicht wurde. (44) Dementsprechend wurde auch in unserer Studie Prasugrel zu diesem Zeitpunkt gegeben.

Auch für Ticagrelor untersuchte Schneider et al. den bestmöglichen Zeitpunkt, um auf eine orale P2Y₁₂-Hemmung umzusteigen und so eine ausgedehnte Erholung der Plättchenaktivität zu verhindern. Seine Ergebnisse zeigen, dass Ticagrelor vor, während oder nach der Cangrelorbehandlung gegeben werden kann. (46) Der größte plättchenhemmende Effekt kann jedoch bei möglichst frühzeitiger Gabe von Ticagrelor erzielt werden. Dies begründet sich in der Tatsache, dass das Medikament etwa eineinhalb Stunden benötigt, um im Körper eine Gleichgewichtskonzentration zu erreichen. (74) In unserer Studie wurde

Ticagrelor möglichst früh im Rahmen der PCI gegeben, mit sehr guten Ergebnissen während der Umstellungsphase der Plättchenhemmer.

Wir konnten während dieser Zeit keine signifikanten Reboundphänomene beobachten. (41) Vom Ende der Infusion bis zwei Stunden danach stieg die gemessene Plättchenaggregation, wie erwartet von 13,8 U (SD 6,7) auf 16,7 U (SD 15,0) leicht an, jedoch war das Maß der Thrombozytenhemmung damit nach wie vor sehr hoch.

Im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, die statt Cangrelor nur einen der beiden oralen Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel oder Ticagrelor zum Beginn der PCI erhalten hatten, wies die Cangrelorgruppe ein signifikant höheres Niveau an Plättchenhemmung zum Ende der PCI auf. Durch Matching der Patienten anhand von Übereinstimmungen in Diagnose, Alter, Geschlecht sowie verwendetem oralen Plättchenhemmer, können die Ergebnisse als sehr gut vergleichbar betrachtet werden. Auf der anderen Seite kann ein Einfluss weiterer patientenindividueller Faktoren, die im Rahmen der Zuteilung nicht berücksichtigt wurden nicht ausgeschlossen werden.

Blutungskomplikationen treten zwischen ein bis zehn Prozent im Zuge der Behandlung eines ACS und nach einer PCI auf. Sie sind dabei mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfall, Stentthrombosen und dem Tod assoziiert. Auf der anderen Seite konnten Studien zeigen, dass eine Reduktion von Blutungen mit einer erhöhten Überlebensrate einhergeht. (50) Auch wenn das Patientenkollektiv mit insgesamt 42 Patienten relativ klein ist und man somit keine verallgemeinerbaren Rückschlüsse in Bezug auf klinische Endpunkte ziehen kann, konnten wir keine großen oder klinisch relevanten Blutungen in den ersten 48 Stunden nach der Cangrelorbehandlung beobachten. Dieser Sicherheitsaspekt zeigt, dass Cangrelor in unserer Studie einen sicheren Thrombozytenaggregationshemmer darstellte, ohne das Risiko für große Blutungen zu erhöhen.

4.3 Limitationen der Studie

Die Thrombozytenfunktion wurde mit dem MEA-Messgerät nach dem Verfahren der Impedanz-Aggregometrie gemessen. Dabei handelt es sich um ein Verfahren, welches sowohl angeborene als auch erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen nachweisen kann. Die Messergebnisse weisen dabei eine hohe Sensitivität für die Auswirkungen von Thrombozytenaggregationshemmern auf. Aspirin, Clopidogrel aber auch die neuen P2Y₁₂-Hemmer können mit dieser Messmethode gut auf ihre Wirkung untersucht werden. Da als Probenmaterial Vollblut verwendet wird, spiegeln die Ergebnisse die in-vivo-Situation besser wieder, als beispielsweise die induzierte Messung der Thrombozytenaggregation im plättchenreichen Plasma nach Born, die nach wie vor den Goldstandard in der Thrombozytenfunktionsdiagnostik darstellt. (75) Obwohl die Verfahren des Goldstandards und der Impedanzaggregometrie auf einem unterschiedlichen Prinzip beruhen, korrelieren die Ergebnisse beider Messmethoden gut miteinander. (48,76)

Die Messmethode gehört zu den sogenannten Point-of-care-Testsystemen (POC), die Verfahren darstellen, die schnell verfügbare Messparameter liefern können. So ist die Messung nach sechs Minuten abgeschlossen und ist darüber hinaus aufgrund ihrer einfachen Handhabung gut reproduzierbar. Es ist keine Zentrifugation nötig und es werden Einwegmesszellen verwendet, die Ergebnisverfälschungen durch mögliche Verunreinigungen minimieren. Studien haben gezeigt, dass diese Reproduzierbarkeit am besten ist, wenn für die Tests Vollblut, das durch Hirudin antikoaguliert ist, verwendet wird. Hirudin bildet im Gegensatz zu Citrat keine Kalziumkomplexe, wodurch eine vom Kalzium unabhängige Antikoagulation erzielt werden kann. (75)

Wie bei allen Methoden zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion gibt es auch beim MEA-System Faktoren, die die Ergebnisse verfälschen können. Einerseits besteht eine mögliche Fehlerquelle in der Blutentnahme. Zu lange gestaute Venen können zur Freisetzung von Fibrinolyse-aktivierenden Substanzen führen und so die Ergebnisse beeinflussen. Andererseits kann auch die ungenaue

Befüllung des Hirudinröhrchens dazu führen, dass das Mischungsverhältnis Blut zu Antikoagulanzen nicht mehr stimmt. Außerdem muss darauf geachtet werden, dass das Hirudinröhrchen nach der Blutentnahme ein paar Mal geschwenkt wird, um eine vorzeitige Gerinnung zu vermeiden. Alle genannten wichtigen Aspekte, die zur Steigerung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beitragen wurden nach bestem Wissen und Gewissen befolgt.

Das Studienkollektiv besteht aus einem Hochrisikokollektiv aus 21 Studienpatienten und 21 Kontrollpatienten mit der Diagnose eines STEMI oder NSTEMI. Damit stellt die Kohorte nur einen kleinen Stichprobenumfang an Patienten dar und erlaubt folglich keine Rückschlüsse auf klinische Endpunkte. Patienten der Cangrelorgruppe waren jedoch im klinischen Behandlungsprozess zu einem Großteil einem hohen Risiko für Stentthrombosen und Blutungen ausgesetzt und dennoch konnten keine großen Blutungen oder klinisch relevanten Blutungsereignisse während der ersten 48 Stunden festgestellt werden. Diese Beobachtung untermauert den Standpunkt eines klinisch sicheren Einsatzes von Cangrelor und die Bedeutung der Ergebnisse für das Hochrisikokollektiv der ACS-Patienten.

Zum anderen müssen die Ergebnisse aber auch unter dem Gesichtspunkt beleuchtet werden, dass es sich dabei um eine monozentrische Studie handelt. Durch die sich daraus ergebende geringe Anzahl an behandelnden Personen ergibt sich eine homogene Patientenbetreuung, die die Realität im Alltag im Allgemeinen jedoch nicht widerspiegelt. Unterschiedliche Behandlungsstrategien, Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten, wie auch klinische Erfahrungswerte von Ärzten spielen eine große Rolle bei der Behandlung von Patienten, wodurch eine Übertragung der erzielten Ergebnisse auf die Allgemeinheit erschwert wird.

Obwohl die Patienten der Kontrollgruppe sowohl nach Diagnose, Alter, Geschlecht, sowie verwendetem oralen Plättchenhemmer entsprechend der Patienten der Cangrelorgruppe ausgewählt wurden, können weitere

patientenbezogene Faktoren, die einen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie haben könnten, nicht ausgeschlossen werden.

4.4 Schlussfolgerung

Diese Studie beschreibt als eine der ersten das Ausmaß der Plättchenhemmung im periprozeduralen Verlauf der PCI unter der Behandlung von Cangrelor und während der Übergangsphase zu Prasugrel und Ticagrelor im klinischen Alltag des Hochrisikokollektivs der ACS-Patienten.

Sowohl unmittelbar nach Cangrelorgabe als auch während der Übergangsphase zu oralen Thrombozytenaggregationshemmern konnte stets eine effektive Plättchenhemmung beobachtet werden. Darüber hinaus konnte Cangrelor im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, die nur orale P2Y₁₂-Hemmer zum Beginn der PCI erhalten hatten, ein signifikant höheres Niveau an Plättchenhemmung zum Ende der PCI erzielen. Obwohl die Patienten ein hohes Risiko für Stentthrombosen und Blutungen besaßen, konnten wir kein vermehrtes Auftreten an klinisch relevanten Blutungen festmachen.

Trotz der genannten Einschränkungen der Studie, untermauern die gemachten Forschungsergebnisse einen Einsatz von Cangrelor für die Behandlung des Hochrisikokollektivs der ACS-Patienten im Rahmen einer PCI. Vor allem dann, wenn ein hohes Risiko für Stenttrombosen oder ischämische Komplikationen während dem Eingriff erwartet wird, kann Cangrelor eine schnellere, effizientere Plättchenhemmung erzielen als der Goldstandard Prasugrel und Ticagrelor. Die Studienergebnisse sehen Cangrelor damit als eine neue effiziente Möglichkeit für die Behandlung des Kollektivs der Hochrisikopatienten mit ACS, die sich einer PCI unterziehen und nicht schon einen oralen P2Y₁₂-Hemmer erhalten haben.

(41)

5. Zusammenfassung

Patienten mit einem ACS, die sich einer PCI unterziehen, haben ein hohes Risiko während dem Eingriff oder in der darauffolgenden Zeit ischämische Ereignisse zu erleiden. Eine sofortige, effektive Plättchenhemmung stellt einen wichtigen Baustein in der Behandlungsstrategie eines jeden Kardiologen dar. Mit Cangrelor ist seit Mitte 2015 ein intravenöser, effektiver, nebenwirkungsarmer und gut steuerbarer Thrombozytenaggregationshemmer auf dem Markt.

Ziel dieser Arbeit war es, das Ausmaß der Plättchenhemmung bei Patienten mit ACS während der Behandlung mit Cangrelor sowie der medizinisch entscheidenden Übergangsphase zu oralen P2Y₁₂-Inhibitoren zu bestimmen.

Insgesamt umfasste die Studie 21 Patienten, die mit Cangrelor behandelt wurden und weitere 21 Patienten, die aus einer historischen Studienpopulation die Kontrollgruppe bildeten. Dabei wurde das Maß der Plättcheninhibition mit dem MEA-System zu den vier verschiedenen Messzeitpunkten bestimmt: T1 – vor der PCI; T2 - nach der PCI; T3 – nach Ende der Infusion; T4 – zwei Stunden danach. Dabei zeigte sich sowohl unmittelbar nach Cangrelorgabe als auch während der Übergangsphase zu oralen P2Y₁₂-Hemmern eine sofortige und effektive Thrombozytenhemmung. Wir konnten dabei keine Low-responder beobachten. Darüberhinaus konnte Cangrelor im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, deren Patienten nur Prasugrel oder Ticagrelor zum Beginn der PCI erhalten hatten, ein signifikant höheres Niveau an Plättchenhemmung zum Ende der PCI erzielen. Obwohl die Patienten ein hohes Risiko für Stentthrombosen und Blutungen besaßen, konnten wir keine kurzzeitig großen oder klinisch relevanten Blutungen festmachen.

Zusammengefasst bestärken die Ergebnisse dieser Studie einen Einsatz von Cangrelor als eine neue effiziente Behandlungsmöglichkeit für das Kollektiv der Hochrisikopatienten mit ACS, die sich einer PCI unterziehen und nicht schon einen oralen P2Y₁₂-Hemmer erhalten haben.

6. Literaturverzeichnis

1. Herold G, und Mitarbeiter. Innere Medizin. Köln: Herold, Gerd; 2015. S. 237-248.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle für die 10 20 50 100 häufigsten Todesursachen [Internet]. [zitiert 13. April 2016]. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=82921018&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=62735534
3. World Health Organisation. Classification of atherosclerotic lesions: Report of a study group. World Health Organization Technical Report Series. 1958;(143):1–19.
4. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 14. Januar 1999;340(2):115–26.
5. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 14. September 2000;407(6801):233–41.
6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 19. Dezember 2002;420(6917):868–74.
7. Böcker W, Denk H, Heitz U, Moch H. Pathologie. 4. Auflage 2008. München: URBAN & Fischer;
8. Schulze H, Shivdasani RA. Mechanisms of thrombopoiesis. *J Thromb Haemost*. August 2005;3(8):1717–24.
9. Gawaz M. Blood Platelets. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001.
10. George JN. Platelets. *Lancet*. 29. April 2000;355(9214):1531–9.
11. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med*. November 2002;8(11):1227–34.
12. Ruggeri ZM. Platelet adhesion under flow. *Microcirculation*. Januar 2009;16(1):58–83.
13. Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:277–300.
14. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 22. Juni 2007;100(12):1673–85.
15. Hechler B, Gachet C. Purinergic Receptors in Thrombosis and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. November 2015;35(11):2307–15.
16. Valera S, Hussy N, Evans RJ, Adami N, North RA, Surprenant A, u. a. A new class of ligand-gated ion channel defined by P2x receptor for extracellular ATP. *Nature*. 6. Oktober 1994;371(6497):516–9.
17. Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev*. September 1998;50(3):413–92.
18. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol*. April 2003;3(2):175–80.
19. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, u. a. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous

- Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. Oktober 2014;46(4):517–92.
20. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 14. März 2000;101(10):1206–18.
 21. Aspirin i.v. 500mg Fachinformation.
 22. Mayr FB, Jilma B. Current developments in anti-platelet therapy. *Wien Med Wochenschr*. September 2006;156(17-18):472–80.
 23. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009. 1224 S.
 24. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, u. a. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 24. Mai 2005;111(20):2560–4.
 25. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007;25(4):357–74.
 26. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, u. a. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 15. November 2007;357(20):2001–15.
 27. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(11):1125–38.
 28. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, u. a. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 10. September 2009;361(11):1045–57.
 29. Madan M, Berkowitz SD, Tchong JE. Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. *Circulation*. 8. Dezember 1998;98(23):2629–35.
 30. Bennett JS. Novel platelet inhibitors. *Annu Rev Med*. 2001;52:161–84.
 31. Kengrexal 50mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung (Internet) [Internet]. [zitiert 24. April 2016]. Verfügbar unter:
<http://www.fachinfo.de/pdf/020811#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>
 32. Qamar A, Bhatt DL. Current status of data on cangrelor. *Pharmacology & Therapeutics*. März 2016;159:102–9.
 33. Ahrens I, Bode C, Zirlik A. Anticoagulation during and after acute coronary syndrome. *Hamostaseologie*. 2014;34(1):72–7.
 34. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Mutschler *Arzneimittelwirkungen*. 10. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart;
 35. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U, u. a. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 3. Februar 2012;344:e553.
 36. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, u. a. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without

- Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14. Januar 2016;37(3):267–315.
37. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, u. a. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 23. November 2006;355(21):2203–16.
 38. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, u. a. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 22. Mai 2008;358(21):2218–30.
 39. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, u. a. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 25. Juni 2011;377(9784):2193–204.
 40. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, u. a. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA.* 21. September 2011;306(11):1215–23.
 41. Droppa M, Spahn P, Takhgiriev K, Müller KAL, Alboji A, Straub A, u. a. Periprocedural platelet inhibition with cangrelor in P2Y12-inhibitor naïve patients with acute coronary syndromes — A matched-control pharmacodynamic comparison in real-world patients. *International Journal of Cardiology.* 15. November 2016;223:848–51.
 42. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, u. a. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* Oktober 2012;33(20):2569–619.
 43. Bernlochner I, Sibbing D. Thienopyridines and other ADP-receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(210):165–98.
 44. Schneider DJ, Seecheran N, Raza SS, Keating FK, Gogo P. Pharmacodynamic effects during the transition between cangrelor and prasugrel: Coronary Artery Disease. *Januar 2015;26(1):42–8.*
 45. VAN Giezen JJJ, Nilsson L, Berntsson P, Wissing B-M, Giordanetto F, Tomlinson W, u. a. Ticagrelor binds to human P2Y(12) independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost.* September 2009;7(9):1556–65.
 46. Schneider DJ, Agarwal Z, Seecheran N, Keating FK, Gogo P. Pharmacodynamic Effects During the Transition Between Cangrelor and Ticagrelor. *JACC: Cardiovascular Interventions.* April 2014;7(4):435–42.
 47. Tóth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost.* Dezember 2006;96(6):781–8.
 48. Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods.* Februar 1980;3(2):135–58.
 49. von Pape K-W, Dzijan-Horn M, Bohner J, Spannagl M, Weisser H, Calatzis A. [Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two whole

- blood platelet function assays. PFA-100 and Multiplate]. *Hamostaseologie*. August 2007;27(3):155–60; quiz 161–2.
50. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, u. a. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 14. Juni 2011;123(23):2736–47.
 51. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, u. a. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 17. Dezember 2013;62(24):2261–73.
 52. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, u. a. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol*. 15. November 2005;46(10):1820–6.
 53. Ibrahim K, Christoph M, Schmeinck S, Schmieder K, Steiding K, Schoener L, u. a. High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. Mai 2014;85(5):649–56.
 54. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, Villard E, Esteve J-B, Silvain J, u. a. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 24. Januar 2009;373(9660):309–17.
 55. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Göhring K, Zürn C, Bigalke B, u. a. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. Oktober 2006;27(20):2420–5.
 56. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, u. a. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 14. Dezember 2013;382(9909):1981–92.
 57. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, u. a. 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*. 22. Dezember 2009;120(25):2577–85.
 58. Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, Payne CD, Naganuma H, Winters KJ. Greater inhibition of platelet aggregation and reduced response variability with prasugrel versus clopidogrel: an integrated analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. September 2007;12(3):205–12.
 59. Součková L, Opatřilová R, Suk P, Čundrle I, Pavlík M, Zvoniček V, u. a. Impaired bioavailability and antiplatelet effect of high-dose clopidogrel in patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR). *Eur J Clin Pharmacol*. März 2013;69(3):309–17.
 60. Heestermans AACM, van Werkum JW, Taubert D, Seesing TH, von Beckerath N, Hackeng CM, u. a. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res*. 2008;122(6):776–81.
 61. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, u. a. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 12. September 2013;369(11):999–1010.

62. Puymirat E, Lamhaut L, Bonnet N, Aissaoui N, Henry P, Cayla G, u. a. Correlates of pre-hospital morphine use in ST-elevation myocardial infarction patients and its association with in-hospital outcomes and long-term mortality: the FAST-MI (French Registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction) programme. *Eur Heart J*. 1. April 2016;37(13):1063–71.
63. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, u. a. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. Januar 2015;8(1).
64. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, u. a. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 5. April 2006;295(13):1531–8.
65. Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, Ferraris S, Wethington M, Steinhubl SR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a bolus and infusion of cangrelor: a direct, parenteral P2Y₁₂ receptor antagonist. *J Clin Pharmacol*. Januar 2010;50(1):27–35.
66. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, u. a. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 4. April 2013;368(14):1303–13.
67. Lange RA, Hillis LD. The duel between dual antiplatelet therapies. *N Engl J Med*. 4. April 2013;368(14):1356–7.
68. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, u. a. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 10. Dezember 2009;361(24):2318–29.
69. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, u. a. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 27. März 2007;49(12):1362–8.
70. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, u. a. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 10. Dezember 2009;361(24):2330–41.
71. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 2. September 1993;329(10):673–82.
72. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, u. a. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 18. Januar 2012;307(3):265–74.
73. Dovlatova NL, Jakubowski JA, Sugidachi A, Heptinstall S. The reversible P2Y₁₂ antagonist cangrelor influences the ability of the active metabolites of clopidogrel and prasugrel to produce irreversible inhibition of platelet function. *J Thromb Haemost*. Juli 2008;6(7):1153–9.
74. Teng R. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile of the oral antiplatelet agent ticagrelor. *Clin Pharmacokinet*. 1. Mai 2012;51(5):305–18.
75. Mani H, Wolf Z, Lindhoff-Last E. [Progress in diagnostic evaluation of platelet function disorders]. *Hamostaseologie*. November 2010;30(4):217–29.
76. Sibbing D, Braun S, Jawansky S, Vogt W, Mehilli J, Schömig A, u. a.

Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost.* Januar 2008;99(1):121–6.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen, Medizinische Klinik, Abteilung Innere Medizin 3 unter Betreuung von Herrn Professor Dr. med. Tobias Geisler durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Tobias Geisler sowie meinen Betreuer Herrn Dr. med. Michal Droppa.

Die Multiplate Messungen wurden nach Einarbeitung durch Frau Lydia Laptev (MTA) von mir in Zusammenarbeit mit Herrn Khalid Takhgiriev (Doktorand) selbstständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich in enger Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Michal Droppa.

Ich versichere, das Manuskript nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Tobias Geisler und Herrn Dr. med. Michal Droppa selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

8. Veröffentlichungen

Die Ergebnisse der Dissertation sind Thema in folgender Publikation:

Originalartikel

Droppa M, Spahn P, Takhgiriev K, Müller KAL, Alboji A, Straub A, u. a.
Periprocedural platelet inhibition with cangrelor in P2Y12-inhibitor naïve patients with acute coronary syndromes — A matched-control pharmacodynamic comparison in real-world patients. International Journal of Cardiology. 15. November 2016; 223:848–51.

9. Danksagung

An erster Stelle richte ich meinen Dank an Herrn Professor Dr. med. Tobias Geisler für die Überlassung dieses interessanten Themas, sowie die freundliche Unterstützung und Motivation während der Durchführung meiner Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Meinrad Gawaz, Ärztlicher Direktor der Abteilung für Kardiologie und Kreislauferkrankungen der Medizinischen Klinik Tübingen, danke ich für die Möglichkeit in seinem Team zu forschen und für die Bereitstellung der benötigten Forschungsmittel.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Michal Droppa, meinem Betreuer, der mir immer mit Rat und Korrekturen während aller Phasen der Doktorarbeit zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitgliedern der AG Geisler für die kooperative Zusammenarbeit und auch insbesondere bei Frau Laptev für die freundliche Einweisung und Zusammenarbeit im Labor.

Nicht zuletzt danke ich dem Team des Herzkatheterlabors, sowie der Chest-Pain Unit für die freundliche Zusammenarbeit.