



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Einfluss von nicht-ionischem jodhaltigem Kontrastmittel
auf die Thrombozytenaggregabilität im Rahmen
koronarer Angiographien und Interventionen“

verfasst von / submitted by

Manuela Lopez

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2017 / Vienna, 2017

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Univ. Prof. Dr. Günter Christ

Mitbetreut von / Co-Supervisor:

Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

*Wir sind uns begegnet.
Du hast Spuren hinterlassen in mir.
Deine Handschrift,
Dein Zeichen unauslöschlich.
In meinem Herzen hast Du
Dir Raum geschaffen für immer.
A. Müller*

In Erinnerung an meinen Opa Karl Pannagl (1923-2016)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit und auch im Verlauf des ganzen Studiums unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Univ. Prof. Dr. Günter Christ. Er hat mir ermöglicht, diese Diplomarbeit in meinem Interessensgebiet zu verfassen. Über die Monate hin, hat er mich stets gut und voller Hilfsbereitschaft betreut. Ich bedanke mich für die zahlreichen Tipps, Ratschläge und Anregungen. Seine Geduld und freundliche Art haben diese Zeit für mich enorm erleichtert. Danke für die gute Zusammenarbeit!

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Ao. Univ. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber am Department für Pharmakologie und Toxikologie. Sie hat mir diese Diplomarbeitsstelle ermöglicht und stand für Fragen jederzeit und rasch zur Verfügung.

Mein größter Dank gilt meinem Mann, Dr. Angel Lopez. Er hat mich im Verlauf des ganzen Studiums immer motiviert und unterstützt. Ohne seine Hilfe, seine Großzügigkeit und sein Verständnis hätte ich diesen Schritt in meinem Leben nicht geschafft.

Danke an meine lieben Eltern. Sie haben mich in meiner Entscheidung, dieses Studium zu absolvieren, unterstützt und waren, auch wenn es einmal nicht nach Plan lief, immer für mich da! Sie haben mir immer gezeigt, dass sie stolz auf mich sind, und dafür danke ich ihnen von Herzen.

Letztlich danke ich meinen Freunden, die oft auf mich verzichten mussten, aber dennoch immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1. Koronare Herzkrankheit (KHK)	8
1.1.1. Koronarangiographie und Intervention	8
1.2. Thrombozyten	9
1.2.1. ADP-Rezeptoren	10
1.2.2. Glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)	11
1.3. Duale Plättchenhemmung nach perkutaner Koronarintervention	12
1.3.1. Substanzen und Pharmakologie.....	12
1.3.2. Leitlinien der Plättchenhemmung.....	16
1.4. Röntgenkontrastmittel	16
1.4.1. Jodhaltige Kontrastmittel	17
1.4.1.1. Nicht-ionische Kontrastmittel.....	17
1.4.1.2. Ionische Kontrastmittel	17
1.4.3. Beeinflussung der Hämostase durch KM	18
1.5. Ziel der Studie.	19
2. Methoden und Materialien	20
2.1. Studiendesign.....	20
2.2. Patientenkollektiv	20
2.1.1. Erhobene Patientendaten.....	20
2.3. Plättchenfunktionstest.....	22
2.3.1. Beispiele Multiplate® Analyse.....	24
2.4. Statistische Auswertung.....	25
2.5. Endpunkte	26
3. Resultate	27
3.1. Kontrastmittel und Thrombozytenaggregabilität	27
3.2. Einfluss der Kontrastmittelmenge	28
3.3. Einfluss einer dualen Plättchenhemmung.....	32
3.4. Auswertung demographischer Daten	36
4. Diskussion.....	40
5. Schlussfolgerung	44
6. Zusammenfassung.....	45
6.1. Deutsch	45
6.2. English.....	46

7. Tabellenverzeichnis	48
8. Abbildungsverzeichnis	48
9. Literaturverzeichnis	50

Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes: Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit, wurde auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung, wie z. B. Patient/in, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzkrankheit (KHK)

Unter einer KHK versteht man eine chronische Erkrankung des Herzens, bei der es zu atherosklerotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße kommt. Bei zunehmender Verengung dieser Gefäße kommt es zu Durchblutungsstörungen und Hypoxie. Es steht dabei den Herzmuskelzellen weniger Sauerstoff zur Verfügung als gebraucht wird. Symptomatisch kommt es zu Beschwerden die als Angina Pectoris (AP) bezeichnet werden. Diese äußern sich durch Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Übelkeit/Erbrechen und im Fall eines akuten Verschlusses auch durch Todesangst [1,2].

Kommt es aufgrund der Durchblutungsstörung zu einem Untergang von Herzmuskelzellen so spricht man von einem Myokardinfarkt (MCI). Ursächlich dafür ist in den meisten Fällen ein sogenanntes „akutes Koronarsyndrom“ (ACS), welches per definitionem von der instabilen AP (ohne Untergang von Herzmuskelzellen), über den Nicht ST-Strecken Hebungsinfarkt (NSTEMI), bis zum ST-Strecken Hebungsinfarkt (STEMI) und kardiogenem Schock reicht [3].

1.1.1. Koronarangiographie und Intervention

Bei einer Koronarangiographie werden mittels spezieller Katheter, meist über die Arteria femoralis oder die Arteria radialis, die den Herzmuskel versorgenden Herzkranzgefäße – Koronararterien - durch selektive Kontrastmittelinjektion dargestellt.

Im Rahmen dieser Untersuchung kann man die Durchgängigkeit der Koronararterien des Herzens darstellen, sowie die Kontraktilität und den Druck im linken Ventrikel messen. Bei einer perkutanen Koronarintervention (PCI) wird über einen Führungskatheter und Führungsdraht ein Ballonkatheter durch eine Stenose geführt. Durch Dilatation und nachfolgender Implantation einer Gefäßstütze (Stent) kann das Gefäß dauerhaft offengehalten werden. Es werden dabei verschiedene Arten von Stents unterschieden:

Einerseits die nicht beschichteten Stents (bare metal stent, BMS), die eine einfache Stütze aus medizinischem Edelstahl ohne weitere Beschichtung darstellen. Die Restenose Rate ist bei diesen Stents mit 30 - 50% jedoch vergleichsweise hoch.

Eine Weiterentwicklung stellen medikamentenbeschichtete Stents (drug eluting stent, DES) dar. Diese geben über mehrere Wochen bis Monate hinweg einen Wirkstoff an das umliegende Gewebe ab um die Restenose Rate zu reduzieren. Sie sind das wesentlich jüngere Verfahren und werden seit 2003 im deutschsprachigen Raum eingesetzt.

Als Wirkstoffe werden das Immunsuppressivum Sirolimus oder das Zytostatikum Paclitaxel in sehr geringen Dosierungen verwendet. Sie hemmen das Zellwachstum und somit auch die Restenose Rate.

Postinterventionell ist es notwendig den Patienten medikamentös vor thrombotischen Verschlüssen des Stents zu schützen. Diesbezüglich ist derzeit die duale Plättchenhemmung mit Hemmung der Cyclooxygenase (COX) -1 und Adenosin diphosphat (ADP) mediierten Thrombozytenaktivierung State of the Art [4].

1.2. Thrombozyten

Thrombozyten spielen in der Homöostase des Blutgerinnungssystems eine zentrale Rolle. Sie zählen zu den zellulären Bestandteilen des Blutes. Thrombozyten haben einen Durchmesser von 1,5 - 3µm, sind scheibenförmig und haben keinen Zellkern. Letzteres führt dazu, dass Medikamente, wie manche der ADP-Rezeptor-Antagonisten, diese irreversibel hemmen.

Bei Verletzung eines Gefäßes kommen die Thrombozyten mit subendotheliales Gewebe in Berührung (Abb. 1). Freiliegendes Kollagen führt gemeinsam mit dem von-Willebrand-Faktor (vWF) zur Thrombozytenadhäsion und -aktivierung. Infolgedessen verändern die Blutplättchen ihre Form, mittels Fibrin kommt es zur Quervernetzung der Thrombozyten und gleichzeitig setzen sie Mediatoren frei, welche weitere Thrombozyten anlocken und den entstehenden Thrombus stabilisieren (Thrombozytenaggregation). Diese Mediatoren sind, unter anderem, ADP, Thromboxan A₂ (TxA₂), Calcium und Thrombin [5].

Intaktes Endothel besitzt keine Rezeptoren, an denen sich Thrombozyten anhaften können und schüttet physiologischerweise Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin aus. Beide Substanzen wirken vasodilatatorisch und einer Thrombozytenaktivierung entgegen [6].

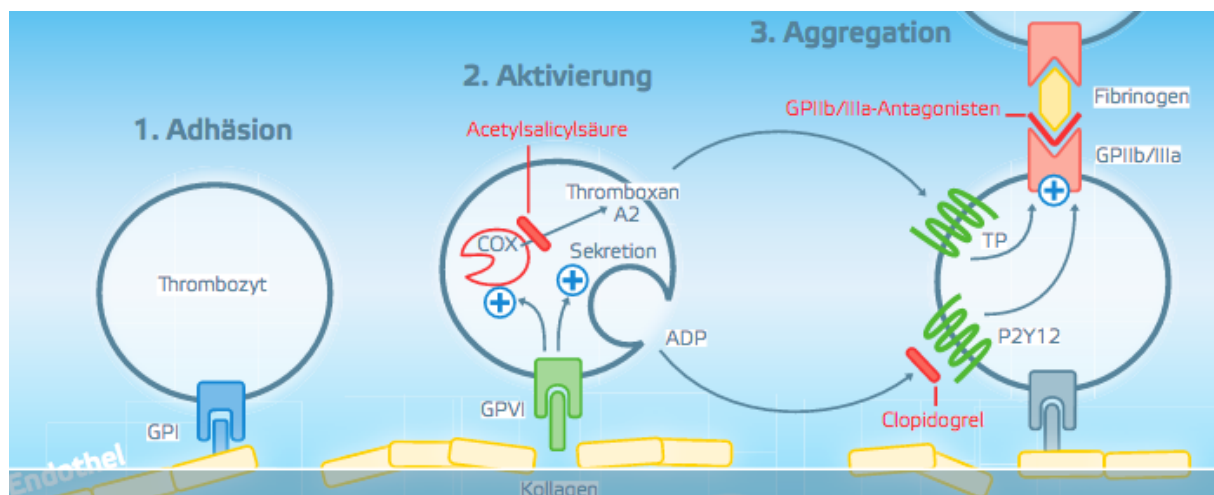


Abbildung 1: Thrombozytenaktivierung

Quelle:

https://www.bio.logis.de/sites/default/files/broschueren/bio_Bro_DX_Clovido.pdf

1.2.1. ADP-Rezeptoren

ADP wird vom Endothel, von den Erythrozyten und von den aktivierten Thrombozyten selbst freigesetzt. Die Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt und die Signalkaskade arbeitet mittels Second-Messenger-Systemen.

Man unterscheidet zwei Typen von ADP-Rezeptoren: Den P2Y₁ und P2Y₁₂-Rezeptor (G_q und G_i) [7] (Abb.2).

G_i-vermittelt kommt es beim P2Y₁₂-Rezeptor zur Phosphorylierung von GDP zu GTP, dies führt zu einer Konformationsänderung und anschließend zur Inhibition der Adenylatcyclase, wodurch es zu einer verringerten cAMP-Konzentration kommt. Außerdem wird die Phosphoinositol-3-Kinase aktiviert. Schließlich führt dies zur Plättchenaktivierung.

Die Aktivierung des P2Y₁ Rezeptors führt G_q-vermittelt über die Phospholipase C zu einer Kalziummobilisation, was eine vorübergehende Aktivierung der Thrombozyten auslöst.

Die Thienopyridine bewirken eine Thrombozytenfunktionshemmung über eine Blockade der P2Y₁₂-Rezeptoren [8].

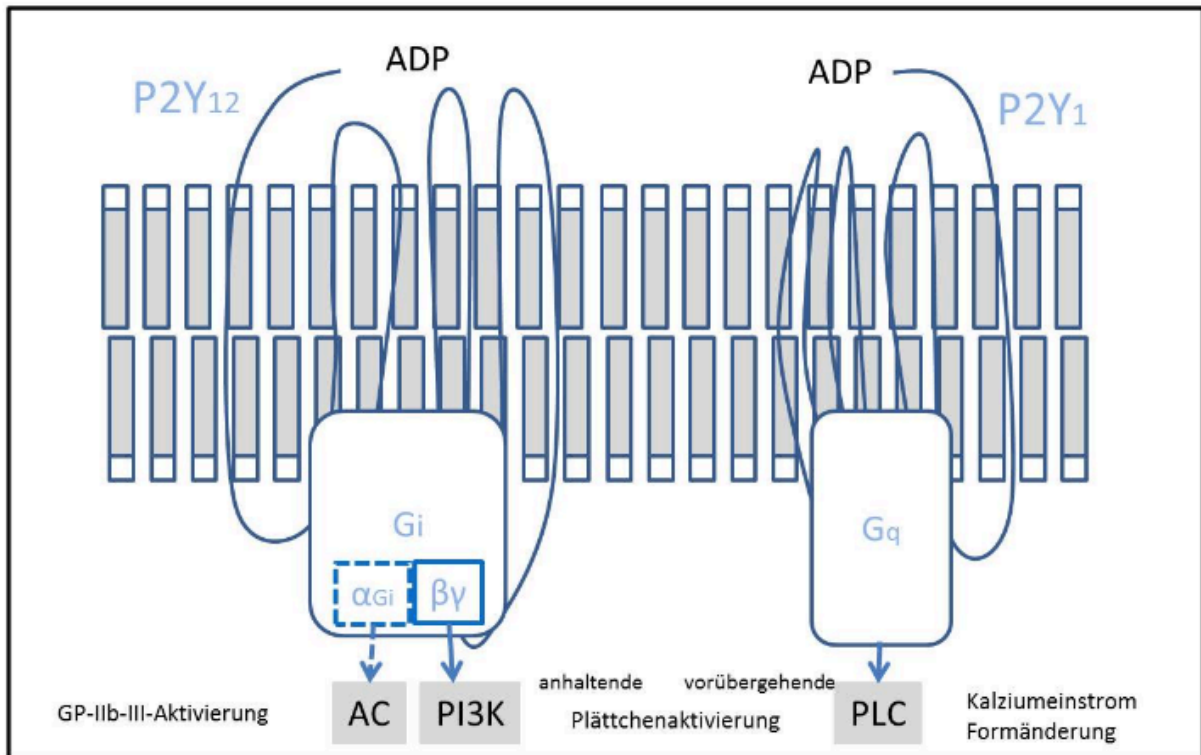


Abbildung 2: ADP-Rezeptor

Quelle:

https://publikationen.unituebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/57874/diss_single.pdf?sequence=1

1.2.2. Glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)

GPIIb/IIIa gehört zu den Integrinen und wird auch Fibrinogenrezeptor genannt. Es befindet sich an der Oberfläche der Thrombozyten und führt bei Aktivierung zur Thrombozyten-Fibrinogen-Vernetzung. GPIIb/IIIa-Antagonisten blockieren den Rezeptor irreversibel und verhindern somit eine Thrombozytenaggregation. Anders als bei ADP-Rezeptor-Antagonisten und Acetylsalicylsäure (ASS) wird nicht die Plättchenaktivierung gehemmt, sondern die Bindung von Fibrinogen am aktivierten Rezeptor.

1.3. Duale Plättchenhemmung nach perkutaner Koronarintervention

Die Kombination von ASS und ADP Rezeptorblockern stellt die aktuelle Standardtherapie nach PCI, sowohl bei NSTEMI [9] wie auch bei STEMI [10], aber auch stabiler KHK dar. Durch Kombination beider Präparate kommt es zu einem besserem Outcome vs. Aspirin alleine [11]. Sie stellen während und nach PCI mit oder ohne Stentimplantation die Basismedikation dar.

Die Thrombozytenaggregationshemmung basiert auf verschiedenen Mechanismen. Bei der dualen Plättchenhemmung nutzt man zwei unterschiedliche Wirkprinzipien aus.

1.3.1. Substanzen und Pharmakologie

Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS ist ein Nicht-Opioid Analgetikum und gehört der Gruppe der sauren, antipyretisch-antiphlogistisch wirksamen Analgetika an. In subanalgetischer Dosierung (50 - 100mg) wirkt es hemmend auf die Thrombozytenaggregation, in höherer Dosierung (bis 5g/d) auch antirheumatisch. Im 19. Jahrhundert wurde erstmals ASS in reiner Form angewendet und seit 1971 ist sein Wirkmechanismus als irreversibler Cyclooxygenase (COX)-Inhibitor bekannt (Abb. 3). Man unterscheidet hierbei zwei Isoenzyme - die COX-1 und die COX-2 [12].

ASS zeigt keine Selektivität zwischen COX-1 und COX-2. ASS hemmt die COX, indem sie einen Serinrest im katalytischen Zentrum irreversibel acetyliert. Dies gilt für die gesamte Lebensdauer der kernlosen Thrombozyten (8 - 10 Tage), da sie keine COX nachsynthetisieren können. Durch Resorption im Magen kommt es zu einer nahezu vollständigen und raschen Metabolisierung und daher zu einem schnellen Wirkungseintritt. ASS wird präsystemisch, sowohl gastrointestinal als auch hepatisch verstoffwechselt. Hierbei liegt die Bioverfügbarkeit bei etwa 70%. Die Metaboliten werden renal eliminiert.

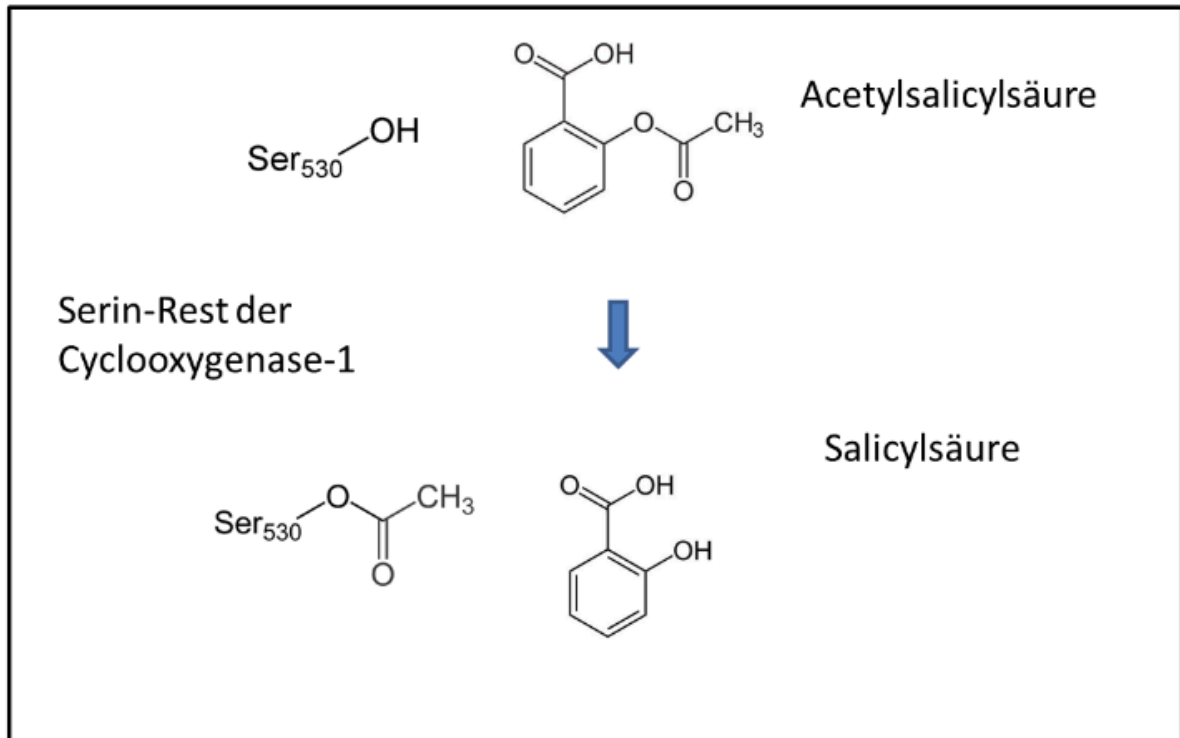


Abbildung 3: Metabolismus Acetylsalicylsäure

Quelle:

https://publikationen.unituebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/57874/diss_single.pdf?sequence=1

Clopidogrel

Clopidogrel ist ein Prodrug und gehört zu den Thienopyridinen (Abb. 4). Es wird hepatisch bioaktiviert und hemmt danach irreversibel und nicht-kompetitiv den P2Y₁₂-Rezeptor der Thrombozyten.

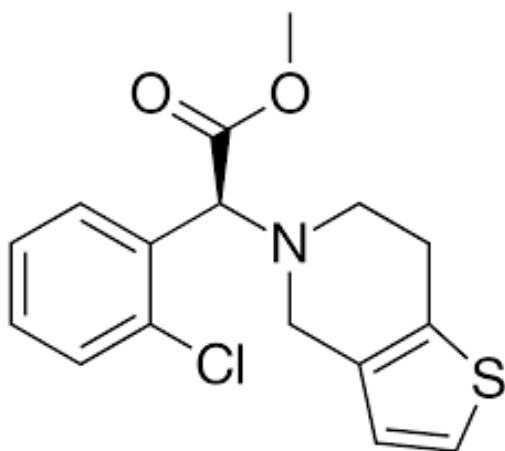


Abbildung 4: Strukturformel Clopidogrel

Quelle: <https://en.wikipedia.org/wiki/Clopidogrel>

Nach oraler Einnahme wird innerhalb von 4 - 6 Tagen die maximale Wirkung erreicht [13]. Bei Patienten mit ACS wird in der Regel eine Aufsättigungsdosis von 300 - 600mg verabreicht, um einen schnelleren Wirkeintritt zu ermöglichen. Danach wird die Therapie mit einer Erhaltungsdosis von 75mg/d fortgeführt.

Oral eingenommen werden im Darm > 80% der Dosis zu inaktivierten Metaboliten umgewandelt und ausgeschieden. Die restlichen <20% werden über P-Glykoproteine (intestinale Transportproteine) resorbiert. Dieser Anteil wird in der Leber über das Cytochrom P450 (CYP)-System verstoffwechselt. Die entstehenden aktiven Metaboliten besetzen an den Thrombozyten die ADP-Rezeptoren und hemmen damit die weitere Thrombozytenaktivierung [14] (Abb. 5).

Bei einer gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln, die über CYP2C19 und CYP3A4 verstoffwechselt werden, könnte es theoretisch zu unerwünschten Interaktionen mit Ausbildung einer Clopidogrel-Resistenz kommen. Dazu zählen beispielsweise Statine, Protonenpumpenhemmer oder Azol-Antimykotika.

Bei bis zu 34% der Patienten kommt es allerdings zu einer genetisch-bedingten Clopidogrel-Resistenz, was besonders bei kardiovaskulären Erkrankungen zu Folgeereignissen führen kann [15].

Es zeigte sich, dass diese Patienten Träger des CYP 2C19-Allels sind, womit eine langsamere Metabolisierung von Clopidogrel einhergeht. Diese „Poor-Metabolizer“ zeigen ein signifikant höheres Risiko für einen Myokardinfarkt, Insult oder plötzlichen Herztod [16].

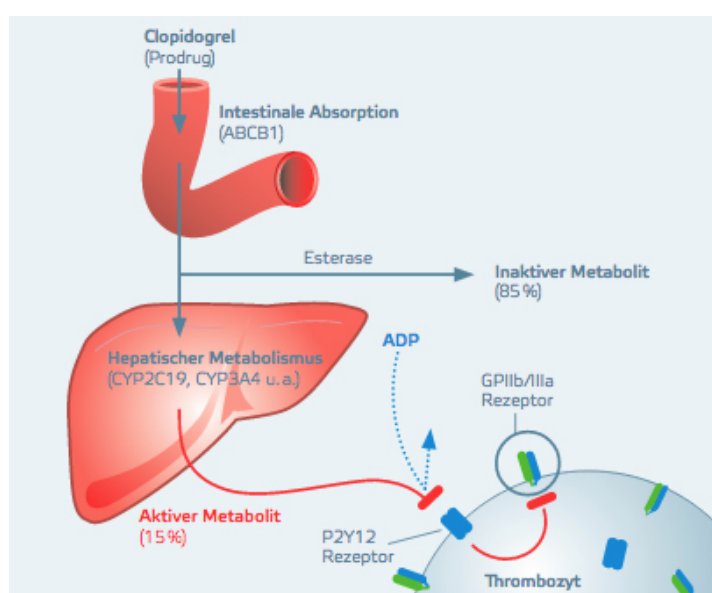


Abbildung 5: Aktivierung von Clopidogrel

Quelle:

https://www.bio.logis.de/sites/default/files/broschueren/bio_Bro_DX_Clopidido.pdf

Prasugrel

Eine Alternative und Weiterentwicklung zu Clopidogrel stellt Prasugrel, ein irreversibler ADP-Rezeptor-Antagonist der zweiten Generation, dar (Abb. 6).

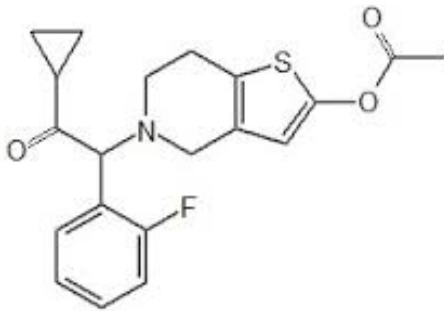


Abbildung 6: Strukturformel Prasugrel

Quelle: <http://www.wirkstoffprofile.de/online/wsp.php?name=Prasugrel>

Prasugrel ist ebenfalls ein Prodrug, wird aber durch Esterasen rasch und vollständig hydrolysiert und erst im Anschluss über lediglich einen Schritt durch CYP metabolisiert, im Gegensatz zu mehreren Schritten bei Clopidogrel. Nach einer Aufsättigungsdosis von 60 mg erfolgt eine Erhaltungsdosis von 10 mg/d. Daraus resultiert eine raschere und verlässlichere Thrombozytenfunktionshemmung.

Ticagrelor

Im Gegensatz zu Clopidogrel und Prasugrel, welche den P₂Y₁₂-Rezeptor irreversibel hemmen, beruhen die Effekte des Triazolo-Pyrimidins Ticagrelor auf einem reversiblen Antagonismus des P₂Y₁₂-Rezeptors. Ticagrelor zählt zu den Wirkstoffen der dritten Generation (Abb. 7).

Ticagrelor muss nicht metabolisch aktiviert werden, es ist also, im Gegensatz zu Clopidogrel oder Prasugrel, kein Prodrug. Während Thienopyridine über eine irreversible Dithio-Brücke an den Rezeptor binden, hemmt ihn Ticagrelor nicht-kompetitiv, sondern reversibel. Dementsprechend hält seine Wirkung weniger lang an, da die Rezeptoren nicht neu synthetisiert werden müssen [17,18].

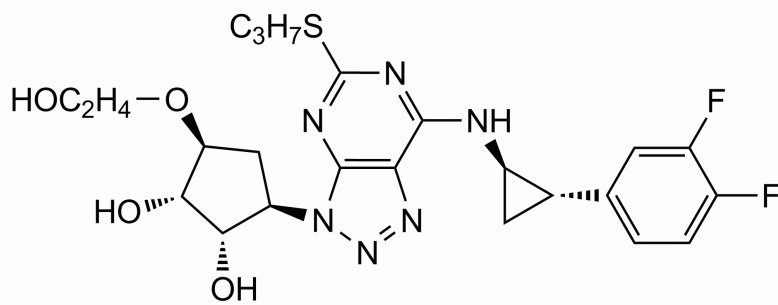


Abbildung 7: Strukturformel Ticagrelor

Quelle: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=36658>

1.3.2. Leitlinien der Plättchenhemmung

Eine effektive Thrombozytenaggregationshemmung trägt wesentlich zur Prognose bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bei. Die Empfehlungen hängen davon ab, wie akut die KHK ist, beziehungsweise welcher Stent bei der PCI eingesetzt wurde [19].

Eine frühzeitige Aufsattdosis von 600mg Clopidogrel sollte mindestens 2 Stunden vor Intervention, alternativ 300mg bis 6 Stunden vor dem Eingriff per os, verabreicht werden. Zusätzlich verabreicht man ASS oral in einer Dosierung von 150 - 325mg oder 250 - 500mg intravenös.

Postinterventionell richtet sich die Dauer der Erhaltungstherapie mit Clopidogrel nach Art und Umfang der PCI. Sie reicht von einer 2 - 4 wöchigen Gabe von 75mg/d Clopidogrel in Kombination mit 100mg/d ASS (lebenslänglich) bis zu einer 12 monatigen dualen Plättchenhemmung. Sollte eine 12-monatige Therapie nicht möglich sein, muss – den Empfehlungen der FDA zufolge - die Therapie bei Sirolimus-beschichteten Stents zumindest 3 Monate und bei Paclitaxel-beschichteten mindestens 6 Monate erfolgen.

1.4. Röntgenkontrastmittel

Um Weichteilstrukturen, wie das Blutgefäßsystem, in der konventionellen radiologischen Diagnostik sichtbar zu machen und Gefäßverläufe, und gegebenenfalls Engstellen oder Verschlüsse, darstellen und beurteilen zu können, werden

Röntgenkontrastmittel (KM) eingesetzt. Bei der Koronarangiographie kommen injizierbare, jodhaltige, röntgenpositive KM zum Einsatz [20]. Röntgenpositiv bedeutet, dass das KM, durch seine hohe Röntgendichte, einen großen Anteil der eintretenden Strahlung absorbiert.

1.4.1. Jodhaltige Kontrastmittel

Die Gruppe der jodhaltigen KM kann aufgrund der Osmolarität in hoch-, niedrig- und iso-osmolare KM unterteilt werden. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate bei den hoch-osmolaren KM wurden die niedrig- und iso-osmolaren KM entwickelt [21]. Die im Rahmen der gegenständlichen Arbeit untersuchten Kontrastmittel sind Iopamidol (Jopamiro®) und Iodixanol (Visipaque®). Während Jopamidol zu den niedrig-osmolaren jodhaltigen KM zählt, gehört Iodixanol (Visipaque®), das bei nierensuffizienten Patienten eingesetzt wird, zu den iso-osmolaren KM.

Eine weitere Unterscheidung der KM erfolgt aufgrund ihrer Löslichkeit in Wasser, in ionische und nicht-ionische KM.

1.4.1.1. Nicht-ionische Kontrastmittel

Nicht-ionische KM sind aufgrund ihrer hydrophilen OH-Gruppen wasserlöslich. Die chemische Grundstruktur aller dieser Wirkstoffe ist Trijodbenzol. Die Jodatome sind an den Positionen 2, 4, und 6 fest an den Benzolring gebunden und werden vom Organismus dadurch nicht als Jod erkannt. Die Positionen 1, 3, und 5 stehen zur chemischen Modifikation zur Verfügung. Durch unterschiedliche Seitenketten, kann man die Eigenschaften des Kontrastmittels beeinflussen. Bei den jodhaltigen KM unterscheidet man Mono- von Dimeren. Monomere verfügen über einen, Dimere über zwei Trijodbenzolringe. Während Iopamidol (Jopamiro®) ein nicht-ionisches, niedrig-osmolares Monomer darstellt, ist Iodixanol (Visipaque®) ein nicht-ionisches, iso-osmolares Dimer.

1.4.1.2. Ionische Kontrastmittel

Ionische KM zählen zu den wasserlöslichen KM und liegen ebenso als Mono- oder Dimer vor. Die Grundstruktur ist ebenfalls ein Trijodbenzolring. Ionische KM sind wasserlöslich, da sie als Salze vorliegen. Aus chemischer Sicht bestehen sie aus einer

anionischen, jodtragenden Säurestruktur und einer kationischen, kontrastfreien Base. Bis auf das niedrig-osmolare Ioxaglad, sind die ionischen KM hoch-osmolar. Ebendiese Eigenschaft führt zum, im Vergleich mit den nicht-ionischen KM, deutlich häufigeren Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen. Daher werden im klinischen Alltag vorwiegend nicht-ionische KM bei der Koronarangiographie verwendet [22].

Alle beschriebenen Kontrastmittel werden nahezu vollständig renal eliminiert. Bei Patienten mit vorgeschädigter Niere muss auf ausreichende Hydrierung geachtet werden [23]. Bei Dialysepatienten sollte die Kontrastmitteluntersuchung möglichst auf den Dialysetermin abgestimmt werden [24].

Das Jod der KM ist zwar stark gebunden, dennoch kann aber ein Teil davon freigesetzt werden, was bei bereits bestehender Hyperthyreose [25] zu einer Verschlechterung der Erkrankung führen kann sowie deren Symptome, u.a. Zittern, Herzrasen, Schwitzen, verstärken oder auslösen kann. Um dem entgegen zu wirken, werden bei bekannter Hyperthyreose, bei elektiven Eingriffen, bereits im Vorfeld Thyreostatika verabreicht. Ein gesundes Organ kann das Jodid-Überangebot kompensieren.

Die jodhaltigen, nicht-ionischen, wasserlöslichen KM werden in der Regel gut vertragen. Die bekannten Nebenwirkungen der nicht-ionischen KM umfassen eine breite Palette, von Befindlichkeitsstörungen bis hin zu potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen. Nicht immer kann man auf eine Kontrastmitteluntersuchung verzichten, daher sollte, wenn bei einer vorangegangenen Untersuchung bereits Symptome einer Überempfindlichkeit festgestellt worden sind, eine Anwendung erst nach einer Vorbehandlung mit Antihistaminika, eventuell in Kombination mit einem H₂-Rezeptorantagonist, oder Cortison erfolgen [26].

1.4.3. Beeinflussung der Hämostase durch KM

Die Beeinflussung des Gerinnungssystems durch jodhaltige KM ist seit längerem bekannt. Die Mechanismen der Wechselwirkungen betreffen das plasmatische Gerinnungssystem und die Plättchenaktivierung und –degranulation.

Ionische, jodhaltige KM greifen sowohl in die intrinsische als auch die extrinsische Gerinnungskaskade auf mehreren Ebenen ein. So hemmen sie direkt die Produktion von Thrombin. Zusätzlich fungieren sie als Inhibitoren sowohl der

Plättchenaktivierung als auch der –aggregation, verlängern die Blutungszeit und sind zudem für die enzymatische Blockade der Fibrinolyse verantwortlich. Im Vergleich zu nicht-ionischen, jodhaltigen KM kommt es zu einer 4-fach verlängerten Gerinnungszeit [27].

Nicht-ionische KM führen zu einer deutlich geringeren Beeinflussung der Gerinnungskaskade, da sie in dieselbe scheinbar erst bei der Fibrinmonomerpolymerisation eingreifen [28]. Insbesondere scheint bei den nicht-ionischen, iso-osmolaren, dimeren KM im Vergleich zu ionischen KM, die Plättchenreaktivität nicht beeinflusst. Die diesbezüglichen Studien sind jedoch bereits 15 - 20 Jahre alt, mit entsprechend veralteten Plättchenfunktionstests durchgeführt [29,30].

1.5. Ziel der Studie

Ziel unserer Studie ist es nun zu untersuchen ob moderne nicht-ionische KM die Plättchenreaktivität, gemessen mit neuen Plättchenfunktionstests (Multiplate®), in einem kardiologischen Patientenkollektiv im Rahmen der Koronarangiographie und Intervention beeinflussen.

2. Methoden und Materialien

2.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie an 88 Patienten nach PCI. Die Studie wurde im Sozialmedizinischen Zentrum Süd (SMZ Süd)/Kaiser Franz Josef Spital (KFJ) an der 5. Medizinischen Abteilung, Kundratstraße 3, 1100 Wien, durchgeführt.

2.2. Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden konsekutive Patienten, die zur Koronarangiographie zugewiesen wurden, unabhängig von der Indikation. Im Rahmen der Angiographie wurden entweder das nicht-ionische niedrig-osmolare KM Jopamidol (Jopamiro®) oder, im Falle einer Niereninsuffizienz, das nicht-ionische iso-osmolare KM Iodixanol (Visipaque®) angewendet.

Die Patienten wurden stationär aufgenommen und entsprechend der aktuellen Guidelines und hausinternen Standards ihrem klinischen Bild entsprechend vorbereitet.

Jeweils zu Beginn und am Ende der Untersuchung wurden 3 ml Blut aus der Radialisschleuse zur Plättchenfunktionstestung entnommen.

2.1.1. Erhobene Patientendaten

Es wurden demographische Daten erhoben, aber auch Daten über die Indikation zur Koronarangiographie, kardiale Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Begleitmedikation, Kreatininwerte und Plättchenfunktionstest-Ergebnisse.

Demographische Daten

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI wurden erhoben.

Indikation zur Koronarangiographie

Als Indikation zur Angiographie galten STEMI, NSTEMI sowie stabile KHK. Wenn eine Schocksymptomatik vorlag, wurde dies ebenso berücksichtigt.

Risikofaktoren

Erhoben wurde Hypertonie, positive Familienanamnese hinsichtlich kardialer Erkrankungen, Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, wobei berücksichtigt wurde, ob eine Insulinpflicht vorliegt (IDDM) oder nicht (NIDDM).

Begleiterkrankungen

Der Kreatininwert wurde erhoben, um die Nierenfunktion zu beurteilen, wobei in folgende Kategorien eingeteilt wurde: Kreatinin < 1.0 mg/dl, 1.0 – 2.0 mg/dl, > 2.0 mg/dl. Zusätzlich wurde eine eventuelle Dialysepflicht berücksichtigt.

Weiters zählten eine bekannte KHK, Status post (St.p.) MCI sowie St.p. CABG (coronary artery bypass graft) zu den studienrelevanten Begleiterkrankungen.

Außerdem wurden eine CAVK (cerebrale arterielle Verschlusskrankheit) sowie eine PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) und Vorhofflimmern ins Studienprotokoll aufgenommen.

Linksventrikelfunktion

Die Linksventrikelfunktion (LVF) wurde, nach echokardiographischer Untersuchung, berücksichtigt und in die Kategorien normal, leicht eingeschränkt, mittelgradig und höhergradig eingeschränkt eingeteilt.

Begleitmedikation

Nicht alle Medikamente, die von den Patienten eingenommen wurden, sind erhoben worden. Lediglich jene, die zur Therapie der KHK von Bedeutung sind. Dazu gehören Statine, Protonenpumpeninhibitoren, Calciumkanalblocker, ACE-Inhibitoren beziehungsweise Angiotensinrezeptorenblocker sowie orale Antikoagulantien.

2.3. Plättchenfunktionstest

Multiplate® Impedanz - Aggregometrie (Abb.8) [31]

Mit diesem Plättchenfunktionstest ist der Therapieeffekt von ASS, ADP Rezeptorblocker und GPIIb/IIIa Inhibitoren erfassbar. Dabei wird durch Zugabe von verschiedenen Substanzen die Plättchenadhäsion und -aggregation angeregt, wodurch sie sich an die Elektroden anlagern und eine Widerstandsänderung bewirken. Ist die aggregationshemmende Wirkung ausreichend, wird dies verhindert bzw. verzögert. Die Zeitkurve ist deutlich abgeflacht, die „area under the curve“ (AUC) verringert.

ADP-Test: Mittels Adenosin-Diphosphat (ADP) induzierter Thrombozytenaggregation kann die Wirksamkeit von Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor und Cangrelor ermittelt werden. Bei Werten < 50U spricht man von einer ausreichenden Plättchenhemmung [32].

ASPI-Test: Löst man die Thrombozytenaggregation durch Zugabe von Arachidonsäure aus, ist die Bestimmung der ASS-Wirkung möglich. Man spricht von einer guten Wirksamkeit bei Werten < 35U.

TRAP-Test: TRAP-6 (thrombin receptor activating peptide) stimuliert am Thrombinrezeptor eine Aktivierung des Thrombozyten. Dieser Test erlaubt eine Beurteilung der Wirkung von GPIIb/IIIa-Antagonisten, unabhängig davon, ob der Patient mit ASS und/oder Clopidogrel therapiert wird.

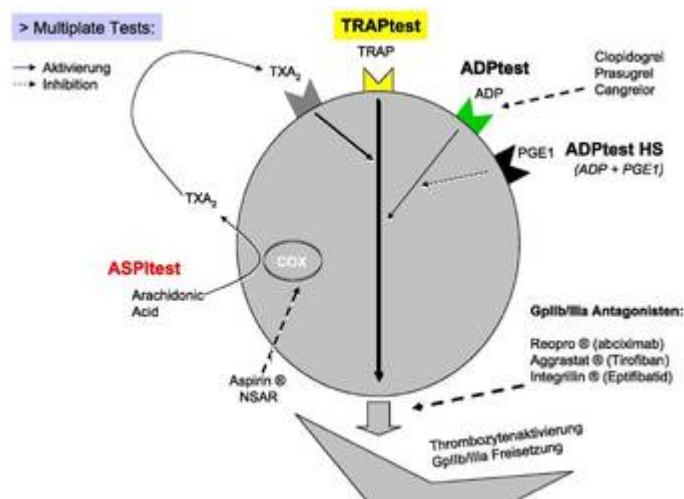


Abbildung 8: Multiplate® Test

Quelle: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinischechemie/home/praeanalytik/untersuchungenleistungsverzeichnis/klm/multiplate.html>

Es wurde zu zwei Zeitpunkten eine Multiplate®-Analyse durchgeführt.

Nach Legen der Radialisschleuse wurden 3 ml arterielles Blut als Baseline abgenommen. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patienten weder Heparin noch Isoptin (Verapamil®) oder Nitroglycerin erhalten.

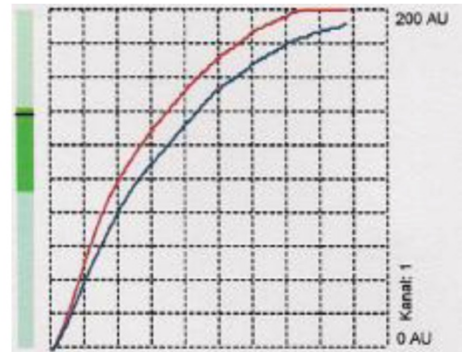
Die zweite arterielle Blutabnahme fand nach Beendigung der Koronarangiographie, ebenfalls über die Radialisschleuse statt.

Die Proben wurden innerhalb von 30 Minuten ins Labor gesendet. Beim Transport wurde darauf geachtet diesen erschütterungsfrei durchzuführen, da es sonst zu einer Aktivierung der Thrombozyten und somit zu einem verfälschten Testergebnis kommen kann.

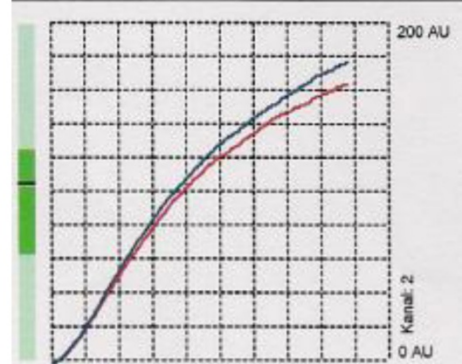
2.3.1. Beispiele Multiplate® Analyse

Normale Plättchenreaktivität

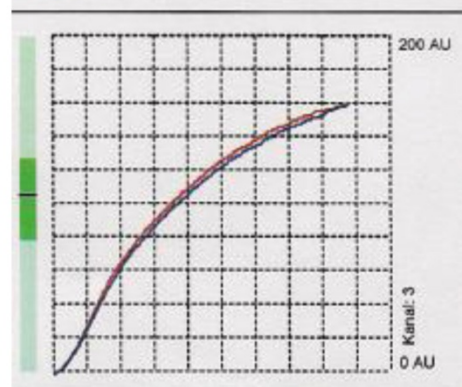
Patienten-ID:
Testname: **TRAPtest** (Hirudin-Blut)
Messung gestartet: Datum, Uhrzeit
Area under the curve (AUC): **124 U**
Aggregation: RUO: 201.4 AU – Velocity: RUO: 31.6 AU/min.



Patienten-ID:
Testname: **ADPtest** (Hirudin-Blut)
Messung gestartet: Datum, Uhrzeit
Area under the curve (AUC): **94 U**
Aggregation: RUO: 171.4 AU – Velocity: RUO: 18.9 AU/min.



Patienten-ID:
Testname: **ASPItest** (Hirudin-Blut)
Messung gestartet: Datum, Uhrzeit
Area under the curve (AUC): **94 U**
Aggregation: RUO: 160.9 AU – Velocity: RUO: 22.9 AU/min.



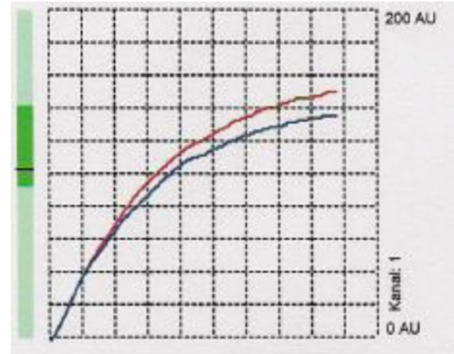
Temperatur des Messblocks: 36.9°C, im Sollbereich- Messdauer: 6 Minuten.

Abbildung 9: Normale Plättchenreaktivität

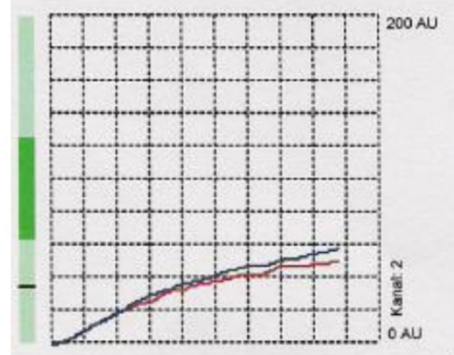
Die normalen ADP und ASPI Kurven zeigen entweder einen Patienten ohne thrombozytenhemmende Medikation oder einen Nonresponder für Aspirin und ADP Rezeptorblocker

Reduzierte Plättchenreaktivität durch therapeutische duale Plättchenhemmung

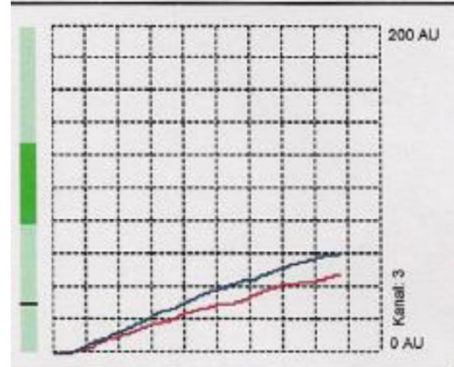
Patienten-ID:
Testname: **TRAPtest** (Hirudin-Blut)
Messung gestartet: Datum, Uhrzeit
Area under the curve (AUC): **92 U**
Aggregation: RUO: 144.0 AU – Velocity: RUO: 24.9 AU/min.



Patienten-ID:
Testname: **ADPtest** (Hirudin-Blut)
Messung gestartet: Datum, Uhrzeit
Area under the curve (AUC): **30 U**
Aggregation: RUO: 55.1 AU – Velocity: RUO: 7.1 AU/min.



Patienten-ID:
Testname: **ASPItest** (Hirudin-Blut)
Messung gestartet: Datum, Uhrzeit
Area under the curve (AUC): **26 U**
Aggregation: RUO: 54.8 AU – Velocity: RUO: 6.0 AU/min.



Temperatur des Messblocks: 36.9°C, im Sollbereich- Messdauer: 6 Minuten.

Abbildung 10: Therapeutische Plättchenreaktivität

Patient unter dualer Antiplättchen Therapie mit therapeutischem Ansprechen (ADP und ASPI reduziert), sowie ansonsten normaler Thrombozytenfunktion (TRAP normal)

2.4. Statistische Auswertung

Alle hier angeführten, erhobenen Daten wurden in einer Exceldatei gesammelt und mit SPSS statistisch ausgewertet.

2.5. Endpunkte

Multiplate® gemessene Thrombozytenaggregabilität induziert mit TRAP, ADP und Arachidonsäure, unmittelbar nach Beendigung der Herzkatheteruntersuchung.

3. Resultate

3.1. Kontrastmittel und Thrombozytenaggregabilität

Das im Rahmen der Studie gewonnene Patientenblut wurde mittels der Multiplate® Analyse getestet und ausgewertet.

Abbildung 11 zeigt den Einfluss der Kontrastmittelapplikation auf die TRAP-, ADP-, und Arachidonsäure-induzierte Thrombozytenaggregabilität. Es werden dabei alle drei Aktivierungswege beeinflusst und die Thrombozytenreaktivität signifikant reduziert. Keinen unterschiedlichen Einfluss zeigen dabei die beiden verwendeten nicht-ionischen Kontrastmittel [Jopamidol (n=51, 58%); Iodixanol (n=37; 42%): TRAP: $p=0.5$, ADP: $p=0.4$, ASPI: $p=0.1$]

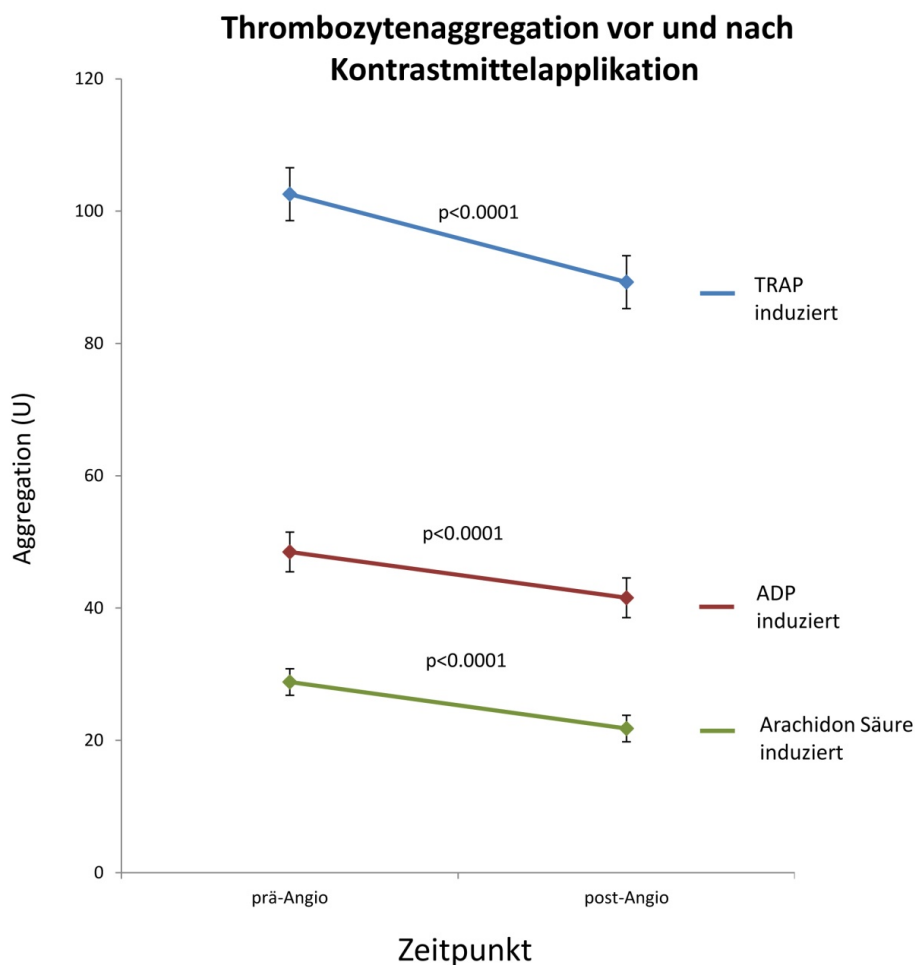


Abbildung 11: Thrombozytenaggregation induziert durch Thrombin receptor activating peptide (TRAP), Adenosin-diphosphat (ADP) und Arachidonsäure vor und nach Kontrastmittel-Applikation (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler)

3.2. Einfluss der Kontrastmittelmenge

Weiterführende Analysen zeigen eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung. Wie aus Abbildung 12 hervorgeht, konnte mittels „Receiver-Operating Characteristic“ (ROC) Kurven Analyse eine Cut-Off Menge von 190 ml mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 60% für ADP induzierte Thrombozytenaggregation nach Koronarangiographie (AUC 0,7; 95% Konfidenzintervall 0,59-0,82; $p=0,003$) ermittelt werden.

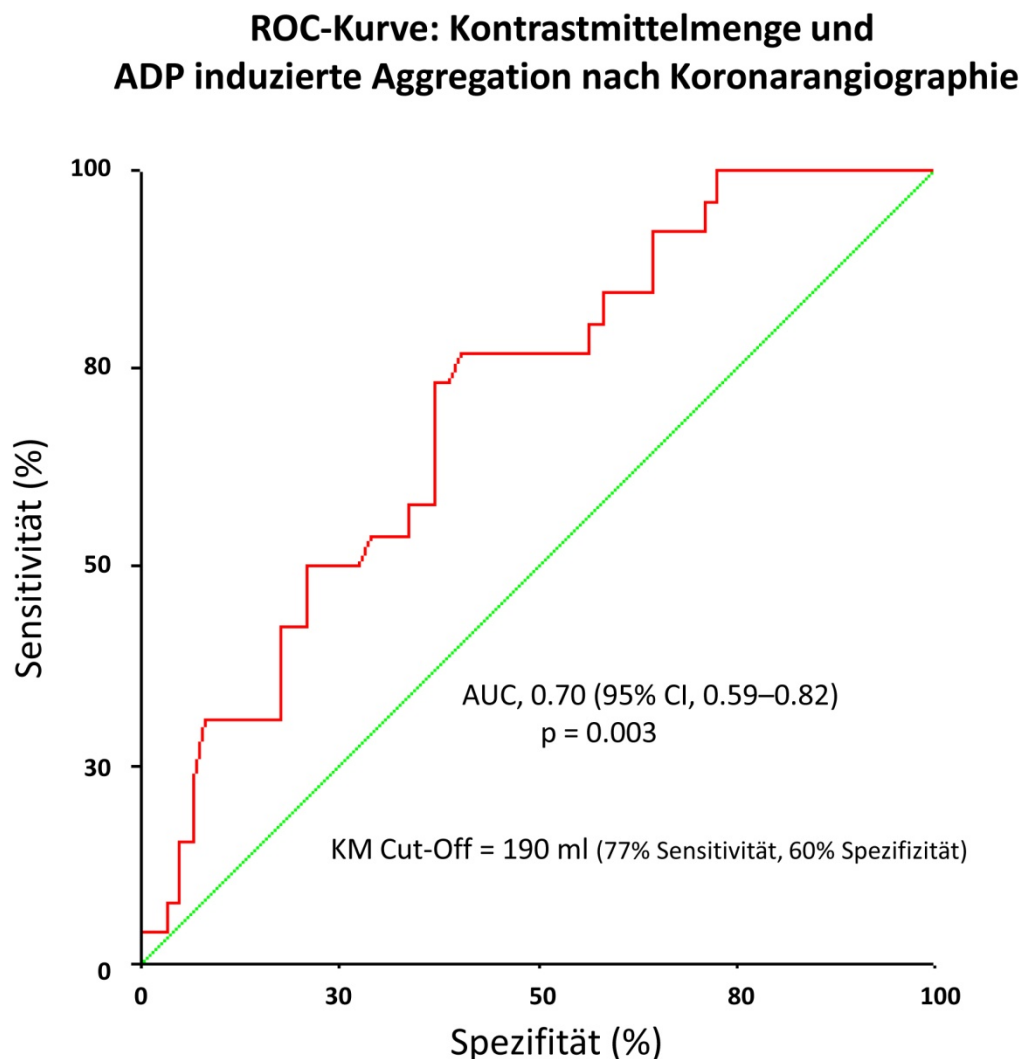


Abbildung 12: „Receiver-Operating Characteristic“ (ROC)-Kurve: Kontrastmittelmenge und Adenosin-Diphosphat (ADP) induzierte Aggregation nach Koronarangiographie (KM = Kontrastmittel)

Durch diese Cut-Off Menge wurden 2 Gruppen definiert: KM Gruppe I <190ml; KM Gruppe II >190 ml)

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der beiden Gruppen, sowie den Einfluss vor und nach KM-Applikation auf TRAP-, ADP-, und ASPI-Werte.

Tabelle 1	Plättchenfunktionswerte vor und nach Koronarangiographie in Abhängigkeit von eingesetzter Kontrastmittelmenge			
	ALLE (n = 88; 100%)	KM Gruppe I <190 ml (n = 45; 51%)	KM Gruppe II >190 ml (n = 43; 49%)	p (KM I vs. KM II)
TRAP				
prä Angiographie	103±24	102±25	103±22	0.8
post Angiographie	89±24	94±23	85±24	0.1
p (prä vs. post)	<0.0001	0.001	<0.0001	
ADP				
prä Angiographie	48±21	50±22	46±19	0.3
post Angiographie	42±21	50±22	33±16	<0.0001
p-Wert (prä vs. post)	<0.0001	0.4	<0.0001	
ASPI				
prä Angiographie	29±18	30±21	27±13	0.7
post Angiographie	22±13	26±14	18±12	<0.0001
p (prä vs. post)	<0.0001	0.01	<0.0001	

Mittelwerte ± Standardabweichung; ADP, Adenosin-diphosphat induzierte Aggregation; ASPI, Arachidonsäure induzierte Aggregation; KM, Kontrastmittel; TRAP, thrombin receptor activating peptide induzierte Aggregation.

Tabelle 1: Plättchenfunktionswerte vor und nach Koronarangiographie in Abhängigkeit von eingesetzter KM-Menge

Im Detail zeigt sich dabei, dass vor allem die ADP-induzierte Thrombozytenaggregabilität durch die KM-Menge beeinflusst wird. Wie in Abb.13 ersichtlich, zeigt die KM Gruppe I (<190ml) keine Beeinflussung der ADP Werte, im Gegensatz zur KM Gruppe II (>190ml), welche eine hochsignifikante Reduktion der Thrombozytenreaktivität zeigt (p<0,0001).

ADP induzierte Thrombozytenaggregation und Kontrastmittelmenge

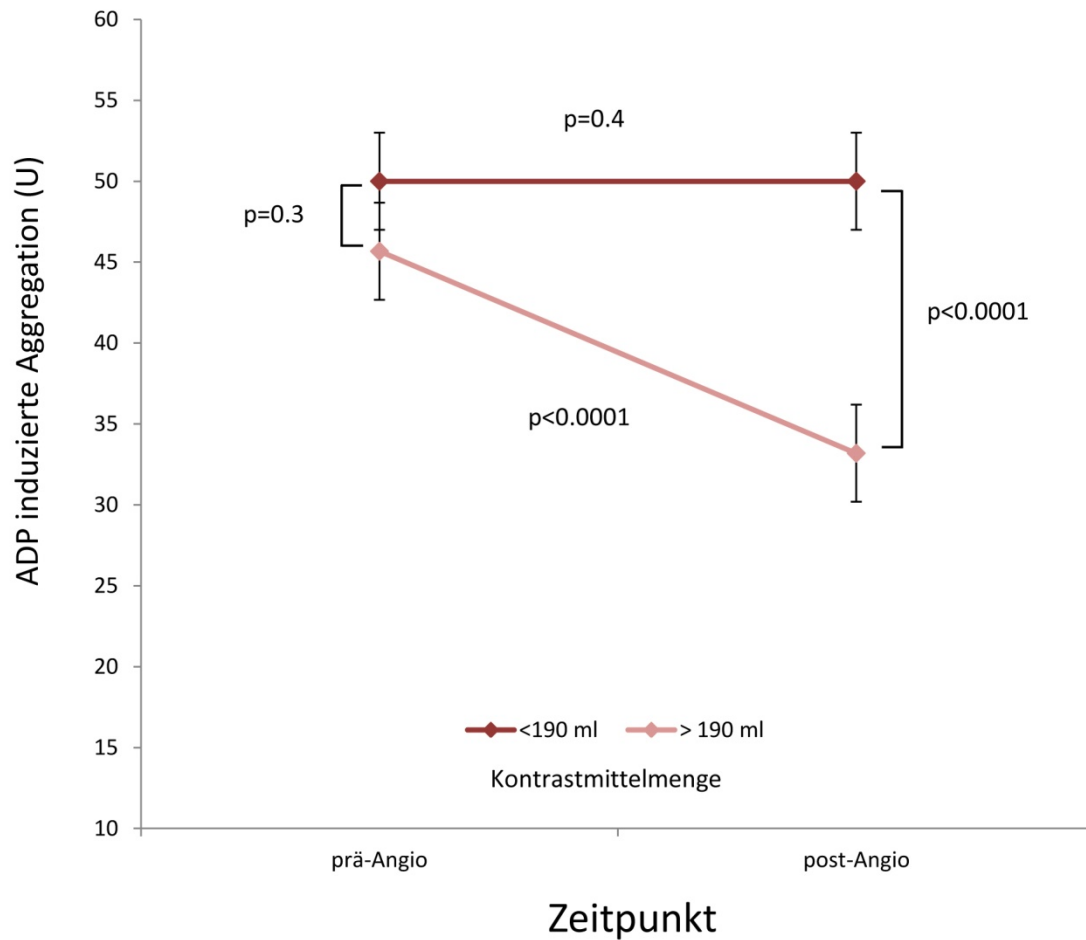


Abbildung 13: Adenosin-Diphosphat (ADP) induzierte Thrombozytenaggregation und Kontrastmittel-Menge (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler)

Hinsichtlich der TRAP- und ASPI-Werte (Abb. 14 & 15) zeigt sich ebenfalls ein hochsignifikanter Einfluss in der KM Gruppe II ($p<0.0001$), jedoch sind diese beiden Aktivierungswege auch in der KM Gruppe I - zwar deutlich geringer - aber ebenso signifikant reduziert (TRAP, $p=0.001$; ASPI, $p=0.01$).

TRAP induzierte Thrombozytenaggregation und Kontrastmittelmenge

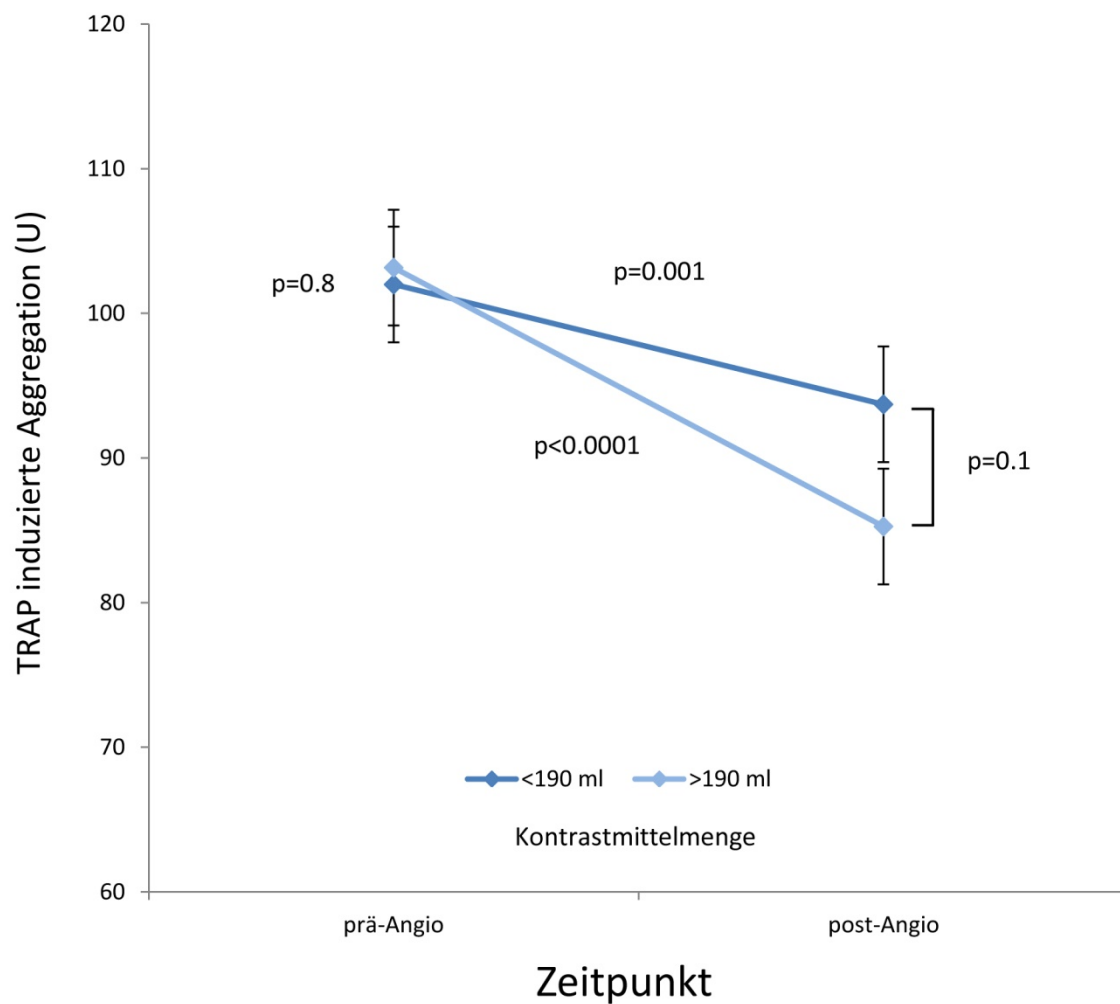


Abbildung 14: Thrombin receptor activating peptide (TRAP) induzierte Thrombozytenaggregation und Kontrastmittelmenge (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler)

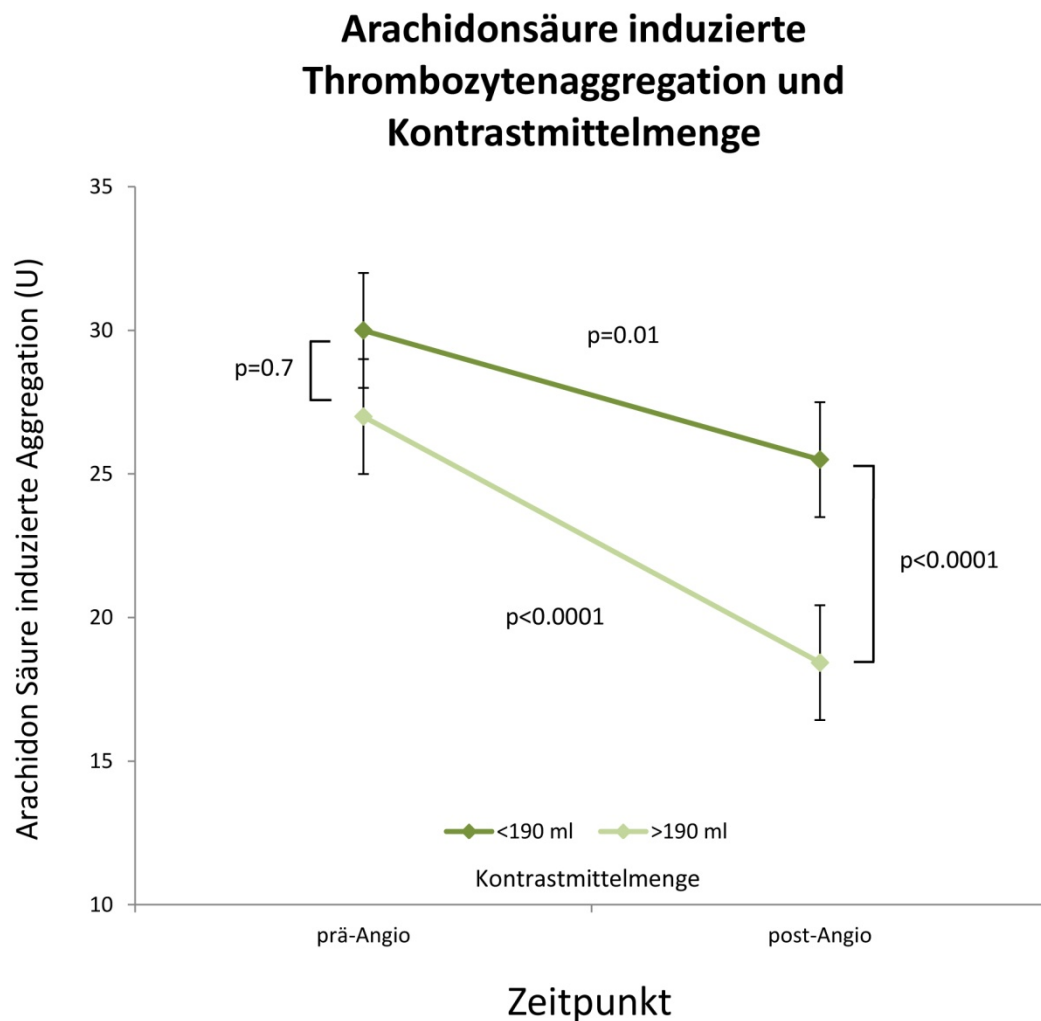


Abbildung 15: Arachidonsäure induzierte Thrombozytenaggregation und Kontrastmittelmenge (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler)

3.3. Einfluss einer dualen Plättchenhemmung

Tabelle 2 zeigt den Einfluss der Kontrastmittelgabe auf die Plättchenfunktionswerte in Abhängigkeit einer medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung.

82 Patienten erhielten den Wirkstoff Clopidogrel, je ein Patient erhielt Prasugrel und Ticagrelor als Thrombozytenaggregationshemmer zusätzlich zu ASS, und 4 Patienten (5%) erhielten keine duale Antiplättchentherapie (DAPT).

Tabelle 2	Plättchenfunktionswerte vor und nach Koronarangiographie in Abhängigkeit der medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung			
	ALLE (n = 88; 100%)	DAPT (n = 84; 95%)	Keine DAPT (n = 4; 5%)	p (DAPT vs. keine DAPT)
TRAP				
prä Angiographie	103±24	103±23	97±41	0.8
post Angiographie	89±24	89±24	102±7	0.2
p (prä vs. post)	<0.0001	<0.0001	0.3	
ADP				
prä Angiographie	48±21	47±20	72±27	0.05
post Angiographie	42±21	40±21	68±12	0.03
p-Wert (prä vs. post)	<0.0001	<0.0001	0.1	
ASPI				
prä Angiographie	29±18	27±16	69±18	0.002
post Angiographie	22±13	20±10	64±20	0.004
p (prä vs. post)	<0.0001	<0.0001	0.1	

Mittelwerte ± Standardabweichung; ADP, Adenosin-diphosphat induzierte Aggregation; ASPI, Arachidonsäure induzierte Aggregation; DAPT, duale Antiplättchen Therapie; TRAP, Thrombin receptor activating peptide induzierte Aggregation.

Tabelle 2: Plättchenfunktionswerte vor und nach Koronarangiographie in Abhängigkeit der medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung

Wie in Abb. 16 & 17 illustriert, zeigen die Patienten ohne DAPT naturgemäß signifikant höhere ADP- und ASPI-Werte, jedoch auch einen geringeren Kontrastmittel Effekt auf die ADP- und ASPI-Werte (p=0.1), verglichen mit Patienten unter DAPT (p<0.0001).

DAPT und ADP induzierte Thrombozytenaggregation vor und nach Kontrastmittelapplikation

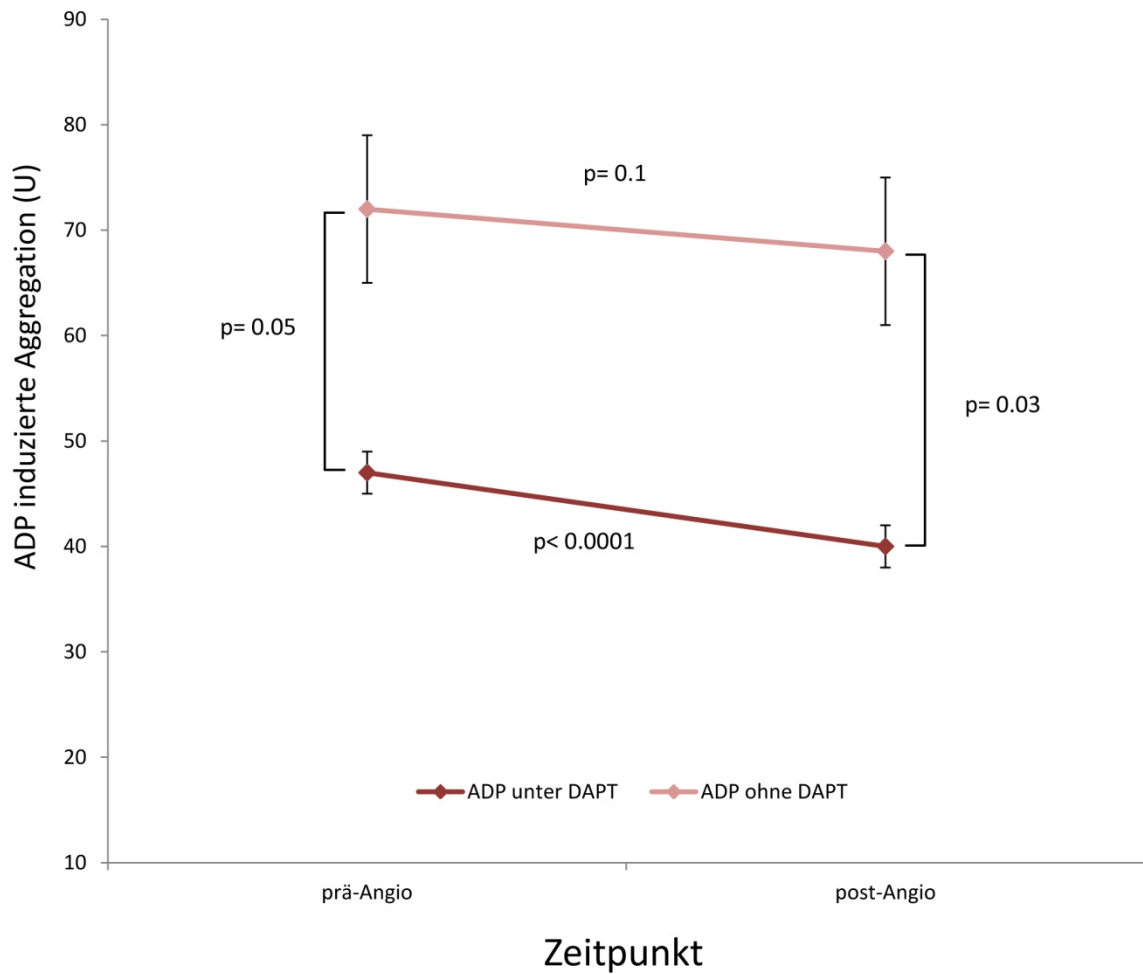


Abbildung 16: Duale Antiplättchentherapie (DAPT) und Adenosin-Diphosphat (ADP) induzierte Thrombozytenaggregation vor und nach Kontrastmittel-Applikation (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler)

DAPT und Arachidonsäure induzierte Thrombozytenaggregation vor und nach Kontrastmittelapplikation

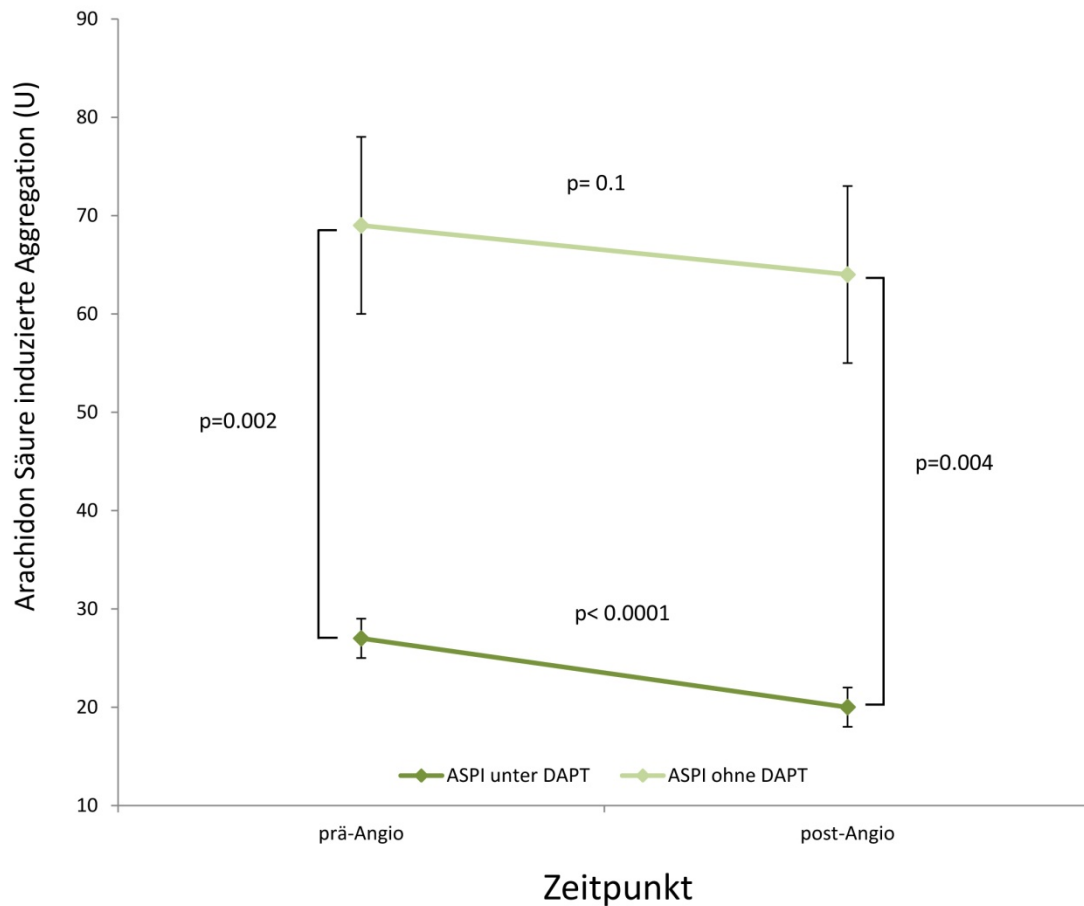


Abbildung 17: Duale Antiplättchentherapie (DAPT) und Arachidonsäure induzierte Thrombozytenaggregation vor und nach Kontrastmittel-Applikation (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler)

Keinen Einfluss zeigt DAPT auf TRAP-Werte vor Angiographie (Abb. 18; $p=0.8$), jedoch einen hochsignifikanten Effekt hinsichtlich der KM-induzierten Reduktion der TRAP-Werte nach KM Applikation ($p < 0.0001$). Patienten ohne DAPT zeigen keinen Einfluss auf TRAP-Werte durch KM-Applikation.

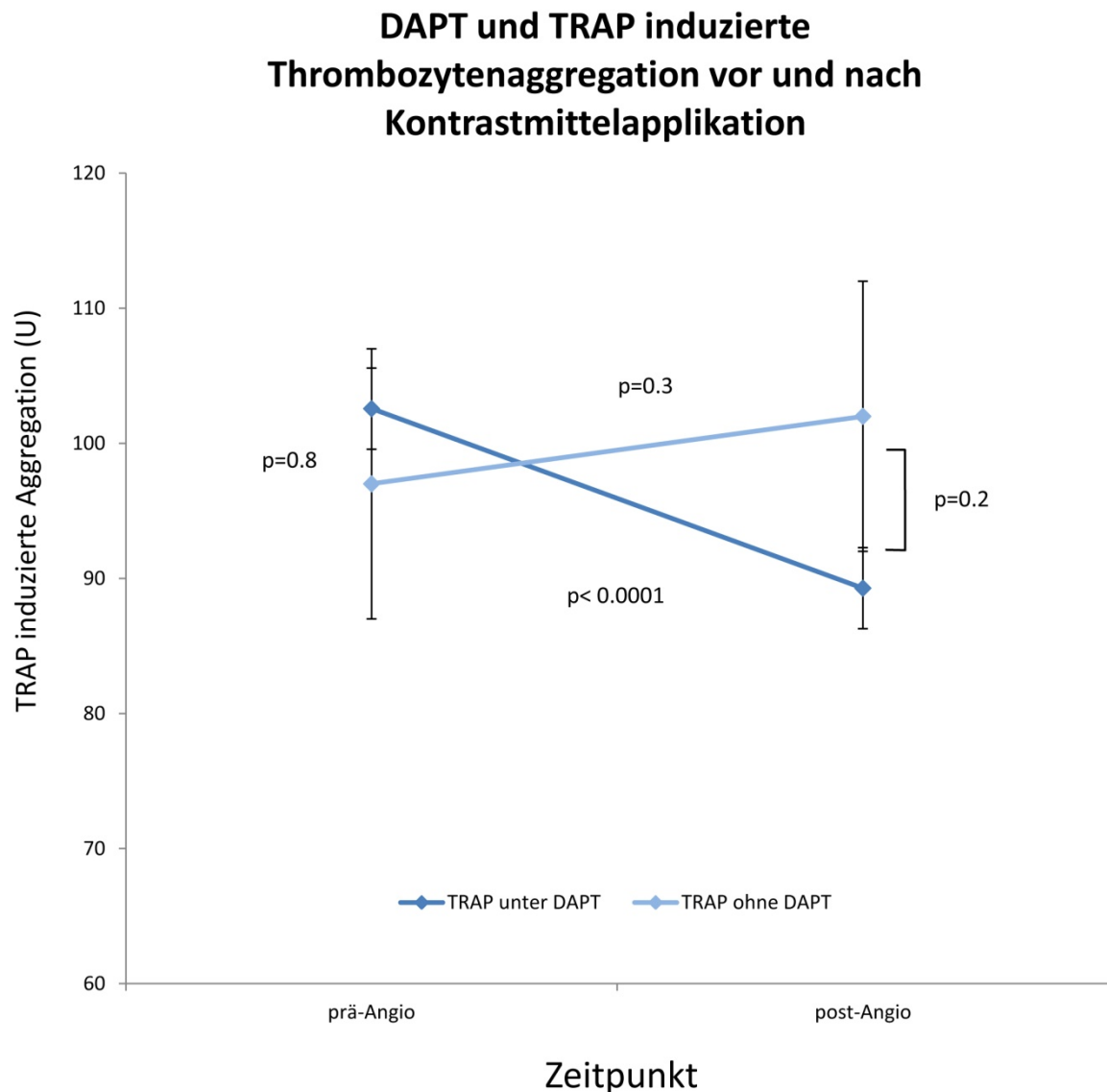


Abbildung 18: Duale Antiplättchentherapie (DAPT) und Thrombin receptor activating peptide (TRAP) induzierte Thrombozytenaggregation vor und nach Kontrastmittel-Applikation (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler)

3.4. Auswertung demographischer Daten

In die Studie wurden insgesamt 88 Patienten eingeschlossen, welche durch den KM Cut-Off für ADP induzierte Thrombozytenreaktivität in zwei Gruppen eingeteilt wurden (Tabelle 3).

Tabelle 3	Demographische Daten der Studienpatienten			
	Alle (n = 88)	KM Gruppe I <190 ml (n = 45; 51%)	KM Gruppe II >190 ml (n = 43; 49%)	P
Alter (Jahre)	66±11	66±12	67±10	0.5
Frauen	35 (40%)	24 (53%)	11 (26%)	0.008
Body mass index (kg/m ²)	28±6	28±6	29±5	0.3
Diabetes	31 (35%)	12 (27%)	19 (44%)	0.09
Insulin	8 (9%)	2 (4%)	6 (14%)	0.1
Orale Medikation	23 (26%)	10 (22%)	13 (30%)	0.4
Raucher (aktuell)	31 (35%)	19 (42%)	12 (30%)	0.2
Hypertonie	72 (82%)	35 (78%)	37 (86%)	0.3
Hyperlipidämie	75 (85%)	35 (78%)	40 (93%)	0.04
Familienanamnese für KHK	28 (32%)	15 (33%)	13 (30%)	0.8
St. p. Infarkt	25 (28%)	15 (33%)	10 (23%)	0.3
St. p. PCI	21 (24%)	14 (31%)	7 (16%)	0.1
St.p. CABG	5 (6%)	2 (4%)	3 (7%)	0.6
cAVK	8 (9%)	6 (13%)	2 (5%)	0.2
pAVK	11 (13%)	6 (13%)	5 (12%)	0.8
Klinische Präsentation				0.1
STEMI	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	
NSTEMI	34 (39%)	13 (29%)	21 (49%)	
Stabile KHK	53 (60%)	32 (71%)	21 (49%)	
Thrombozytenzahl × 10³/μl	231±63	231±67	231±61	1.0
ADP Rezeptorblocker Typ				
keiner	4 (5%)	4 (9%)	0 (0%)	0.05
Clopidogrel	82 (93%)	40 (89%)	42 (98%)	0.1
Prasugrel/Ticagrelor	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1.0
Medikation				
Statin	69 (79%)	34 (77%)	35 (81%)	0.6
Protonenpumpen-Inhibitor	56 (64%)	24 (55%)	32 (74%)	0.05
Kalziumkanal-Antagonisten	12 (14%)	6 (14%)	6 (14%)	1.0
Betablocker	64 (74%)	29 (66%)	35 (81%)	0.1
Linksventrikuläre Auswurffraktion < 40%	16 (18%)	8 (18%)	8 (19%)	0.2

Fortsetzung Tab. 3	Demographische Daten der Studienpatienten			
	Alle (n = 88)	KM Gruppe I <190 ml (n = 45; 51%)	KM Gruppe II >190 ml (n = 43; 49%)	P
Serum Kreatinin > 2 mg%	4 (5%)	2 (4%)	2 (5%)	1.0
Koronarangiographie				
Diagnostik	44 (50%)	41 (91%)	3 (7%)	<0.0001
Intervention	44 (50%)	4 (9%)	40 (93%)	<0.0001

ACE - Hemmer, Angiotensin-Converting Enzym Hemmer; ADP, Adenosin-diphosphat; AT II, Angiotensin II Rezeptorblocker; CABG, coronary artery bypass grafting; cAVK, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; KHK, koronare Herzkrankheit; NSTEMI, Nicht ST–Strecken Hebungsinfarkt; PCI, perkutane Koronarintervention; STEMI, ST–Strecken Hebungsinfarkt

Tabelle 3: Demographische Daten der Studienteilnehmer

KM - Gruppe I umfasst 45 Patienten (51%) und diese erhielten <190 ml KM während der Angiographie. KM - Gruppe II erhielt >190ml KM und enthält 43 Patienten (49%).

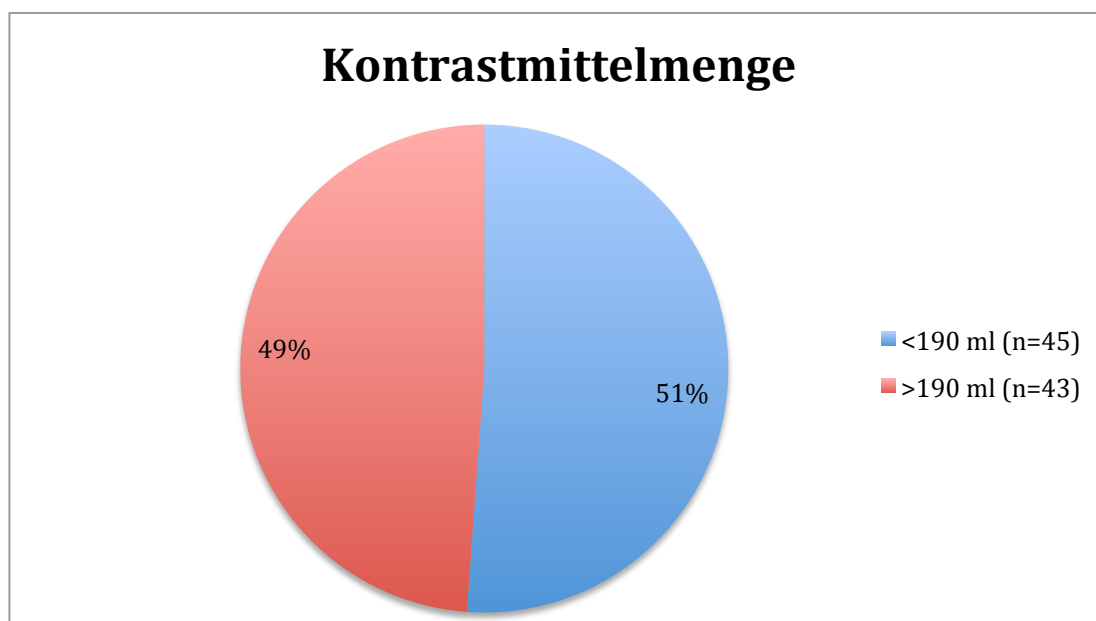


Abbildung 19: Diagramm Kontrastmittelmenge

Das durchschnittliche Patientenalter beträgt 66 ± 11 Jahre, im Bereich zwischen 42 und 82 Jahren.

Die geschlechtsspezifische Verteilung des Kollektivs (n=88) liegt bei 35 (40%) weiblichen und 53 (60%) männlichen Patienten.

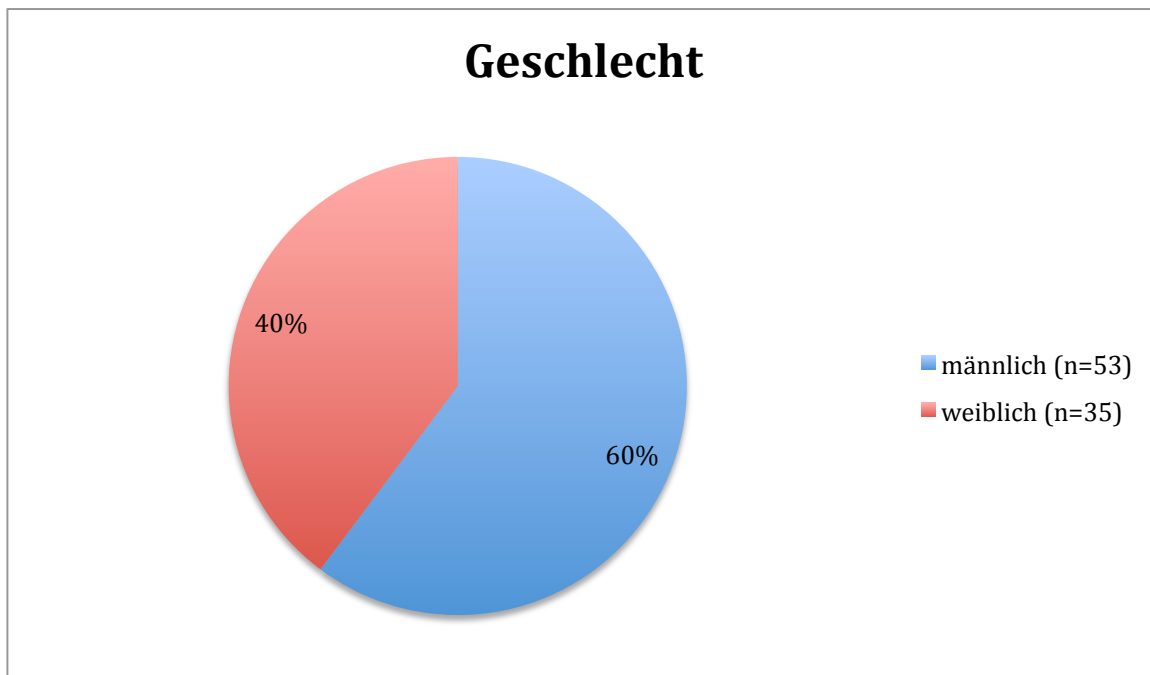


Abbildung 20: Diagramm Geschlechtsverteilung

Der mittlere BMI der eingeschlossenen Patienten liegt bei $28 \pm 6 \text{ kg/m}^2$.

Als statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden KM Gruppen (I = <190ml, II >190ml) konnten Hyperlipidämie ($p=0,04$) und Medikation mit Protonenpumpenhemmer ($p=0,05$) nachgewiesen werden. Auch bei Patienten, die keinen ADP-Rezeptorblocker erhalten haben, kamen wir zu einem signifikant unterschiedlichen Wert in beiden Gruppen ($p=0,05$). Statistisch hochsignifikant ($p=0,008$) ist der Unterschied für den Faktor weibliches Geschlecht. 24/35 Frauen befinden sich in der KM Gruppe I, 11/35 in der KM Gruppe II.

Bei Hyperlipidämie als Risikofaktor ($p=0,04$) finden wir 35/88 Patienten in KM Gruppe I und 40/88 Patienten in KM Gruppe II. Es befindet sich kein Patient in der KM Gruppe II, der keinen ADP-Rezeptorblocker erhalten hat. In der KM Gruppe I hingegen liegt die absolute Zahl bei 4.

24 Patienten mit PPI haben weniger als 190 ml KM erhalten und 32 Patienten erhielten > als 190 ml KM während der Angiographie.

Hochsignifikante Werte ($p=<0,0001$) für beide Gruppen finden sich bei der Differenzierung Diagnostik versus Intervention.

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es den Effekt von nicht-ionischem, jodhaltigem Kontrastmittel auf die Thrombozytenaggregation, gemessen mittels Multiplate® Analyse, im Rahmen koronarer Angiographie und Intervention zu untersuchen.

Der potentielle Einfluss von Röntgenkontrastmitteln auf die Hämostase ist schon seit längerem bekannt, unserem Kenntnisstand nach liegen jedoch keine rezenten Studien mit aktueller Methodologie zu dieser Thematik vor.

Wir konnten erstmals den signifikanten akuten Einfluss von Kontrastmittel auf die Thrombozytenaggregabilität nachweisen.

Es werden sowohl die TRAP-, wie auch ADP- und Arachidonsäure-induzierte Thrombozytenaggregabilität reduziert.

Hinsichtlich der Beeinflussung der ADP induzierten Thrombozytenaggregabilität konnte eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung bezüglich der applizierten Kontrastmittelmenge gefunden werden. Mittels ROC Analyse wurde ein Cut-Off Wert von 190 ml ermittelt, durch welchen eine signifikante Beeinflussung der Thrombozytenaggregabilität zu erwarten ist.

Für die TRAP- und Arachidonsäure-induzierte Thrombozytenaggregabilität ist diese Beziehung ebenso zu beobachten, jedoch zeigen diesbezüglich auch geringere KM Mengen bereits einen signifikanten, wenn auch geringeren Effekt.

Hinsichtlich Interaktion mit einer bestehenden dualen Plättchenhemmung deuten unsere Daten daraufhin, dass der KM Einfluss verstärkt zu werden scheint. Patienten ohne Plättchenhemmung zeigen nur einen Trend bezüglich Reduktion der Aggregabilität. Da es sich hierbei aber nur um 4 Patienten handelt, und alle weniger als 190 ml KM erhalten haben, muss dieses Ergebnis zurückhaltend betrachtet werden.

Teilt man das untersuchte Kollektiv anhand der KM Menge in 2 Gruppen auf, zeigen sich für die KM Gruppe II (>190 ml appliziertes KM) bei allen Testverfahren hochsignifikante Effekte auf die Plättchenreaktivität, bei den demographischen Daten signifikante Unterschiede für das weibliche Geschlecht, Hyperlipidämie, keine Therapie mit ADP-Rezeptorblocker und Co-Medikation der Patienten mit PPI.

Geschlechtsspezifisch fällt auf, dass hochsignifikant weniger Frauen in der KM Gruppe II (>190 ml) waren ($p=0,008$). Frauen machen in KM Gruppe I 53% ($n=24$) der Patienten und nur 26% ($n=11$) der Patienten in KM Gruppe II aus. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass der Grad der koronaren Erkrankungen im weiblichen Kollektiv geringer ausgeprägt war, als unter den männlichen Patienten.

Beim Risikofaktor Hyperlipidämie dürfte die verabreichte KM-Menge zusätzlichen Einfluss auf die Plättchenfunktion nehmen. Unsere Studie hat gezeigt, dass Unterschiede zwischen den KM Gruppen vorliegen (78% vs. 93%, $p=0,04$). In der Literatur findet sich bislang kein vergleichbares Ergebnis. Eine manifeste Hyperlipidämie wird häufig mit Statinen therapiert. Daraus ergeben sich folgende, mögliche Konsequenzen für Koronarangiographiepationen. Hyperlipidämie ist einer der entscheidenden Risikofaktoren für die Ausbildung atherosklerotischer Gefäßveränderungen respektive einer KHK. Daher weisen Patienten, nach langjähriger Hyperlipidämie, meist ausgedehnte atherosklerotische Veränderungen beziehungsweise Stenosen an den Koronargefäßen auf. Dieser Umstand bedingt aufwendigere diagnostische Angiographien, respektive Interventionen, was wiederum mit einem erhöhten KM-Bedarf während der Diagnostik / Intervention einhergeht. Weiters ist eine medikamentöse Interaktion zwischen Statinen und Clopidogrel bereits häufig in der Literatur beschrieben [33,34]. Die Reduktion der Plättchenreaktivität durch Clopidogrel wird durch Statine vermindert, was wiederum zur Progredienz der KHK beziehungsweise zu einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse beitragen kann.

Die Analyse der Risikofaktoren zeigt außerdem, dass der mittlere BMI in der KM Gruppe I bei 28kg/m^2 und in der Gruppe II bei 29kg/m^2 liegt. Übergewichtige, respektive adipöse Patienten, profitieren nicht im gleichen Ausmaß von einer Clopidogreltherapie [35] wie ein normalgewichtiges Kollektiv. Die überwiegend nutritive Genese des Übergewichtes beziehungsweise der Adipositas könnte eine Erklärung dafür sein, dass Hyperlipidämie in der KM Gruppe II signifikant häufiger vorkommt. Die Trias aus Hyperlipidämie, Atherosklerose und potentiell geringergradigem Ansprechen auf Clopidogrel durch Übergewicht, mag eine fortgeschrittenere KHK als Ursache des erhöhten KM-Verbrauches bedingen.

Unter den untersuchten demographischen Daten wurden keine weiteren Risikofaktoren gefunden, die zwischen beiden KM Gruppen signifikante Unterschiede aufwiesen.

Hinsichtlich der medikamentösen Begleittherapie fand sich lediglich für die Protonenpumpeninhibitoren (PPI) eine signifikante Differenz zwischen den beiden KM-Gruppen. PPI sind häufig CYP2C19 Substrate, haben also den selben Metabolisierungsweg wie ADP-Rezeptorblocker und können die Wirkung dieser, vor allem von Clopidogrel, herabsetzen. In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Differenz ($p=0,05$) der mit PPI therapierten Patienten zwischen KM Gruppe I und II (55% vs. 74 %). In dieser Studie wurde nicht zwischen den einzelnen, am Markt befindlichen Präparaten unterschieden, aber in der Literatur findet man zu den verschiedenen Substanzen unterschiedliche Ergebnisse. So zeigte sich einerseits keine signifikante Korrelation von Pantoprazol und Esomeprazol mit einer hohen residualen Plättchenreaktion [36], andererseits fanden sich für Omeprazol Effekte, die die antiaggregatorische Wirkung von Clopidogrel behindern [37]. Diese Literatur bezieht sich jedoch auf die gleichzeitige Gabe von PPIs und Clopidogrel. Bezüglich Interaktionen mit KM, die bei der Koronarangiographie gegeben werden, konnten keine Studien gefunden werden.

Die hochsignifikanten Unterschiede zwischen diagnostischer und interventioneller Angiographie sind leicht erklärbar. Im Rahmen einer diagnostischen Koronarangiographie werden die Koronargefäße mittels KM dargestellt. Durch die Applikation des KM können der Verlauf der Koronargefäße, Stenosen derselben respektive Gefäßverschlüsse sichtbar gemacht werden. Dafür wird in der Regel eine geringere Menge KM benötigt, als bei einer Intervention. Natürlich befinden sich daher deutlich mehr Patienten in KM Gruppe II. Bei einer interventionellen Koronarangiographie benötigt man üblicherweise mehr KM als bei rein diagnostischem Vorgehen. Bei der Intervention wird nämlich nicht nur das Gefäßsystem mit seinen Pathologien dargestellt, in weiterer Folge ist auch das Ergebnis der Behandlung beziehungsweise die Platzierung des/der Stents, sowie die Durchgängigkeit der therapierten Gefäße zu überprüfen. Daher sind der Großteil der intervenierten Patienten in KM Gruppe II.

Bezüglich Co-Morbiditäten konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Plättchenreaktivität und KM-Verbrauch festgestellt werden. In der Literatur hat sich, nach unserem Kenntnisstand, keine andere Studie bislang damit beschäftigt.

5. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass die Applikation nicht-ionischer Kontrastmittel einen signifikanten Einfluss auf die Thrombozytenaggregabilität im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung hat. Mit zunehmendem KM-Verbrauch (>190 ml) verringert sich die Thrombozytenaggregabilität und verstärkt somit die Wirkung einer bestehenden DAPT. Die Bestimmung der Thrombozytenreaktivität sollte daher nicht unmittelbar nach einer KM Exposition erfolgen.

Weitere Studien zur Klärung der zeitlichen Reversibilität dieser akuten Interaktion erscheinen gerechtfertigt.

6. Zusammenfassung

6.1. Deutsch

Einleitung:

Kontrastmittel (KM) werden in der Kardiologie im Rahmen von Koronarangiographien routinemäßig eingesetzt. Aufgrund Ihres günstigen Nebenwirkungsprofils werden heutzutage in der klinischen Routine vorwiegend nicht-ionische, jodhaltige Kontrastmittel appliziert. Die Auswirkungen der Kontrastmittelapplikation auf die Thrombozytenaggregabilität sind bislang nicht mit modernen Plättchenfunktionstests untersucht worden. Ziel der vorliegenden Studie war daher die Untersuchung des Einflusses moderner, nicht-ionischer KM auf die Plättchenreaktivität, gemessen mit einem neuen Plättchenfunktionstest (Multiplate® Analyzer), in einem kardiologischen Patientenkollektiv im Rahmen der Koronarangiographie und Intervention.

Methodik:

Im Rahmen dieser prospektiven, monozentrischen Kohortenstudie wurde bei 88 kardiologischen Patienten mit diagnostischer Koronarangiographie oder Intervention die Auswirkung von nicht-ionischem KM (Jopamidol bzw. Iodixanol) auf die Thrombozytenaggregabilität, mit oder ohne duale Antiplättchentherapie (DAPT), evaluiert. Die Thrombozytenaggregation wurde mittels Multiplate® Analyse nach Zugabe von Adenosin-diphosphat (ADP), Arachidonsäure (ASPI) und „Thrombin receptor activating peptide“ (TRAP), vor und nach Angiographie gemessen.

Ergebnisse:

KM-Applikation während der Koronarangiographie führt zu einer hochsignifikanten Reduktion der TRAP-, ADP- und Arachidonsäure-induzierten Thrombozytenaggregabilität ($p < 0.0001$). Mittels ROC-Analyse konnte eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung, mit einem Cut-Off von 190 ml KM, ermittelt werden. Dieser Einfluss zeigt sich insbesondere bei ADP induzierter Thrombozytenaggregation ($p < 0.0001$), sowie unter DAPT ($p < 0.0001$). Vier Patienten ohne DAPT zeigten keine signifikanten KM Effekt ($p = 0.1$). Aufgrund der geringen Patientenzahl ist dieses Ergebnis jedoch nur bedingt aussagekräftig.

Schlussfolgerung:

Die Applikation nicht-ionischer KM, vor allem unter DAPT, führt zu einer Verstärkung der Thrombozytenaggregationshemmung. Die Bestimmung der Thrombozytenreaktivität sollte daher nicht nach einer KM Exposition erfolgen. Zur Bestimmung der zeitlichen Reversibilität dieses Effektes wären weitere Untersuchungen gerechtfertigt.

6.2. English**Introduction:**

Contrast media (CM) are regularly used during cardiac catheterization. Non-ionic, iodine based contrast agents are preferred due to less adverse reactions compared to ionic contrast agents. The effect of CM application during cardiac catheterization on platelet reactivity has not been investigated in recent studies with modern platelet function tests. Aim of the present study was to investigate the influence of modern non-ionic CM on platelet reactivity, measured by Multiplate® Analyzer, in patients undergoing cardiac catheterization with or without coronary intervention.

Methods:

Prospective, monocentric cohort study analyzing the effect of non-ionic CM (either Iopamidole or Iodixanole) on platelet reactivity in 88 consecutive patients with or without dual antiplatelet therapy (DAPT) undergoing cardiac catheterization. Multiplate® analyzer was used to measure platelet activity after addition of adenosine-diphosphate (ADP), thrombin receptor activating peptide (TRAP) and arachidonic acid (ASPI) pre- and post-angiography.

Results:

CM application resulted in a highly significant reduction of platelet reactivity induced by ADP, TRAP or ASPI ($p < 0.0001$). ROC analysis revealed a cut-off value of 190 ml CM for a significant interaction with ADP induced platelet reactivity ($p < 0.0001$). Patients without DAPT showed no significant effect of CM application ($p = 0.1$), compared with patients on DAPT ($p < 0.0001$). However, as only four patients were without DAPT, the strength of this finding is limited.

Conclusion:

Non-ionic CM application during coronary catheterization significantly reduces platelet reactivity. This effect is predominantly present in combination with DAPT. This suggests that platelet function testing should not be performed immediately after CM exposure. Further studies for the determination of time course of this interaction until its reversibility are warranted.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Multiplate® Werte vor und nach Koronarangiographie in Abhängigkeit von eingesetzter KM-Menge.....	29
Tabelle 2: Multiplate® Werte vor und nach Koronarangiographie in Abhängigkeit der medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung.....	33
Tabelle 3: Demographische Daten der Studienteilnehmer	38

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Thrombozytenaktivierung	10
Abbildung 2: ADP-Rezeptor	11
Abbildung 3: Metabolismus Acetylsalicylsäure	13
Abbildung 4: Strukturformel Clopidogrel.....	13
Abbildung 5: Aktivierung von Clopidogrel	14
Abbildung 6: Strukturformel Prasugrel	15
Abbildung 7: Strukturformel Ticagrelor	16
Abbildung 8: Multiplate® Test	23
Abbildung 9: Normale Plättchenreaktivität.....	24
Abbildung 10: Therapeutische Plättchenreaktivität	25
Abbildung 11: Thrombozytenaggregation induziert durch Thrombin receptor activating peptide (TRAP), Adenosin-diphosphat (ADP) und Arachidonsäure vor und nach Kontrastmittel-Applikation (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler).....	27
Abbildung 12: „Receiver-Operating Characteristic“ (ROC)-Kurve: Kontrastmittelmenge und Adenosin-Diphosphat (ADP) induzierte Aggregation nach Koronarangiographie (KM = Kontrastmittel)	28
Abbildung 13: Adenosin-Diphosphat (ADP) induzierte Thrombozytenaggregation und Kontrastmittel-Menge (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler)	30
Abbildung 14: Thrombin receptor activating peptide (TRAP) induzierte Thrombozytenaggregation und Kontrastmittelmenge (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler)	31
Abbildung 15: Arachidonsäure induzierte Thrombozytenaggregation und Kontrastmittelmenge (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler).....	32

Abbildung 16: Duale Antiplättchentherapie (DAPT) und Adenosin-Diphosphat (ADP) induzierte Thrombozytenaggregation vor und nach Kontrastmittel-Applikation (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler).....	34
Abbildung 17: Duale Antiplättchentherapie (DAPT) und Arachidonsäure induzierte Thrombozytenaggregation vor und nach Kontrastmittel-Applikation (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler).....	35
Abbildung 18: Duale Antiplättchentherapie (DAPT) und Thrombin receptor activating peptide (TRAP) induzierte Thrombozytenaggregation vor und nach Kontrastmittel-Applikation (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler).....	36
Abbildung 19: Diagramm Kontrastmittelmenge	38
Abbildung 20: Diagramm Geschlechtsverteilung.....	39

Quellenverzeichnis zu den Abbildungen

1. Thrombozytenaktivierung

https://www.bio.logis.de/sites/default/files/broschueren/bio_Bro_DX_Clopidogrel.pdf

2. ADP-Rezeptor

https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/57874/diss_single.pdf?sequence=1

3. Metabolismus ASS

https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/57874/diss_single.pdf?sequence=1

4. Strukturformel Clopidogrel

<https://en.wikipedia.org/wiki/Clopidogrel>

5. Aktivierung von Clopidogrel

https://www.bio.logis.de/sites/default/files/broschueren/bio_Bro_DX_Clopidogrel.pdf

6. Strukturformel Prasugrel

<http://www.wirkstoffprofile.de/online/wsp.php?name=Prasugrel>

7. Strukturformel Ticagrelor

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=36658>

8. Multiplate Tests

<http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/klm/multiplate.html>

9. Literaturverzeichnis

- [1]Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke (2013): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage, Urban & Fischer, S. 425
- [2]Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. (2000) Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. JAMA 283(24):3223-9.
- [3]Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke (2013): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage, Urban & Fischer, S. 422ff
- [4]2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2014;35:2541–2619
- [5]Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke (2013): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage, Urban & Fischer, S. 507f
- [6]U. Kneser et al. (Hrsg.), Grundkurs Mikrochirurgie, DOI 10.1007/978-3-662-48037-3_2, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, S.16ff
- [7]Jagroop IA, Burnstock G, Mikhailidis DP. (2003) Both the ADP receptors P2Y1 and P2Y12, play a role in controlling shape change in human platelets. Platelets 14(1):15-20.
- [8]Jin J, Daniel J, Kunapuli S. (1998) Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. J Biol Chem 273: 2030-2034
- [9]Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. (2001) Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. N Engl J Med 345(7):494-502.
- [10]Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation.

N Engl J Med 352(12):1179-89.

[11]Bhatt DL, Topol EJ. (2004) Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. Am Heart J 148(2):263-8.

[12]Simmons DL, Botting RM, Hla T. (2004) Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol Rev 56(3):387-437.

[13]Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke (2013): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage, Urban & Fischer, S. 511

[14]Floyd CN, Passacquale G, Ferro A. (2012) Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of platelet adenosine diphosphate receptor antagonists and their clinical implications. Clin Pharmacokinet 51(7):429-42.

[15]Mega J.L., Close SL, Wiviott SD, et al. (2009) Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 360, 354-62

[16]Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. (2010) Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. J Am Coll Cardiol 56(12):919-33.

[17]Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke (2013): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage, Urban & Fischer, S. 11f

[18]Gurbel PA, Bliden KP, Butler K (2009) 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 120(25):2577-85.

[19]Update orale Plättchenhemmer. Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Springer Verlag 2012; 6:195-209

[20]Contrast Media, Safety Issues and ESUR Guidelines, 2nd Revised Edition, H.S. Thomsen, J.A.W. Webb, 2009, S. 3ff

[21]Contrast Media, Safety Issues and ESUR Guidelines, 2nd Revised Edition, H.S. Thomsen, J.A.W. Webb, 2009, S. 4

[22]Das Herkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken, 1. Auflage 2005, Harald Lapp, Ingo Krakau, Tieme Verlag, Seite 20

[23]Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S (2005) Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role contrast medium-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant 20(Suppl 1):i6–i11

[24]Contrast Media, Safety Issues and ESUR Guidelines, 2nd Revised Edition, H.S. Thomsen, J.A.W. Webb, 2009, S. 81ff

[25]Hehrmann R, Klein D, Mayer D et al (1996) Hyperthyreoserisiko bei Kontrastmitteluntersuchungen. Aktuelle Radiol 6(5):243–8

[26]Contrast Media, Safety Issues and ESUR Guidelines, 2nd Revised Edition, H.S. Thomsen, J.A.W. Webb, 2009, S. 212ff

[27]Contrast Media, Safety Issues and ESUR Guidelines, 2nd Revised Edition, H.S. Thomsen, J.A.W. Webb, 2009, S. 107

[28]Contrast media, Safety Issues and ESUR Guidelines, 2nd Revised Edition, H.S. Thomsen, J.A.W. Webb 2009, S. 134

[29]Dalby MC, Davidson SJ, Burman JF, et al. (2002) Systemic platelet effects of contrast media: implications for cardiologic research and clinical practice. Am Heart J 143(1):E1.

[30]Dalby MC, Dewar A, Davidson SJ, et al. (1999) Evaluation of angiographic contrast media and platelet function with impedance aggregometry and the PFA-100 'platelet function analyser'. *Platelets* (5):293-7.

[31]<https://www.roche.de/res/content/7814/multplate-analyzerbroschuere.pdf?sid=689aaf1c9b5bc52c889390d3300f4eb6>

[32]Christ G, Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, Grohs K, Podczeck-Schweighofer A. (2014) Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open* 4 (10):e005781

[33]Wenaweser P, Eshtehardi P, Abrecht L, et al. (2010) A randomised determination of the Effect of Fluvastatin and Atorvastatin on top of dual antiplatelet treatment on platelet aggregation after implantation of coronary drug-eluting stents. The EFA-Trial. *Thromb Haemost* 104(3):554-62

[34]Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. (2003) Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 107(1):32-7.

[35]Samant S, Jiang XL, Peletier LA, et al. (2017) Identifying clinically relevant sources of variability: The clopidogrel challenge. *Clin Pharmacol Ther* 101(2):264-273.

[36]Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. (2009) Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 157(1):148.e1-5.

[37]Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. (2008) Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 51(3):256-60.