Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Asklepios Klinik Altona
Abteilung für Radiologie und Neuroradiologie
Fachbereich Neuroradiologie

Prof. Dr. med. B. Eckert

Neurovaskuläres Stenting:
Monitoring der Thrombozytenaggregation und klinisches Outcome.

Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Niclas Till Flechtenmacher
aus Bremen

Hamburg im Jahr 2014

Angenommen von der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 03.06.2014

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende/r: Prof. Dr. med. Bernd Eckert

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Joachim Röther

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung....6
1.1 Einführung in die Thematik....6
1.2 Physiologie der Thrombozytenaggregation....9
1.3 Pharmakologie der Thrombozytenfunktionshemmer....11
1.3.1 ASS....11
1.3.2 Die Thienopyridine Clopidogrel (Plavix®) und Ticlopidin (Tyklid®)....11
1.3.3 Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab (ReoPro®) und Tirofiban (Aggrastat®)....12
1.4 Komplikationen beim Stenting hirnversorgender Arterien....12
2. Methoden....14
2.1 Studienpopulation....14
2.2 Erfassung der Patientendaten....14
2.2.1 Periprozedurale Daten....15
2.2.2 Follow-up und standardisiertes Telefoninterview....17
2.3 Statistische Auswertung....18
2.4 Ethikvotum....18
2.5 Klinisches und medikametöses Management beim Stenting hirnversorgender Arterien und stentgestütztem Coiling breitbasiger Aneurysmen....18
2.5.1 Indikationen....18
2.5.2 Kontraindikationen....19
2.5.3 Medikation....20
2.5.4 Operatives Vorgehen....21
2.5.5 Verwendete Stenttypen....23
2.5.6 Postoperatives Management....23
2.5.7 Nachsorge....23
2.5.8 Definition der Komplikationen....24
2.6 Messung der Thrombozytenaggregation....24
2.6.1 Messung mittels Lichttransmissionsaggregometrie....24
2.6.2 Messung mittelsVerifyNow® P2Y12-Assay (Accumetrics, San Diego, USA)....26
2.6.3 Messung mittels Multiplate®-Analyzer (Dynabyte, Munich, Germany)....28
3. Ergebnisse....31
3.1 Patientenkollektiv....31
3.2 Patientencharakteristik....32
3.2.1 Geschlecht, Alter, Altersspanne, mRS präinterventionell....32

3.2.2 Primär- oder Rezidivbehandlung....32
3.3 Komplikationen....33
3.3.1 Art der Komplikationen....33
3.3.2 Komplikationen, klinischer Schweregrad....34
3.3.3 Komplikationen im dreimonatigen Verlauf....35
3.4 Thrombozytenfunktionsbestimmung....35
3.4.1 Verteilung der Messwerte LTA....35
3.4.2 Verteilung der Messwerte der Multiplate Impedanzaggregometrie....36
3.4.3 Verteilung der Messwerte bei der Messung mittels VerifyNow P2Y12- Assay....37
3.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse....38
3.5 Korrelation der Messverfahren....40
3.6 Messergebnisse in Zusammenhang mit periprozeduralen Embolien....40
3.6.1 Boxplots....40
3.6.2 Individuelle Testergebnisse....43
3.6.3 Scatterplots....45
3.6.4 Clopidogrel-Non-Responder in mindestens einem/zwei Verfahren und Korrelation mit dem Ereignis Embolie....47
3.7 Multivariate Outcome-Analyse....48
3.8 Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte der einzelnen Testverfahren bezogen auf das Auftreten einer periprozeduralen Embolie....49
3.9 Fallbeispiele thrombembolischer Komplikationen....51
4. Diskussion....54
4.1 Messergebnisse....54
4.1.1 Prävalenz der Clopidogrel-Non-Response....54
4.1.2 Verteilung der Messwerte....56
4.2 Responder-Status/embolische Komplikationen....58
4.3 Klinische Konsequenz der Testergebnisse....59
4.4 Potenzielle Ursachen der Clopidogrel-Non-Response....60
4.4.1 Intrinsische Faktoren....60
4.4.2 Extrinsische Faktoren....62
4.5 Neue Thienopyridine....63
4.6 Klinische Relevanz der Testergebnisse....64
4.7 Schlussfolgerung....65
4.8 Limitierung dieser Untersuchung....66
4.9 Ausblick....67

5. Zusammenfassung....68
6. Literaturverzeichnis....69
7. Tabellen-, Abbildungs- und Abkürzungsverzeichnis....74
7.1 Tabellenverzeichnis....74
7.2 Abbildungsverzeichnis....74
7.3 Abkürzungsverzeichnis....76
8. Anhang....77
8.1 Patienteninformationsblatt....77
8.2 Einverständniserklärung....79
8.3 CRF-Bogen....82
9. Danksagung....83
10. Eidesstattliche Erklärung....84

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Die endovaskuläre Behandlung von intra- und extrakraniellen Gefäßstenosen hirnversorgender Arterien stellt heutzutage entweder eine Behandlungsalternative gegenüber offen chirurgischen Verfahren oder die einzige Behandlungsoption zur Gefäßrekanalisation dar. Dabei wird der peri- und postprozeduralen Antikoagulation und medikamentösen Hemmung der Thrombozytenaggregation eine herausragende Bedeutung zur Senkung von behandlungsassoziierten thrombembolischen Komplikationen zugemessen. Die Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien gilt der Vermeidung von ischämischen Komplikationen bei Stentimplantationen wie periprozeduralen Embolien, Stentthrombosen und thrombembolischen Komplikationen während der Einheilungsphase des Stents acht bis zwölf Wochen nach der Implantation.

In der Pilotphase der kranialen stentgestützten perkutanen transluminalen Angioplastie erfolgte die Thrombozytenaggregationhemmung und Antikoagulation lediglich durch die Gabe von Aspirin und Heparin. Die duale Plättchenhemmung, bestehend aus ASS und Clopidogrel zeigte jedoch in mehreren Studien ihre Überlegenheit gegenüber der Monotherapie mit ASS in der Sekundärprävention ischämischer Ereignisse bei atherothrombotischen Risikopatienten.

So verglich eine prospektive, randomisierte Studie (McKevitt et al., 2005) die Wirksamkeit von ASS in Kombination mit einem unfraktionierten Heparin mit der der dualen Plättchenhemmung bei Patienten, die sich einer stentgestützten Karotisangioplastie unterzogen. Die Komplikationsrate im dreißigtägigen Verlauf betrug 25% in der ASS/Heparin-Gruppe, gegenüber 0% in der ASS/Clopidogrel-Gruppe. Aufgrund der inakzeptablen Rate an Komplikationen wurde die Studie früzeitig nach dem Einfließen von 50 Patienten beendet.

Eine Subgruppenanalyse der CHARISMA Studie (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) (Bhatt et al., 2007) schloss 9478 Patienten mit einer positiven Anamnese in Bezug auf einen stattgehabten Myokardinfarkt, ischämischen Schlaganfall oder eine symptomatische pAVK (peripher arterielle Verschlusskrankheit) ein. Verglichen wurde retrospektiv abermals eine Gruppe mit ASS als antithrombotische Monotherapie mit einer anderen, welche die duale Plättchenhemmung von ASS und Clopidogrel einnahm. Es zeigte sich, dass der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, ischämischer Schlaganfall, Myokarinfarkt) im 27-monatigen Verlauf in der ASS-Gruppe zu 8,8%, in der Gruppe der dualen Plätchehemmung jedoch nur zu 7,3% erreicht wurde.

Nach den Erfahrungen aus der Kardiologie wurde die duale Plättchenhemmung im Rahmen des Karotisstentings zur klinischen Routine. Demzufolge ist die duale Plättchenhemmung bei allen großen Studien zur stentgestützten Angioplastie der A. carotis im Vergleich mit der Karotisoperation

im Stentarm zwingend vorgeschrieben.(Eckstein et al., 2008; Mantese et al., 2010; Mas et al., 2006) In den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie ist die duale Plättchenhemmung daher auch im Rahmen des Stentings der hirnversorgenden Arterien gefordert.(Diener et al.,2008) (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart). Dies gilt sowohl für die Behandlung intra- als auch extrakranieller Gefäßstenosen.

Im Jahre 2003 erschien eine kardiologische Studie, die ein uneinheitliches Ansprechen der Patienten auf Clopidogrel zeigte.(Berger, 2003) Dieses Phänomen wurde als Clopidogrel-low-Response oder Clopidogrel-Non-Response beschrieben. Die Variabilität im Ansprechen auf ASS ist dagegen schon seit den neunziger Jahren bekannt. Da keine genaue laborchemische Definition zwischen Low- und Non-Responder existiert, wird ein Patient mit unzureichender Hemmung der Plättchenaggregation durch Clopidogrel im folgenden als Non-Responder bezeichnet.

Es folgte eine große Anzahl von Studien, die die mögliche Verbindung zwischen Clopidogrel-Non-Response bei Patienten, die sich einer PTCA (perkutane transluminale Koronarangiographie) und Stentimplantation unterzogen, und dem gehäuften Auftreten von thrombembolischen Komplikationen untersuchten. Dabei äußern Studien unterschiedliche Zahlen zur Prävalenz der Aspirin- und Clopidogrelresponse. Einzelne kardiologische Studien zeigen Prävalenzen hinsichtlich der Clopidogrel Non-Response von 4 bis 39%, bei Verwendung unterschiedlicher Messmethoden und unterschiedlicher Cut-off-Werte.(Gaglia et al., 2011; Gerotziafas et al., 2012; Parodi & Marcucci, 2011; V. L. Serebruany et al., 2005) In einer großen kardiologischen Metaanalyse, welche 25 Studien (3688 Patienten) zur Clopidogrel-Non-Response nach Koronarangiographie und Stentimplantation einschließt, wird die durchschnittliche Prävalenz der Clopidogrel-Non-Respone mit 21% beziffert.(Snoep & Hovens, 2007) Die Prävalenz von Aspirin-Non-Resopndern wird in kardiologischen Studien mit 5 bis 28% angegeben.(Gum & Kottke-Marchant, 2001; Hankey & Eikelboom, 2006; Krasopoulos et al., 2008; Poulsen et al., 2007) Ferner wird in den kardiologischen Studien ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Clopidogrel-Non-Response und einem schlechteren klinischen Outcome nach PTCA und Stentimplantation deutlich. Sibbing et al. beobachteten bei 1.608 Patienten zur geplanten Koronarstentimplantation eine signifikant erhöhte Komplikationsrate bei Clopidogrel-Non-Respondern. So hatten Non-Responder, identifiziert mittels Multiplate Impedanzaggregometrie, ein signifikant erhöhtes Risiko für Stentthrombosen (2,2%) verglichen mit Respondern (0,2%).(Sibbing et al., 2009)

Auch Breet et al. zeigten bei 1.069 zur koronaren Intervention geplanten Patienten ein signifikant häufigeres Auftreten des kombinierten primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall) mit einer sogenannten "high on-treatment platelet reactivity" (LTA: 11,7% vs. 6,0%; VerifyNow P2Y12-Assay: 13,3% vs. 5,7%) innerhalb eines Follow-up Intervalls

von einem Jahr. Dieser Status wurde mittels Lichttransmissionsaggregometrie und VerifyNow P2Y12-Assay verifiziert.(Breet & Werkum, 2010)

Parodi et al. untersuchten 1.789 Patienten zur geplanten Koronarsstentimplantation mittels LTA auf ein Ansprechen auf Clopidogrel. Dabei ergab sich, dass der kombinierte primäre Endpunkt (kardialer Tod, Myokardinfarkt, dringende Revaskularisierung) bei Non-Respondern in dem zweijährigen Beobachtungszeitraum signifikant häufiger auftrat (14,6% vs,. 8,7%).(Parodi & Marcucci, 2011)

Erfahrungen zur Clopidogrel-Non-Response liegen in der Neuroradiologie bislang nur sehr eingeschränkt vor. Eine erste Studie von Müller-Schunk et al. zeigte, dass sämtliche Patienten, die beim Stenting extrakranieller Gefäßstenosen eine embolische Komplikation zeigten, in der Messung der Thrombozytenfunktion (hier Multiplate Impedanzaggregometrie) als Non-Responder erkannt wurden. So wurden 14 von 50 Patienten (28%) als Non-Responder klassifiziert, fünf Patienten (10%) zeigten thromembolische Komplikationen und jeder dieser fünf Patienten wies in der Multiplate Impedanzaggregometrie eine unzureichende Wirkung von Clopidogrel auf.(Müller-Schunk & Linn, 2008)

In einer weiteren Studie zum Einsatz neurovaskulärer Stents und Clopidogrel-Response ermittelten die Untersucher eine sehr geringe Rate von ASS-Non-Respondern mit nur 2,1 %. Die Rate von Clopidogrel-Non-Respondern belief sich hier jedoch auf 43 % und konnte öfter bei Patienten mit mehr als 80 kg Körpergewicht gemessen werden. Bei 106 Patienten wurden drei Stentthrombosen beobachtet, die ausschließlich bei Non-Respondern auftraten.(Lee et al., 2008)

Kang et al. untersuchten die Wirkung von Clopidogrel und das Auftreten von Embolien bei 186 Patienten, die sich einer Coilokklusion von intrakraniellen Aneurysmen unterzogen. Bei Patienten, die mit einem PRU-Wert von unter 240 als Non-Responder klassifiziert wurden, fand sich eine Embolierate von nur 4,3 %. Patienten, die sich dem höchsten Quartil mit einem PRU-Wert von über 332 zuordnen ließen, also dem Verfahren nach als Non-Responder identifiziert werden konnten, wiesen eine signifikant erhöhte Embolierate von 17% auf.(Kang et al., 2010)

In Übereinstimmung legen diese Studien nahe, dass Clopidogrel-Non-Responder eine erhöhte embolische Komplikationsrate bei neurovaskulären Interventionen aufweisen. Bei der Messung der Thrombozytenfunktion im Blut der Patienten kommen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz. Ein seit langem bekanntes Messverfahren ist die Lichttransmissionaggregometrie nach Born. Die Durchführung des Tests beansprucht mit der entsprechenden Vorbereitung insgesamt zwei Stunden und muss von geschultem Fachpersonal durchgeführt und ausgewertet werden. Ein schnelles Testergebnis erhält man mit einem der sogenannten „Point-of-care“ Verfahren. Bei diesen Verfahren kann die Thrombozytenaggregation in Vollblut unmittelbar bestimmt werden. Dabei kommen auch in dieser Studie die Multiplate Impedanzaggregometrie mittels Multiplate®-Analyzer und der

VerifyNow® P2Y12-Assay zum Einsatz.

Bislang gibt es im neurovaskulären Bereich nur wenige Studien zur Clopidogrel Non-Response. Dabei kam jeweils nur ein Point-of-care-Verfahren (Multiplate®-Analyzer oder VerifyNow® P2Y12-Assay) zur Anwendung. Eine Korrelation mit der konventionellen Born-Methode oder ein Vergleich der unterschiedlichen Point-of-care-Testverfahren ist bislang noch nicht untersucht worden.

Gegenstand dieser Studie ist:

1. Die Erfassung der Thrombozytenaggregation und Rate von Clopidogrel-Non-Respondern mittels der drei genannten Verfahren bei Patienten, die sich einer Stentangioplastie der hirnversorgenden Arterien oder einem stentgeschützten Coiling breitbasiger Aneurysmen unterziehen.
2. Die Erfassung der Häufigkeit und des Schweregrades klinischer Komplikationen, insbesondere von periprozeduralen thrombembolischen Komplikationen.
3. Die Erfassung von verzögerten Komplikationen, insbesondere von ischämischen Ereignissen und Blutungskomplikationen im dreimonatigen Follow-up.
4. Die Korrealtion zwischen den Testergebnissen der einzelnen verwandten Verfahren.
5. Die Ermittlung eines statistischen Zusammenhanges zwischen den Testergebnissen und dem Stattfinden von periprozeduralen thrombembolischen Komplikationen.

1.2 Physiologie der Thrombozytenaggregation

Liegt eine Verletzung des Endothels vor, so kommt es zur Thrombozytenadhäsion an freiliegenden kollagenen Fasern. Zunächst geschieht diese Adhäsion unabhängig vom Aktivierungsstatus des Thrombozyten durch Bindung von Glykoprotein Ib (GPIb) an durch Kollagen gebundenen von-Willebrand-Faktor (vWF), als auch durch Bindung des Glykoproteins VI (GPVI). Für eine stabile Adhäsion ist eine Aktivierung der Thrombozyten erforderlich, welche letztlich zu einer Aktivierung des Intergrins Glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) führt. Dieses ist dann in der Lage ebenfalls an vWF zu binden. Die Adhäsion weiterer Thrombozyten an bereits gebundene Thrombozyten erfolgt zunächst über die Bindung von GPI an vWF, welcher bereits auf der Oberflaäche aktivierter Thrombozyten gebunden ist. Auch hier ist die Aktivierung von GPIIb/IIIa notwendig. Das GPIIb/IIIa bindet wieder an vWF, oder an das "Brückenmolekül" Fibrinogen. Diese Quervernetzung bietet nun eine stabile Adhäsion der Thrombozyten untereinander.

Da bei der Thrombusbildung auch gleichzeitig das Gerinnungssystem aktiviert wird, repräsentiert Thrombin einen weiteren wichtigen Thrombozytenaktivator, der durch proteolytische Spaltung so genannte Protease-aktivierte Rezeptoren aktiviert, welche durch einen intrazellulären, kalziumvermittelten Signalweg zur GPIIb/IIIa-Aktivierung beitragen.

Da meist die primäre Aktivierung der Thrombozyten über die Bindung von GPIb und GPVI an vWF und Kollagen nicht ausreicht um GPIIb/IIIa zu aktivieren, verfügen Thrombozyten über zwei wirksame Verstärkermechanismen. Adenosin wird bei der Aktivierung durch Exozytose aus intrazellulären Granula freigesetzt und aktiviert purinerge Rezeptoren auf der Oberfläche des Thrombozyten ($P2Y_1$ und $P2Y_{12}$). Der andere Vestärkungsmechanismus führt über Thromboxan A2 (TXA_2), welches abhängig von der Cyclooxigenase (COX) im Thrombozyten gebildet und aschließend freigesetzt wird. Das Thromboxan A2 aktiviert nun Thromboxanrezeptoren an der Oberfläche des Thrombozyten. Nach Stimulation der Rezeptoren durch ihre Liganden führen wiederum intrazelluläre Signalwege zur weiteren Aktivierung von GPIIb/IIIa, somit zur stärkeren Bindung an die Liganden vWF und Fibrinogen und so zu einer forcierten Plätchenaggregation. Neben den erwähnten Mediatoren können auch Serotonin, Adrenalin, sowie erhöhter Scherstress eine Aktivierung der Thrombozyten hervorrufen.

Endothelzellen sind in der Lage Stoffe zu produzieren, die die Thrombozytenfunktion hemmen. Diese sind zum einen das durch die NO-Synthase gebildete Stickstoffmonoxid, zum anderen das COX-abhängig gebildete Prostaglandin I_2.

Thrombozyten setzten wiederum auch Stoffe frei, die Wundheilungsprozesse in der Gefäßwand in Gang setzen, z.B. Platelet-derived growth factor (PDGF). Diese können aber auch zu einer überschießenden Migration, Proliferation und Matrixbildung glatter Gefäßmuskelzellen und so bei beispielsweise gestenteten Arterien zu einer Re-Stenose führen.

(Schrör, 2001)

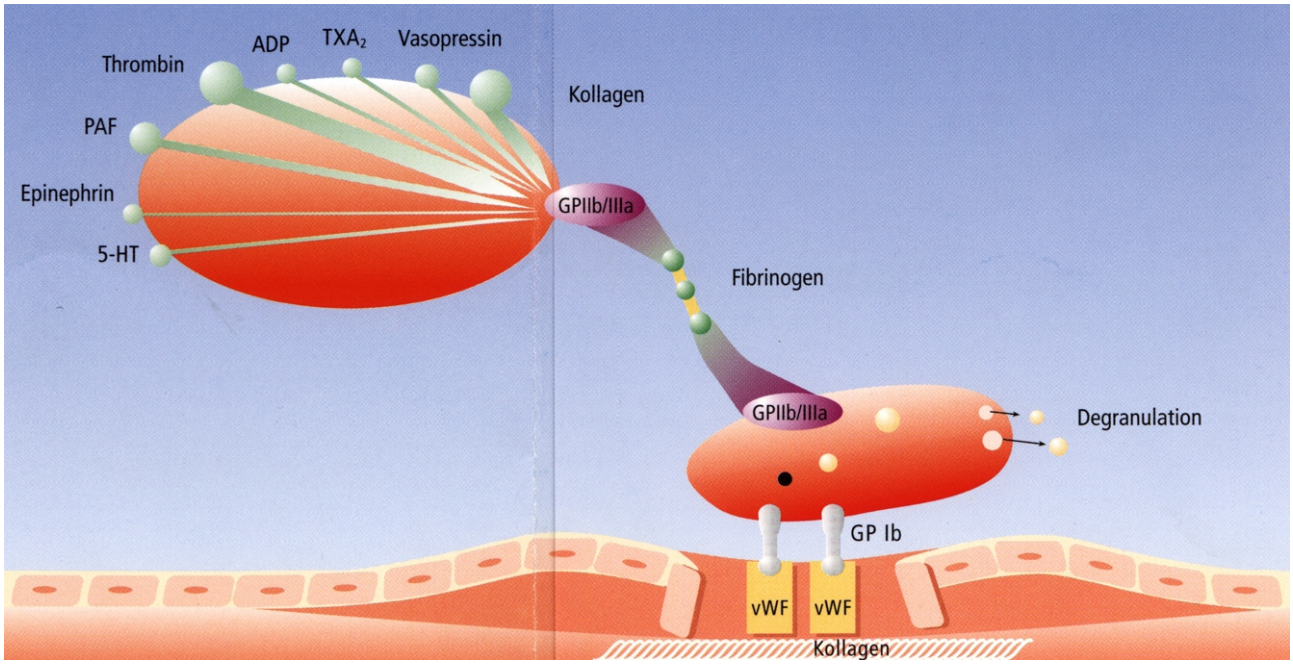


Abbildung 1: Graphische Darstellung der Thrombozytenaggregation

1.3 Pharmakologie der Thrombozytenfunktionshemmer

Die beiden Thrombozytenfunktionshemmer ASS und Clopidogrel greifen in die Verstärkermechanismen der Thrombozytenaktivierung ein.
(Aktories et al., 2009)

1.3.1 ASS

Die Sekretion von TXA_2 stellt einen der wichtigsten Verstärkermechanismen der Aktivierung von GPIIb/IIIa dar. Weiterhin vermag TXA_2 noch nicht von Aktivierung betroffene Thrombozyten zu aktivieren („Recruitment“), als auch in Gefäßen eine Vasokonstriktion zu verursachen. An der Synthese von TXA_2 sind die Cyclooxygenase-1, sowie die nachgeschaltete Thromboxansynthetase beteiligt, deren Ausgangsprodukt die Fettsäure Arachidonsäure ist, deren veresterte Form als Lipidbestandteil in der Zellmenbran vorliegt. Die thrombozytenhemmende Wirkung von ASS beruht auf einer irreversiblen Hemmung der COX-1. Hierbei wird die Acetylgruppe der Acetysalicylsäure kovalent an einen speziefischen Serinrest der COX-1 gebunden. Nun kann das Substrat der COX-1, die Arachidonsäure, nicht mehr im aktiven Zentrum binden und das Enzym ist irreversibel gehemmt. Somit kommt auch die TXA_2-Synthese zum erliegen. Da Thrombozyten keinen Zellkern besitzen, kann die COX-1 nicht in ausreichendem Maße neu synthetisiert werden. Somit ist auch die TXA_2-Synthese für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten, etwa 8 Tage, gehemmt. Die orale Bioverfügbarkeit von ASS beträgt durch präsystemische Deacetylierung in Darm und Leber etwa 70%.

1.3.2 Die Thienopyridine Clopidogrel (Plavix®) und Ticlopidin (Tyklid®)

Die Thienopyridine Clopidogrel und Ticlopidin sind sogenannte "pro-drugs", dass heißt sie werden erst in der Leber zu einem aktiven Metaboliten umgewandelt. Verantwortlich für diesen Metabolismus ist das aus der Cytochrom-P450-Familie stammenede CYP2C19. Der aktive Metabolit hemmt nicht-kompetetiv und irrevesibel den $P2Y_{12}$-Subtyp des ADP-Rezeptors und greift somit in den zweiten wichtigen Verstärkermechanismus der Thrombozytenaktivierung ein. Nach oraler Applikation von Erhaltungsdosen (75mg/Tag Clopidogrel; 2x250mg/Tag Ticlopidin) ist die maximale Hemmung der Thrombozytenfunktion nach 4 bis 6 Tagen erreicht. Ein schnellerer Wirkungseintritt kann duch eine Aufsättigungsdosis von 300-600mg Clopidogrel erreicht werden. Ähnlich wie bei ASS ist auch bei der Behandlung mit Clopidogrel der Thrombozyt für seine gesamte Lebensdauer gehemmt.

1.3.3 Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab (ReoPro®) und Tirofiban (Aggrastat®)

Abciximab ist ein FAB-Fragment des chimären monoklonalen Antikörpers 7E3. Es bindet schnell und langanhaltend an thrombozytäre GPIIb/IIIa-Rezeptoren und interferiert so mit der Bindung von Fibrinogen. Es folgt eine Abnahme der Fibrinogenbrücken zwischen den Thrombozyten und so eine Hemmung der Plättchenaggregation. Es wird angenommen, dass eine kritische Rezeptorbesetzung von 80% zu einer kompletten Aggregationhemmung führt. Außerdem führt Abciximab zu einer circa 50 prozentigen Hemmung der Tissue-Factor induzierten Thrombinbildung. Ursache hierfür ist eine verminderte prokoagulatorische Aktivität an der Plättchenoberfläche im Zusammenhang mit der Besetzung von GPIIb/IIIa-Rezeptoren, sowie die Verhinderung der initialen Thrombozytenaggregation durch Hemmung des Outside-In-Signaling. Im Bereich von Gefäßwandverletzung führt eine verminderte Bindung von Thrombin zu einer reduzierten Migration glatter Muskelzellen und so zu weniger Hyperplasie der Gefäßwand.

Tirofiban ist ein nicht-peptidisches Tyrosinderivat. Es kompetetiert mit Fibrinogen um die Bindungstelle für die RGD-Sequenz (Arg-Gly-Asp) am GPIIb/IIIa-Rezeptor und verhindert so, wie Abciximab, durch Verhinderung der Quervernetzung zwischen den Thrombozyten mittels Fibrinogen, die Plättchenaggregation.

Beide Medikamente werden parenteral verabreicht. Intraarterielle lokale Gabe zur Lyse bei periinterventioneller Thrombenbildung oder intravenöse Gabe sind möglich.

1.4 Komplikationen beim Stenting hirnversorgender Arterien

Beim Stenting hirnversorgender Arterien können sowohl ischämische als auch hämorrhagische Komplikationen auftreten. In einem dreißigtägigen Intervall beschreibt die SPACE-Studie (Stent Protected Angioplasty vs. Carotid Endarterectomy) zum Stenting der A. carotis die Gefahr einen erneuten ischämischen Schlaganfall zu erleiden mit 7,5%, und eine Blutungsrate von lediglich 0,14%.(Ringleb et al., 2006) Langzeitergebnisse aus der CREST-Studie (The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) zeigen eine Schlaganfallrate von 10,2% innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von vier Jahren.(Mantese et al., 2010) Kurre et al. beschreiben die klinische Komplikationsrate bei der stentgestützten Angioplastie intrakranieller Gefäße für das Stattfinden eines behindernden Schlaganfalls mit 4,4%, das Todesrisiko mit 2,2%. Transiente oder nicht behindernde ischämische Ereignisse werden mit 5,4%, hämorrhagische Ereignisse mit 3,5% beziffert. Die Schlaganfälle waren in den meisten Fällen thrombembolischer, sowie thrombotischer Genese.(Kurre et al., 2010)

Periprozedurale Embolien können durch Manipulation am Aortenbogen ausgelöst werden. Ferner ist es möglich, dass während der Kathetermanipulation an der Stenose abgelöste Plaques in die Peripherie embolisieren und so zerebrale Ischämien auslösen können. Während des Eingriffs

entsteht durch die Verletzung der Tunica Intima und Freilegung von subendothelialen Proteinen und Kollagen eine vulnerable Oberfläche, an der es zur Thrombozytenaggregation und so zur Bildung von Thromben kommen kann. Diese Thromben können abermals in die Peripherie embolisiseren. Im Rahmen einer seltenen akuten Stentthrombose verursachen diese Thromben eine massive Okklusion des behandelten und bereits gestenteten Gefäßes und führen so zu dem dramatischen Krankheitsbild dieser prozedurbezogenen Komplikation. Stentthrombosen können akut oder verzögert in Erscheinung treten.

Die Restenose des gestenteten Gefäßes ist eine Komplikation, die durch eine überschießende Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen ausgelöst wird und im zeitlichen Rahmen von Wochen bis Monate nach der Behandlung auftritt.

Nach erfolgreicher Revaskularisierung eines Gefäßes kann es in seltenen Fällen (siehe Ergebnisse der SPACE-Studie) zu der hämorrhagischen Komplikation einer Reperfusionblutung kommen. Ursächlich ist wahrscheinlich die durch die chronische Ischämie gestörte Autoregulation des poststenotischen Gefäßabschnittes. Außerdem kann es nach Führungsdrahtperforation zu Subarachnoidal- oder Parenchymblutungen kommen.

2. Methoden

2.1 Studienpopulation

Von September 2011 bis einschließlich August 2012 wurde in der Abteilung für Neuroradiologie der Asklepios Klinik Altona von 97 Patienten eine prospektive Datenanalyse durchgeführt. Einschlusskriterien: Elektive Stentapplikation an extra- oder intrakraniellen Segmenten hirnversorgender Arterien und verwertbare laborchemische Resultate in drei verschiedenen Verfahren zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation. Hierbei handelte es sich um Patienten, die sich innerhalb des genannten Zeitraumes einer stentgestützten perkutanen transluminalen Angioplastie intra- oder extrakranieller hirnversorgender Arterien, oder einem stentgestützten Coiling eines breitbasigen inzidentellen Aneurysmas unterzogen. Dies schließt die Stentimplantation in extra- und intrakraniellen Abschnitten der A. carotis, der A. vertebralis, sowie die des Truncus brachiocephalicus und der A. subclavia ein. Intrakranielle Stentimplantationen an der A. cerebri media, der A. basilaris, der A. vertebralis und an den intrakraniellen Segmenten der A. carotis wurden ebenfalls berücksichtigt. Es wurden explizit nur elektive Behandlungsfälle in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten vor der Intervention eine duale Plättchenhemmung bestehend aus ASS 100mg/Tag und Clopidogrel 75mg/Tag in Kombination mit einem fraktionierten Heparin in zwei gewichtsadaptierten Einzeldosen. Falls Clopidogrel nicht mindestens drei Tage vor dem Eingriff eingenommen wurde, erfolgte eine Aufsättigung mit 600mg Plavix am Vortage.

Die Datenerhebung der eingeschlossenen Patienten umfasste die periinterventionelle Phase, die Hospitalphase und den Langzeitverlauf drei Monate nach der Stentapplikation.

Alle Patienten unterschrieben nach Studium eines Aufklärungsbogens über Inhalt und Ziel der Studie eine Einwilligung zur Studienteilnahme (Patienteninformation und Einverständniserklärung befinden sich im Anhang)

2.2 Erfassung der Patientendaten

Die Evaluierung beruhte auf klinischen, sowie laborchemischen Befunden, welche in den Patientenakten und im SAP-basierten klinischen Informationssystem (KIS) dokumentiert waren. Ferner basierte die Erhebung von Daten und Informationen hauptsächlich auf den neuroradiologischen Protokollen und Befundberichten, den Entlassungsbriefen der Neurologen und den laborchemischen Befunden des hauseigenen Labors. Außerdem ergänzten eigens erstellte Dokumentationsbögen (Anhang), welche durch das ärztliche Personal auf den neurologischen Stationen ausgefüllt wurden, die Aktenrecherche. Die Erfassung der Komplikationen erfolgte anhand der Entlassungsbriefe, der Langzeitverlauf nach drei Monaten anhand eines standardisierten Telefoninterviews.

2.2.1 Periprozedurale Daten

Periinterventionell bzw. in der Hospitalphase wurden folgende Daten erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Art der Behandlung
  - Carotis-Stent
    - intra- oder extrakraniell
  - Vertebralis-Stent
    - intra- oder extrakraniell
  - Subclavia-Stent
  - Stenting des Truncus brachiocephalicus
  - Intrakranieller Stent
    - A. cerebri media
    - A. basilaris
  - Stengestütztes Coiling breitbasiger Aneurysmen
- Verwendeter Stenttyp
  - Extrakraniell:
    - Wallstent
    - Sinus carotid RX Stent
    - RX Herculink Elite
    - Omnilink Elite
  - Intrakraniell
    - Pharos Vitesse
    - Enterprise
    - Neuroform EZ
- Technischer Erfolg: ja/nein
- Symptomatik
  - klinisch symptomatisch
  - klinisch asymptomatisch
- Modified ranking scale (mRS)
  - mRS bei Aufnahme
  - mRS bei Entlassaung

- Dauer und Art der Medikation
  - ASS
    - Dauer der Einnahme in Tagen vor der Intervention
    - Dosierung in mg
    - Medikationserhöhung bei Non-Response
  - Clopidogrel
    - Dauer der Einnahme in Tagen vor der Intervention
    - Dosierung in mg
    - Schnellaufsättigung: ja/nein
    - Medikationsverdopplung bei Non-Response

Es wurden folgende Laborwerte der drei angewandten Verfahren zur Messung der Thrombozytenaggregation erhoben:

- P2Y12-Assay VerifyNow®
  - P2Y12 reaction units (PRU)
  - BASE
  - prozentualer Wert der Thrombozytenhemmung (Percentage of inhibition=(BASE-PRU)*100/BASE
- Multiplate®-Analyzer
  - ASPItest
  - ADPtest
  - TRAPtest
- Lichtransmissionsaggregometrie nach Born
  - ausreichende Wirkung des ASS: ja/nein
  - ausreichende Wirkung des Clopidogrel: ja/nein
  - maximale Aggregation in Prozent

Weiter wurden auch die Komplikationen periinterventionell und im stationären Verlauf erfasst:

- prozedurale Komplikationen
  - Embolie/lokale Thromben periprozedural
  - technische Perforation/intrakranielle Blutung
  - Dissektion
- Komplikationen postprozedural

- Stroke durch periprozedurale Embolien
  - TIA/PRIND
  - Minor stroke (mRS 0-2)
  - Major stroke (mRS >2)
- Reperfusionssyndrom/Intrakranielle Blutungen
  - TIA/PRIND
  - Minor stroke
  - Major stroke
- Extrakranielle Blutungskomplikationen
- Komplikationen an der Pumktionsstelle
  - Aneurysma spurium operativ versorgt

2.2.2 Follow-up und standardisiertes Telefoninterview

Drei Monate nach der Intervention erfolgte ein standardisiertes Telefoninterview mit den Patienten. Dieses diente der Erfassung von Komplikationen im dreimonatigen Verlaufsintervall und der Einschätzung der Compliance der Patienten im Rahmen der Medikamenteneinnahme. Es war folgendermaßen aufgebaut:

1. Hatten Sie nach der Entlassung neue Schlaganfall-Symptome: Lähmung, Gefühlsstörung, Sprachstörung, Schwindel, Sehstörung?
2. Gibt es seit der Entlassung neu aufgetretene Einschränkungen in den täglichen Aktivitäten oder in der Unabhängigkeit der Versorgung?
3. Gab es Blutungskomplikationen? (behandlungsbedürftige Hämatome/Blutungen oder gastrointestinale Blutungen?)
4. Gab es eine andere relevante Erkrankung ? (Arztbesuch, Krankenhausaufnahme)
5. Haben Sie ihre Medikation ASS/Plavix (Plavix: Hals-Stent: 2M, Hirn-Stent: 3M) regel- und planmäßig eingenommen?

Nach der Durchführung des standardisierten Telefoninterviews konnten folgende Daten erhoben werden:

- Komplikationen im dreimonatigen Verlauf
  - ischämische Komplikationen
    - Stroke
    - TIA
    - asymptomatische Rezidivstenose

    - symptomatische Rezidivstenose
    - Stent-Thrombose
  - Blutungskomplikationen im dreimonatigen Verlauf
    - Intrakranielle Blutung
    - behandlungsbedürftige extrakranielle Blutung (z. B. GI-Blutung, Epistaxis)
- mRS nach dreimonatigem Verlauf

2.3 Statistische Auswertung

Normalverteilte Daten wurden mit Mittelwert und Standardabweichung beschrieben und nicht normalverteilte, metrische Daten mit Medianen, Quartilen, Minima und Maxima dargestellt. Unterschiede metrischer Variablen zwischen zwei Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney Test analysiert und graphisch mit Boxplots dargestellt. Zusammenhänge zwischen zwei metrischen Größen wurden mit der Spearman-Korrelation untersucht und graphisch mit Scatterplots dargestellt.

Dichotome Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten analysiert und Zusammenhänge zwischen dichotomen Variablen mit Vierfeldertafelkorrelationen analysiert. Unterschiede zwischen zwei dichotomen Variablen wurden mit Fisher's exaktem Test geprüft.

Alle p-Werte sind zweiseitig und wurden auf einem Signifikanzniveau von 5% geprüft. Die Berechnungen wurden mit der statistischen Software SAS (SAS Institute Inc., Version 9.2, Cary, NC, USA) durchgeführt.

2.4 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum liegt unter der Bearbeitungsnummer PV3811 mit Bescheid vom 01.02.2012 der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer vor.

2.5 Klinisches und medikametöses Management beim Stenting hirnversorgender Arterien und stentgestütztem Coiling breitbasiger Aneurysmen

2.5.1 Indikationen

Extrakraniell: Die Voraussetzung zur endovaskulären Behandlung extrakranieller Stenosen war das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten, nach dopplersonographischen Kriterien mindestens 70

prozentigen Stenose im extrakraniellen Abschnitt einer hirnversorgenden Arterie. Die Stenose musste eine, mit ihr in Zusammenhang stehende, klinische Symptomatik hervorgerufen haben, welche sich als TIA, Schlaganfall, retinale Ischämie bzw. Schwindel oder Armschmerzen bei der Subclavia-Stenose äußerte. Hämodynamisch relevante, asymptomatische Stenosen wurden nur behandelt bei einer gleichzeitig vorliegenden signifikanten Stenose des kontralateralen Gefäßes, einer rasch progredienten Stenoseentwicklung, oder bei magnetresonanz- oder computertomographischem Nachweis stattgehabter, von der Stenose ausgegangenen Embolien.

Intrakraniell: Voraussetzung zur Behandlung war auch hier das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten, nach dopplersonograpischen Kriterien mindestens 70 prozentigen, angiographisch mindestens 50 prozentigen Stenose im intrakraniellen Abschnitt einer hirnversorgenden Arterie in Zusammenhang mit einer auf die Stenose zurückzuführenden Symptomatik. Diese konnte sich als TIA oder Schlaganfall äußern. Außerdem musste die Symptomatik unter einer antithrombotischen Therapie (ASS, Clopidogrel, Marcumar, Heparinisierung im Hemmbereich) aufgetreten sein. Angestrebt wurde die Wiederherstellung des ursprünglichen Gefäßlumens mittels alleiniger PTA oder mit zusätzlichem Stenting. Bei Patienten mit primär symptomatischer Stenose erfolgte eine interventionelle Behandlung nur bei persistierender hämodynamischer Symptomatik (z. B. Schwindel), oder schlechten bzw. fehlenden Umgehungskreisläufen. Bei der Vertebralisabgangsstenose bestand die Indikation zur interventionellen Therapie bei Verschluss der kontralateralen A. vertebralis mit hämodynamisch bedingter, rezidivierender Schwindelsymptomatik, oder bei dem Nachweis einer stattgehabten Embolie, ausgegangen von der Stenose.

Intrakranielles Aneurysma: Der Studieneinschluss erfolgte nur bei Patienten ohne subarachnoidale Blutung, also entweder zur blutungsprophylaktischen Behandlung eines inzidentellen Aneurysmas oder aufgrund lokaler, durch das Aneurysma bedingte Hirnnervenkompression.

2.5.2 Kontraindikationen

Kontraindikationen zur extra- und intrakraniellen Stentapplikation: Eine absolute Kontraindikation stellte ein frei flottierender Thrombus in Höhe der Stenose dar, sowie der angiographisch nachgewiesene Verschluss des Gefäßes. Auch eine schwere, unheilbare Erkrankung in fortgeschrittenem Stadium oder eine bestehende Schwangerschaft stellte eine Kontraindikation dar. Relative Kontraindikationen waren der Verschluss beider Femoralarterien, eine Kontrastmittelallergie, bzw. eingenommene Medikamente, welche Interaktionen mit dem

Kontrastmittel hervorrufen konnten (Interferon, Biguanid Antidiabetika). Eine weitere relative Kontraindikation stellte die Hyperthyreose dar, welche mit einer adäquaten Prämedikation umgangen werden konnte.

2.5.3 Medikation

Zur Prävention thrombembolischer, peri- und postinterventioneller Komplikationen erhielten alle Patienten eine kombinierte thrombozytenaggregations- und gerinnungshemmende Medikation:

1. ASS 100mg/d p.o.
2. Clopidogrel (Plavix®) 75mg/d p.o., alternativ „loading“ von 600mg am Vortag
3. Enoxaparin-Natrium (Clexane®) gewichtsadaptiert in zwei Einzeldosen (1mg/kg KG/d s.c.)

ASS und Clopidogrel wurden mindestens drei Tage vor dem Eingriff angesetzt. Falls dieser Plan nicht eingehalten wurde, oder aus anderen Gründen so nicht durchführbar war, erfolgte eine Aufsättigung mit einer mindestens 24 Stunden präinterventionell applizierten „loading dose“ von 600 mg Clopidogrel. Die Gabe von Enoxaparin erfolgte zwei Tage vor, bis zwei Tage nach dem Eingriff. Die Einnahme von Clopidogrel wurde bei extrakraniellen Stenosen für acht, bei intrakraniellen Stenosen für zwölf Wochen beibehalten. Dabei richtete sich die Dosierung nach dem Ansprechen des Patienten auf die Medikation. Bei ausreichender Plättchenhemmung, gemessen in mindestens zwei von drei Messverfahren nach der Intervention, wurde die normale Erhaltungsdosis von 75mg Clopidogrel beibehalten, bei unzureichender Hemmung der Thrombozytenaktivität wurde die tägliche Erhaltungsdosis Clopidogrel auf 150mg erhöht. Wenn eine abermalige Messung ein weiterhin ungenügendes Ansprechen auf das Medikament signalisierte, wurde auf Ticlopidin (Tyklid®) 2 x 250mg p.o. umgestellt. Die Einnahme von ASS erfolgte dauerhaft. Bei Patienten mit intrakraniellem Aneurysmastenting konnte nach Einheilung des Stents und unkompliziertem Verlauf die ASS-Medikation abgesetzt werden, solange keine vaskulären Risikofaktoren vorlagen.
Die zusätzliche, periprozedurale Gabe von Heparin erfolgte gewichtsadaptiert und richtete sich nach der aktivierten Gerinnugszeit (ACT), welche während des Eingriffes auf 250 Sekunden angehoben werden sollte.

2.5.4 Operatives Vorgehen

Die PTA/Stenting erfolgte bei extrakraniellen, hirnversorgenden Gefäßen mit lokaler Anästhesie in der Leiste und nüchternem Patienten, gegebenenfalls in Anästhesiebereitschaft, da es periprozedural häufiger durch Reizung der Nerven des Karotissinus im Bulbus caroticus zu einer Bradykardie bishin zur Asystolie kommen kann. Der Eingriff an intrakraniellen Gefäßen erfolgte immer in Intubationsnarkose.

Extrakranielle Stentimplantation:

Nach Punktion der A. Femoralis sicherte eine Schleuse den arteriellen Zugang. Mittels fluoroskopischer Gefäßmarkierung kam es zur Darstellung der optimalen Arbeitsprojektion in zwei Ebenen („Roadmap“). Die Arbeitsprojektionsebene war die angiographische Darstellungsebene, auf der die Stenose in voller Länge und ohne Überlagerungen durch andere Strukturen zur Darstellung kam. Daraufhin erfolgte eine ACT-Bestimmung und die gewichtsadaptierte Heparin-Gabe mit Anhebung der ACT auf über 250 Sekunden. Der ACT-Wert musste vor Einführen des Stents in die Stenose kontrolliert worden sein und den entsprechenden Wert aufweisen. Gegebenenfalls musste eine zusätzliche Heparin-Applikation und Nachkontrolle des ACT-Wertes erfolgen.

Anschließend wurde das Zielgefäß mittels eines 35er Wechseldrahts sondiert (bei der A. subclavia- und Truncus-PTA wurde die Stenose mit dem Wechseldraht sondiert, bei Behandlung der A.carotis wurde der Wechseldraht in der A. caroris externa, bei Behandlungen der A. vertebralis in der A. subclavia platziert). Danach entfernte der Operateur den Diagnostikkatheter und platzierte den Introducer-Katheter (Einführungskatheter) unterhalb der Stenose, geschient über den Wechseldraht und den Innenkatheter.

Gefäßdefiniertes Vorgehen:

A. carotis: Wechseldraht und Innenkatheter wurden entfernt, dafür der Katheter, welcher den selbstexpandierenden Stent trug, und ein dünner Führungsdraht eingewechselt. Unter Roadmap-Bedingungen wurde die Stenose mit dem Führungsdraht überwunden und ausreichend weit nach distal sondiert, jedoch nicht nach intrakraniell. Der Stent wurde anschließend in der Stenose platziert. Vor Absetzen des Stents erfolgte dann eine einmalige angiographische Kontrolle und nach dem Absetzen die Entfernung des Stentkatheters. Der Führungsdraht musste dabei unter permanenter Durchleuchtung in der distalen A. carotis positioniert bleiben. Der Stent konnte sich nun mit Hilfe seiner Selbstexpansionskräfte der Gefäßwand innerhalb der Stenose anlegen. Abschließend konnte eine Reststenose mit einem Ballonkatheter (5-7mm) unter Durchleuchtung aufgedehnt werden.

A. vertebralis: Der einzige Unterschied im Vorgehen zu der Behandlung der A. carotis war, dass aufgrund des kleineren Gefäßdurchmessers (ca. 4mm) in der Regel kein selbstexpandierender, sondern ein ballonmontierter Stent zum Einsatz kam, welcher durch KM-Inflation in den Ballon,

auf den er montiert ist, der Gefäßwand anliegt. Somit war eine Nachdilatation in der Regel nicht erforderlich.
A. subclavia, Truncus brachiocephalicus: Nach Sondierung mit dem Introducer-Katheter wurde nur der Innenkatheter, nicht aber der Wechseldraht entfernt. Sämtliche Prozeduren wurden über einen Wechseldraht vorgenommen.
Anschließend wurde die Stenose unter Roadmap-Bedingungen sondiert und mit einem entsprechenden Ballonkatheter oder Stent (8-12 mm) versehen und dilatiert.

Intrakranielle Stentimplantation: Auch hier erfolgte die Darstellung der optimalen Arbeitsprojektion nach Punktion der A. femoralis, sowie eine ACT-Bestimmung und gewichtadaptierte Gabe von Heparin und damit die Anhebung der ACT auf über 250 Sekunden. Anschließend wurde das Zielgefäß mit einem 6Fr. H1 oder S2-Katheter und einem 35er Wechseldraht sondiert. Bei der PTA der A. carotis interna und der A. cerebri media wurden Katheter und Wechseldraht in der proximalen A. carotis interna, bei Behandlung der A. vertebralis und der A. basilaris in der proximalen A. vertebralis platziert. Hiernach wurde der Diagnostikkatheter entfernt und der Introducer-Katheter, geschient über den Wechseldraht und den Innenkatheter, in das Zielgefäß eingeführt und unterhalb der Stenose platziert. Der Wechseldraht und der Innenkatheter wurden anschließend entfernt. Dann erfolgte die Sondierung der Stenose mit einem stabilen 14er Führungsdraht, der weit in die Peripherie vorgeführt wurde. Dieser nun eingebrachte Führungsdraht diente für alle weiteren Schritte als Schienung und musste in Position gehalten werden. Anschließend führte der Operateur einen kleinen Ballonkatheter zur Vordilatation der Stenose ein. Der Ballon wurde in der Stenose platziert, inflatiert, und nach einer Konrtolle mittels Durchleuchtung wieder entfernt. Nach der Auswahl des Stents gemäß einer kalibrierten Messung der Stenose wurde der ballonmontierte Stent über den Führungsdraht in der Stenose platziert und abgesetzt. Wenn das zu behandelnde Gefäß ein sehr kleines Kaliber aufwies, wie z. B. die A. cerebri media, konnte bei einem guten Resultat der primären Ballondilatation auf einen Stent verzichtet werden, um das Risiko einer Rezidivstenose zu reduzieren.
Stentgestütztes Coiling eines breitbasigen Aneurysmas: Zunächst erfolgte die Sondierung des Gefäßes mit einem Mikrokatheter. Danach wurde der Mikrodraht entfernt und der Stent in den Mikrokatheter eingeführt. Durch Zurückziehen des Mikrokatheters konnte sich der selbstexpandierende Stent in gewünschter Position im Gefäß entfalten. Anschließend wurde das Aneurysma durch die Stentmaschen mit einem Mikrokatheter sondiert und durch das Vorschieben von Coils embolisiert.

2.5.5 Verwendete Stenttypen

Bei den Behandlungen der verschiedenen Gefäße kamen unterschiedliche Stents zum Einsatz. Beim Stenting der A. carotis wurden zwei selbstexpandierende Stents, Wallstent (Boston Scientific, Galway Ireland) und Sinus carotid RX (Optimed, Ettlingen Germany) verwendet.

Intrakranielle Stenosen wurden mit dem ballonmontierten Stent Pharos Vitesse (Micrus, San Jose USA) behandelt.

Bei Abgangsstenosen der A. Vertebralis kam der ballonmontierte RX Herculink Elite (Abbott, Santa Clara USA) zum Einsatz.

Der ballonmontierte Stent Omnilink Elite (Abbott,Ulestraten Netherlands) wurde zur Rekanalisation bei Stenosen des Truncus brachiocepohalicus und der A. Subclavia verwendet.

Das stentgeschützte Coiling von breitbasigen Aneurysmen erfolgte unter der Verwendung der selbstexpandierenden Stents Enterprise (Codman, Raynham USA) und Neuroform EZ (Boston Scientific, Cork Ireland).

2.5.6 Postoperatives Management

Nach Beendigung der Rekanalisation wurden in allen Fällen die behandelten Stenosen und die abgängigen intrakraniellen Arterien zur Befundkontrolle abermals per DSA in zwei Ebenen dargestellt, um den Erfolg der Behandlung zu dokumentieren und embolische Gefäßverschlüsse auszuschließen. Es folgte eine klinisch neurologische Befundkontrolle. Patienten, welche extrakraniell mit einem Stent versorgt wurden, mit Ausnahme derjeniger, die eine extrakranielle Karotisstenose aufwiesen, wurden auf der normalen neurologischen Station überwacht.

Patienten mit rekanalisierter extrakranieller Karotisstenose wurden für 24 Stunden auf der Stroke-Unit, diejenigen mit behandelter intrakranieller Stenose für 24 Stunden auf der Intensivstation überwacht. Diese Überwachungsphase beinhaltete ein stetes Monitoring von Elektrokardiogramm, Blutdruck und Herzfrequenz. Anschließend wurden auch diese Patienten bei unauffälligem Überwachungsverlauf der neurologischen Station zugeführt.

Im weiteren stationären Verlauf erhielt der Patient zur Vermeidung postinterventioneller Blutungskomplikationen an der Einstichstelle in der Leiste einen Druckverband für vier Stunden nach der Entfernung des arteriellen Zugangs. Außerdem sollte das betroffene Bein für fünf Stunden flach im Bett gelagert werden. Bettruhe sollte bis zum nächsten Morgen gehalten werden. Die Mobilisierung des Patienten erfolgte frühestens zwölf Stunden nach Entfernen der Schleuse.

2.5.7 Nachsorge

Eine Kontrolle des Behandlungsergebnisses wurde am ersten postoperativen Tag mittels Dopplersonographie durch einen Neurologen durchgeführt. Die dopplersonographische Nachsorge

folgte nach drei, sechs und zwölf Monaten, anschließend halbjährlich.
Die Verlaufskontrolle nach Aneurysma-Coiling fand unmittelbar vor der Entlassung des Patienten mittels Magnetresonanzangiographie (MRA) statt. Nach sechs Monaten fanden erneut eine MRA, sowie eine DSA statt. Für den weiteren Verlauf war eine MRA nach zwei Jahren geplant, die sich daraufhin in fünfjährigen Intervallen wiederholen sollten.

2.5.8 Definition der Komplikationen

Die periprozedurale Embolie wurde definiert als eine thrombembolische Komplikation, die während des Eingriffs auftrat. Dabei musste nach dem Eingriff eine klinische Symptomatik im Sinne eines neu aufgetretenen neurologischen Defizits apparent sein. Außerdem musste die Embolie in der diffusionsgewichteten MRT einen Tag nach der Prozedur als Läsion in Erscheinung treten. War die Symptomatik innerhalb von 24 Stunden vollständig rückläufig, wurde sie im klinischen Verlauf als transitorische ischämische Attacke (TIA) klassifiziert. Dauerte es bis zum Verschwinden der Symptomatik länger (bis maximal vier Tage), so wurde ein prolongiertes reversibles ischämisches Defizit (PRIND) diagnostiziert. Ein Bestehen des neurologischen Defizits wurde im klinischen Verlauf als Schlaganfall (Stroke) aufgefasst.
Ein Reperfusionssyndrom umfasst ein Reperfusionsödem mit oder ohne Einblutung in das Territorium des mit einem Stent versorgten Gefäßes. In der Regel äußert sich das Reperfusionssyndrom klinisch mit Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen und fokal neurologischen Defiziten. Analog zur Embolie wurde es anhand der auslösenden Symptomatik im klinischen Verlauf als TIA, PRIND oder Stroke gewertet.

2.6 Messung der Thrombozytenaggregation

2.6.1 Messung mittels Lichttransmissionsaggregometrie

Die Lichttransmissionaggregometrie nach Born ist ein Verfahren bei dem die Thrombozytenaggregation in plättchenreichem Plasma (PRP) als Änderung in der Lichttransmission über die Zeit gemessen wird. Es wurde der Platelet Aggregation Profiler PAP-8E der BIO/DATA Corporation verwendet (Horsham, PA, USA).
Zunächst wurde PRP hergestellt. Dieses wird durch niedrigtourige Zentrifugation (10 min bei 170g = 800-1000 Upm) aus mit Citrat antikoaguliertem Vollblut bei Raumtemperatur (RT) gewonnen. Bevor mit der Thrombozytenfunktionstestung begonnen werden konnte, musste das PRP mindestens 45 Minuten bei RT stehen. Hierdurch wurde die durch Zentrifugation induzierte, passagere Thrombozytenaktivierung beendet. Vor der eigentlichen Messung erfolgte die Eichung des Geräts mit PRP und plättchenarmen Plasma (PPP). Das Ausgangsmaterial, also PRP,

repräsentierte hierbei 0%, das PPP 100% Thrombozytenaggregation. Die Teströhrchen wurden mit Magnetrührern und 250µl PRP befüllt und in die einzelnen Messkanäle des Gerätes eingeführt. Die Messung startete nach Hinzugabe der aggregationsauslösenden Substanzen bei 37°C.

Für eine komplette Thrombozytenfunktionsanalyse mittels LTA stehen bei diesem Gerät acht Kanäle zur Verfügung. Diese wurden jeweils mit den Agonisten ADP (2µM, 10µM), Collagen (2µg/ml), Ristocetin (max. 3x0,5µg/ml), Epinephrine (8µM) und Arachidonsäure (1mM) befüllt. Zur Evaluation der Medikamentenwirkung von Clopidogrel wandten wir unsere Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die beiden mit ADP stimulierten Messansätze.

Hierbei machten wir uns zunutze, dass ADP das Protein GPIIb/IIIa aktiviert, welches daraufhin an Fibrinogen binden kann. So bilden in unseren Messungen die Thrombozyten unter Bildung von Fibrinogenbrücken Konglomerate und aggregieren. Durch die Aggregation steigert sich die Lichtdurchlässigkeit, welche konstant über die Zeit aufgezeichnet wurde. Im Fall einer ausreichenden Medikamentenwirkung verhindert die Anwesenheit von Clopidogrel die Aktivierung von GPIIb/IIIa durch ADP über eine Blockade des ADP-Rezeptors $P2Y_{12}$. Somit kommt es zu einer verminderten und reversiblen Aggregation, gefolgt von einem verminderten Anstieg der Lichttransmission. Die Messung erfolgte über sechs Minuten nach Hinzugabe des ADP. Die Ergebnisse der Messung wurden in Verlaufskurven und Messwerten präsentiert. Ausschlaggebend für die Beurteilung der Wirkung von Clopidogrel war die maximale Aggregation (MA). Überschritt diese in der mit 2µM ADP induzierten Aggregation den Wert von 40%, wurde die Medikamentenwirkung als nicht ausreichend deklariert.

Überschritt der MA-Wert nur knapp den Cut-off von 40%, war die Aggregation aber im Verlauf komplett rückläufig und die mit 10µM ADP induzierte Aggregation deutlich gehemmt und rückläufig, so wurde die Medikamentenwirkung trotzdem als ausreichend erklärt.

Weiter war bei der Auswertung der Kurven darauf zu achten, dass bei einer stattgehabten spontanen Aggregation vor der Stimulation mit ADP , die mit dieser in Zusammenhang stehende Änderung in der Lichttransmission von dem MA-Wert subtrahiert werden musste, um den wahren MA-Wert zu erhalten.

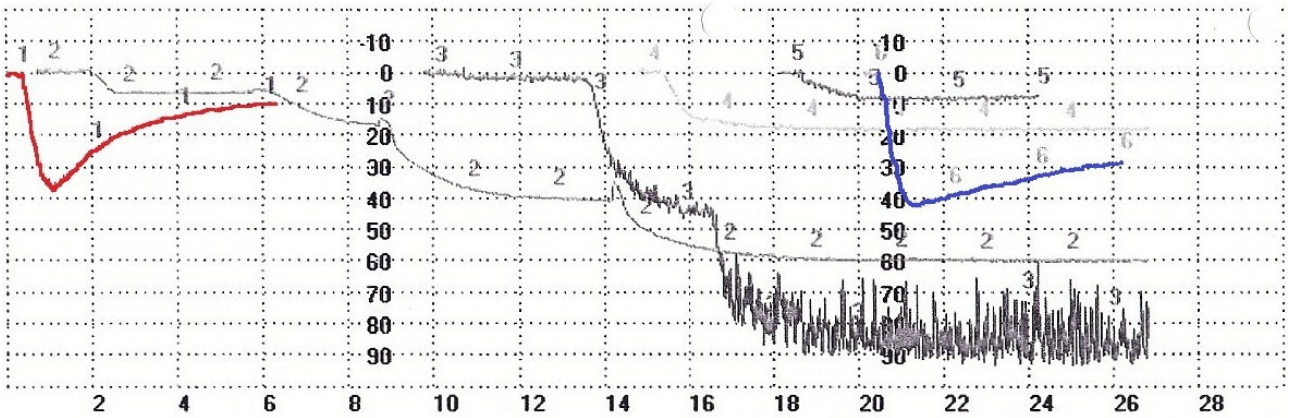


Abbildung 2: LTA Kurvenverlauf eines Clopidogrel-Responders. Die rote Kurve stellt den mit 2µM ADP, die blaue Kurve den mit 10µM ADP induzierten Aggregationverlauf dar. Die rote Kurve zeigt die maximale Aggregation (MA) deutlich unter 40% und ist rückläufig. Auch die blaue Kurve zeigt eine deutlich gehemmte Aggregation und Rückläufigkeit.

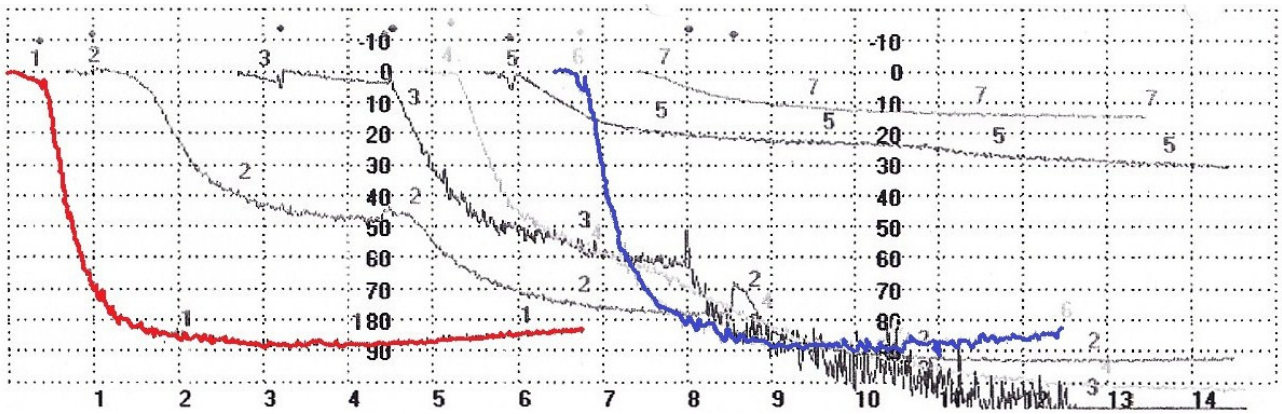


Abbildung 3: LTA Kurvenverlauf eines Clopidogrel-Non-Responders. Die rote Kurve stellt den mit 2µM ADP, die blaue Kurve den mit 10µM ADP induzierten Aggregationverlauf dar. Die rote Kurve zeigt eine maximale Aggregation (MA) von knapp 90% und ist kaum rückläufig. Auch die blaue Kurve zeigt eine ungehemmte Aggregation und keine Desaggregation.

2.6.2 Messung mittelsVerifyNow® P2Y12-Assay (Accumetrics, San Diego, USA)

Das VerifyNow-System ist ein auf Turbidimetrie basierendes optisches Detektionssystem, welches die Thrombozytenaggregation in Vollblut als eine Erhöhung der Lichttransmission misst. Das Gerät enthält mit Reagenzien beschichtete Mikrokügelchen, im Speziellen ein an die Kügelchen gebundenes gefriergetrocknetes Präparat humanen Fibrinogens, Thrombozytenagonisten und Puffer. Das mit Citrat antikoagulierte Vollblut wird automatisch in die Testzelle dosiert. Das VerifyNow Clopidogrel ($P2Y_{12}$) Assay detektiert die $P2Y_{12}$-Rezeptorblockade. Dieses Messprinzip basiert auf

der Fähigkeit der Thrombozyten über GPIIb/IIIa Fibrinogen zu binden. Zu Beginn des Messprozesses wird automatisch Adenosin-5-Diphosphat (ADP) in die Messzelle eingebracht, um eine Thrombozytenaktivierung zu induzieren. Aktivierte Thrombozyten binden daraufhin an die mit Fibrinogen beschichteten Kügelchen und bilden Konglomerate. Thrombozyten, die aufgrund der $P2Y_{12}$ -Rezeptorblockade durch das Medikament Clopidogrel an ihrer Aktivierung gehemmt werden, binden demnach nicht über GPIIb/IIIa an die beschichteten Kügelchen. Je mehr Thrombozyten binden, desto größer ist die Lichttransmission. Das Gerät misst diese Änderung in der Lichttransmission und gibt das Ergebnis in Form von $P2Y_{12}$ Reaction Units (PRU) aus. Ein höherer PRU-Wert spiegelt so eine höhere, ADP-induzierte Thrombozytenaktivität wider und zeigt damit eine schlechtere Medikamentenwirkung.

Das Gerät enthält noch einen zweiten Kanal mit dem synthetischen Peptid „thrombin receptor activating peptide". Dieses Peptid vermag die Thrombozyten unabhängig vom $P2Y_{12}$-Rezeptor und der Anwesenheit von ADP zu aktivieren und wird zum Vollblut hinzugefügt. In diesem Kanal wird so eine maximale Aggregation ausgelöst und optisch detektiert, um die Basisfunktion der Thrombozyten zu erfassen. Diese Basisfunktion wird als BASE-Wert angegeben. Mit Hilfe des BASE-Wertes errechnete das Gerät dann den prozentualen Anteil der Thrombozytenhemmung:

Percentage of inhibition=(BASE-PRU)*100/BASE.

Das zur Messung verwendete Vollblut wurde dem Patienten während der Intervention aus dem liegenden Katheter entnommen. Auch die Messung erfolgte unmittelbar im Katheterlabor.

Die Entscheidung, ob der Patient durch die Gabe von Clopidogrel eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenaggregation erfuhr, wurde nach dem vom Gerätehersteller empfohlenen Cut-off-Wert evaluiert. Demnach erfuhren alle Patienten mit einem PRU<236 eine ausreichende Thrombozytenfunktionshemmung. Werte über dem Cut-off-Wert wurden als nicht ausreichend gehemmte Thrombozytenaggregation gewertet.

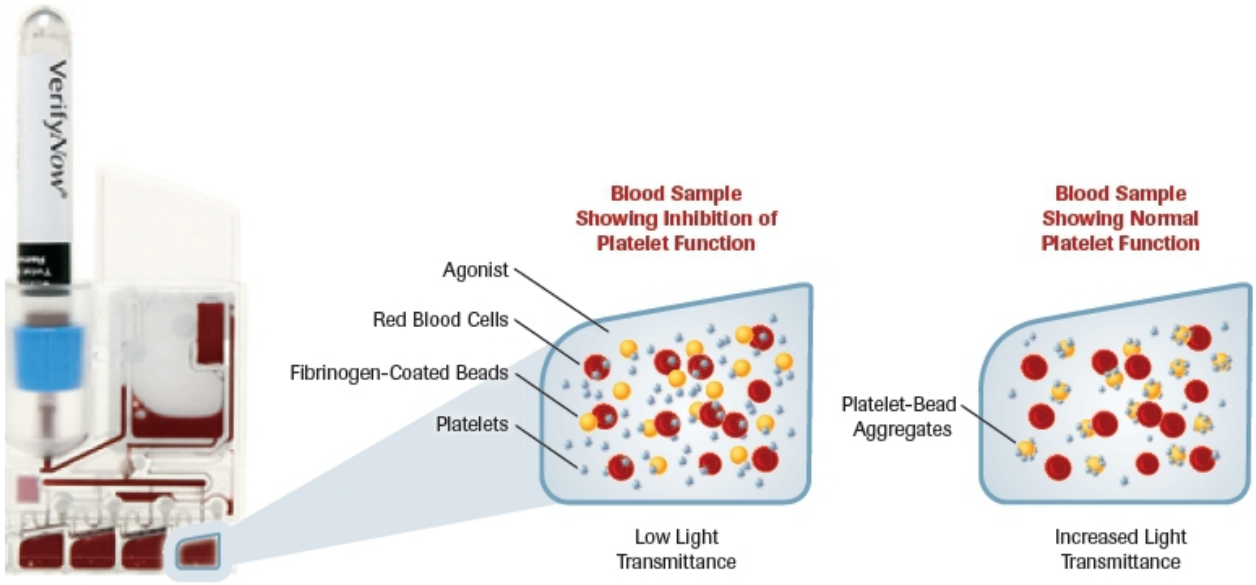


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Messung der Thrombozytenfunktion mittels VerifyNow P2Y12-Assay(http://www.accumetrics.com/wp-content/uploads/2011/03/148011-Lab-Brochure.pdf, 10.12.2012)

2.6.3 Messung mittels Multiplate®-Analyzer (Dynabyte, Munich, Germany)

Der Multiplate-Analyzer ist ein Gerät, das die Thrombozytenaggregation in mit Hirudin antikoaguliertem Vollblut anhand der Änderung des elektrischen Widerstandes, aufgezeichnet über die Zeit, misst (Impedanzaggregometrie). Die Messung findet in einer zur einmaligen Benutzung konzipierten Testzelle statt, die zwei von einander unabhängige, silberbeschichtete, 3,2 mm messende Sensorpaare enthält. Das Gerät enthält fünf Kanäle, welche parallele Messungen ermöglichen.

Die Testzellen wurden mit 300 µl, auf 37°C vorgewärmter Kochsalzlösung, und mit 300 µl des Vollblutes, befüllt. Ein Teflonbeschichteter Magnetrührstab bewegte die Mischung für eine Inkubationszeit von 3 Minuten. Unter Zuhilfenahme der computergesteuerten Pipettierhilfe wurden nun die thrombozytenaktivierenden Substanzen hinzugefügt: Arachidonsäure (0,5mM), sensitiv für Aspirin (ASPI-Test), ADP (6,4µM), sensitiv für Clopidogrel (ADP-Test).

In einer dritten Testzelle wurde thrombin receptor activating peptide (32µM) hinzugefügt. Dabei handelte es sich wiederum um ein synthetisches Peptid, welches die Thrombozyten unabhängig vom $P2Y_{12}$-Rezeptor und der Anwesenheit von ADP zu aktivieren vermochte. Dieser Kanal (TRAP-Test) diente als Kontrollmessung und war darüber hinaus auch sensitiv für GPIIa/IIIb-Rezeptorantagonisten.

Nun wurden die Thrombozyten von den jeweiligen Agonisten aktiviert und adhärierten an den

Elektroden, was zu einer Erhöhung des elektrischen Widerstands führt. Diese Änderung des Widerstands wurde über sechs Minuten aufgezeichnet und als Kurve dargestellt. Das Gerät errechnete den AUC-Wert (area under aggregation curve), der abermals als zwei unterschiedliche Einheiten dargestellt werden konnte:

1. AU * Minuten (arbitary aggregation units)
2. 10*AU * Minute entspricht 1 U (unit)

Normalerweise divergierten die zwei von den zwei Elektronenpaaren gemessenen Kurven kaum. Sollte dieser Fall dennoch eintreten, wurde das Messergebnis von dem Gerät verworfen.

Je stärker die Thrombozytenaktivierung durch die Agonisten war, desto stärker war auch deren Adhäsion an den Elektroden. Dies führte zu einem Anstieg des elektrischen Widerstandes und somit zu einem erhöten AUC-Wert. Ein hoher AUC-Wert bedeutete eine schlechte bzw. ungenügende Wirkung der Thrombozytenaggregationshemmer.

Die Testergebnisse wurden nach Cut-off-Werten beurteilt: Beim einem Testergebnis des ADP-Tests >40U und einem Testergebnis des ASPI-Tests >45U bestand keine ausreichende Medikamentenwirkung. Der TRAP-Test, also die Kontrollmessung, zeigte bei einer Messung >60U eine normale Thrombozytenaggregation.

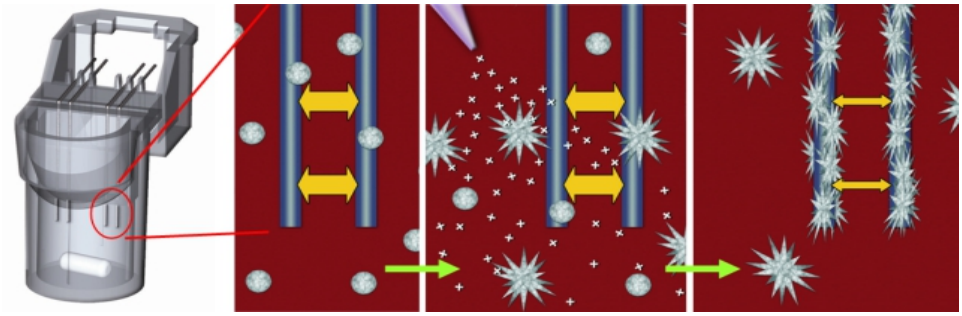


Abbildung 5: Messprinzip Multiplate Analyzer (http://www.multiplate.net/en/detection.php; 30.10.2012)

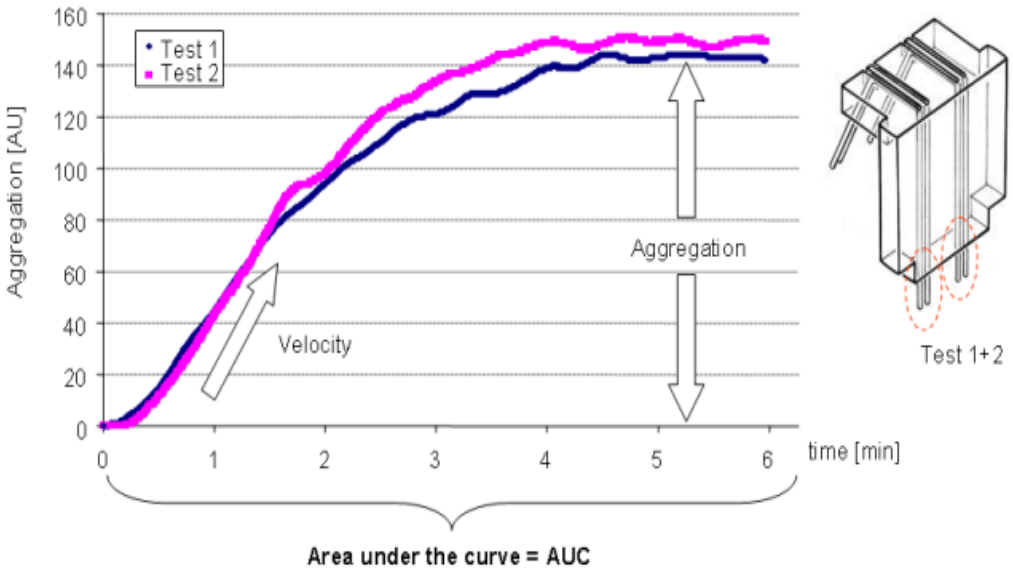


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Messergebnisses beim Multiplate Analyzer (http://www.multiplate.net/en/parameter.php; 30.10.2012)

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

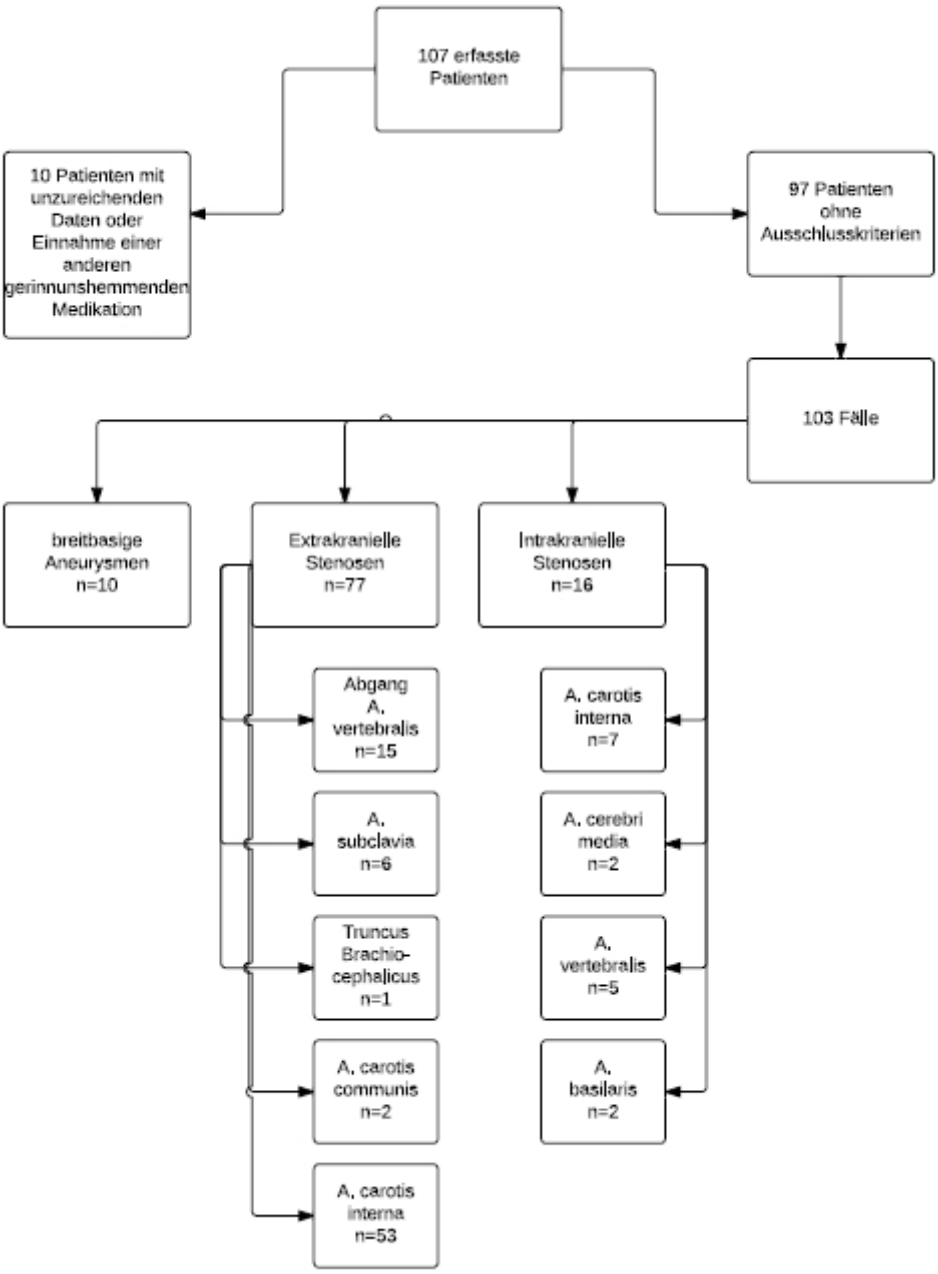


Abbildung 7**:** Größe des Patientenkollektivs, sowie Differenzierung zwischen Art der Behandlung und Lage der einzelnen behandelten Gefäße

Von September 2011 bis einschließlich August 2012 wurden die Daten von 108 Patienten erhoben, die sich in der neuroradiologischen Abteilung der Asklepiosklinik Altona dem endovaskulären Stenting hirnversorgender Arterieren oder einem stentgestützten Coiling breitbasiger, intrakranieller Aneurysmen unterzogen. Die Behandlung erfolgte in jedem Fall elektiv zur Schlaganfallprävention, im Falle der Aneurysmabehandlung als Blutungsprophylaxe.

Acht behandelte Patienten konnten aufgrund des Fehlens oder der unzureichenden Dokumentation

klinischer oder laborchemischer Befunde nicht berücksichtigt werden. Zwei Patienten wurden wegen der Einnahme von Prasugrel an Stelle von Clopidogrel aus der Studie ausgeschlossen.
Bei den verbleibenden 97 Patienten erfolgten insgesamt 103 Behandlungen. In 77 Fällen (74,76%) wurde eine stentgestützte Angioplastie an extrakraniellen, in 16 Fällen (15,53%) an intrakraniellen, hirnversorgenden Gefäßen durchgeführt. In 10 Fällen (9,71%) war ein stentgestüztes Coiling eines breitbasigen Aneurysmas indiziert. Die Behandlungen an den extrakraniellen Gefäßen verteilten sich mit 53 Fällen (51,46%) auf die A. carotis interna, mit 15 Fällen (14,56%) auf den Abgang der A. vertebralis, mit sechs Fällen (5,82%) auf die A. subclavia, mit zwei Fällen (1,94%) auf die A. carotis comunis und mit einem Fall (0,97%) auf den Truncus brachiocephalicus. Die Eingriffe an intrakraniellen Stenosen verteilten sich mit sieben Fällen (6,80%) auf die A. Carotis interna, mit fünf Fällen (4,85%) auf die A. vertebralis, mit zwei Fällen (1,94%) auf die A. cerebri media und mit zwei Fällen (1,94%) auf die A. Basilaris.

3.2 Patientencharakteristik

3.2.1 Geschlecht, Alter, Altersspanne, mRS präinterventionell

Von den 103 behandelten Fällen waren 68 Patienten männlichen Geschlechts (66,02%) und 35 Frauen (33,98%). Das Altersmittel der Patienten betrug 67,17 ± 11,17 Jahre, die Altersspanne lag zwischen 30 und 89 Jahren.
Die präinterventionelle neurologisch funktionelle Beeinträchtigung gemessen am mRS betrug im Mittel 1,01 ± 1,22. 47,57% der Patienten wiesen präinterventionell eine milde bis moderate funktionelle Beeinträchtigung auf.

Kollektiv n=103 Fälle	
Geschlecht	m = 68
Alter in Jahren	67,17 ± 11,17
Altersspanne in Jahren	30 bis 89
mRS präinterventionell	1,01 ± 1,22

Tabelle 1**:** Geschlecht, Alter und präinterventionelle funktionelle Beeinträchtigung

3.2.2 Primär- oder Rezidivbehandlung

Insgesamt wurden 93 Gefäßstenosen behandelt, darunter 80 (86,02%) Primäreingriffe und 13 (13,98%) Eingriffe bei Rezidivstenosen. Unter den primär behandelten Stenosen befanden sich 68

(73,12%) symptomatische, und 12 (12,9%) asymptomatische Stenosen. Die Rezidivstenosen verursachten in fünf (5,38%) Fällen Symptome, in acht (8,6%) blieben sie asymptomatisch.
Unter den Aneurysmabehandlungen befanden sich acht primäre und zwei Rezidivbehandlungen. Acht intrakranielle Aneurysmen waren asymptomatisch. Bei zwei Patienten verursachten die Aneurysmen eine lokale ophtalmoplegische Symptomatik.

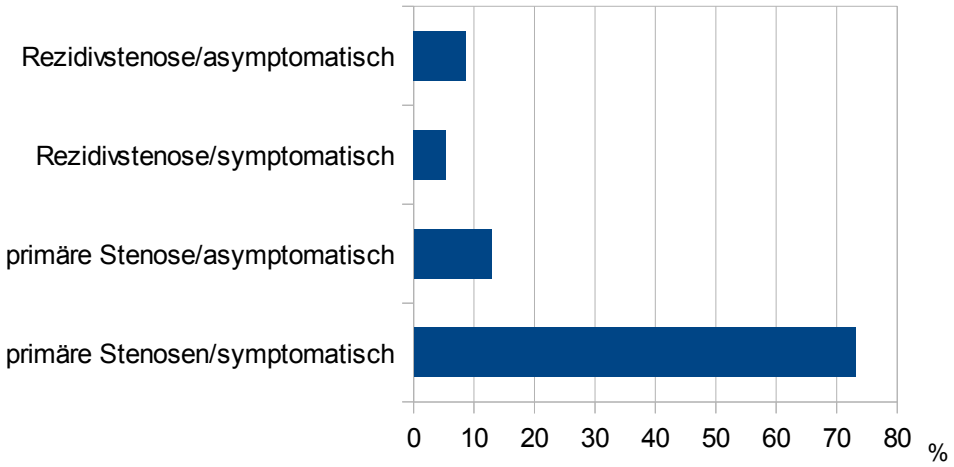


Abbildung 8**:** Symptomatische und asymptomatische Gefäßstenosen

3.3 Komplikationen

3.3.1 Art der Komplikationen

Komplikationen	**14**
Embolien	9
Technische Perforation/ICB	1
Reperfusionssyndrom	3
Dissektion	0
Aneurysma spurium, OP-bedürftig	1

Tabelle 2: Art der Komplikationen

Es traten in 14 Fällen behandlungsassoziierte Komplikationen auf. Neun imponierten als periprozedurale Embolien und drei als Reperfusionssyndrom. In einem Fall kam es bei der Stentversorgung einer intrakraniellen A. carotis interna Stenose zu einer technischen Perforation mit

einer intrazerebralen Blutung. Der Patient erlitt einen major stroke. Ein operationsbedürftiges Aneurysma spurium der Punktionsstelle trat lediglich einmal auf.
Die Embolien traten in fünf Fällen bei der Stentversorgung des Abgangs der A. carotis interna und in zwei Fällen bei der Behandlung des proximalen Abschnitts der A. vertebralis auf. Zwei weitere Embolien erlitten Patienten beim stentgestützten Coiling breitbasiger Aneurysmen.

3.3.2 Komplikationen, klinischer Schweregrad

Embolien: **Klinischer Verlauf**	9
Major stroke (mRS>2)	1
Minor stroke (mRS 0-2)	4
TIA/PRIND	4

Tabelle 3: Embolien im klinischen Verlauf

Die klinische Symptomatik nach stattgehabter Embolie zeigte bei einem Patienten einen major stroke und bei vier Patienten einen minor stroke. In vier Fällen bildete sich die funktionelle Einschränkung vor der Entlassung wieder vollständig zurück.

Reperfusionssyndrom: **Klinischer Verlauf**	3
Minor stroke	1
TIA	2

Tabelle 4: Reperfusionssyndrome im klinischen Verlauf

Ein Patient erlitt einen minor stroke im Rahmen eines Reperfusionssyndroms, in zwei Fällen bildete sich die Symptomatik vollständig zurück.

3.3.3 Komplikationen im dreimonatigen Verlauf

Follow up 3 Monate, n=81 **Kein Follow-up, n=22** **Komplikationen, n=11**	
Ipsilateraler Stroke	1
Ipsilaterlale TIA	3
Kontralateraler Stroke/TIA	1
Asymptomatische Rezidivstenose	4
Symptomatische Rezidivstenose	1
Instent-Thrombose	0
Spontanes Hämatom	0
Behandlungbedürftige Epistaxis	1

Tabelle 5: Komplikationen Follow-up

Vom dreimonatigen Follow-up mittels Telefoninterview wurden 81 Fälle erfasst. In einem Fall kam es zu einem ipsilateralen Schlaganfall. In vier Fällen trat eine asymptomatische, in einem eine symptomatische Rezidivstenose auf. In drei Fällen kam es zu einer ipsilateralen TIA in einem Fall zu einem kontralateralen Schlaganfall. In einem Fall mit doppelter Erhaltungsdosis Clopidogrel kam es zu einer behandlungsbedürftigen Epistaxis, welche nach einmaliger Embolisation sistierte.
Insgesamt erhielten 39 Patienten eine doppelte Erhaltungsdosis Clopidogrel (150mg). Unter diesen Patienten kam es nur in dem oben erwähnten Fall zu einer Epistaxis. Weitere Blutungskomplikationen traten nicht auf.

3.4 Thrombozytenfunktionsbestimmung

3.4.1 Verteilung der Messwerte LTA

Kleinster Meßwert	**Unteres Quartil**	**Median**	**Oberes Quartil**	**Größter Meßwert**	**Mittelwert**	**Standartab weichung**	**Anzahl der Messungen n=**
12	32	40	56	120	46,58	23,84	103

Tabelle 6: Verteilung der LTA-Messwerte (in % der maximalen Thrombozytenaggregation)

Die Messwerte sind Prozentwerte und als prozentualer Anteil einer lichtoptisch gemessenen

Trombozytenaggregation zu verstehen. Die Werte bewegen sich um den Median 40% und das arithmetische Mittel 46,58% MA. Abbildung 9 zeigt graphisch die Verteilung der Messwerte.

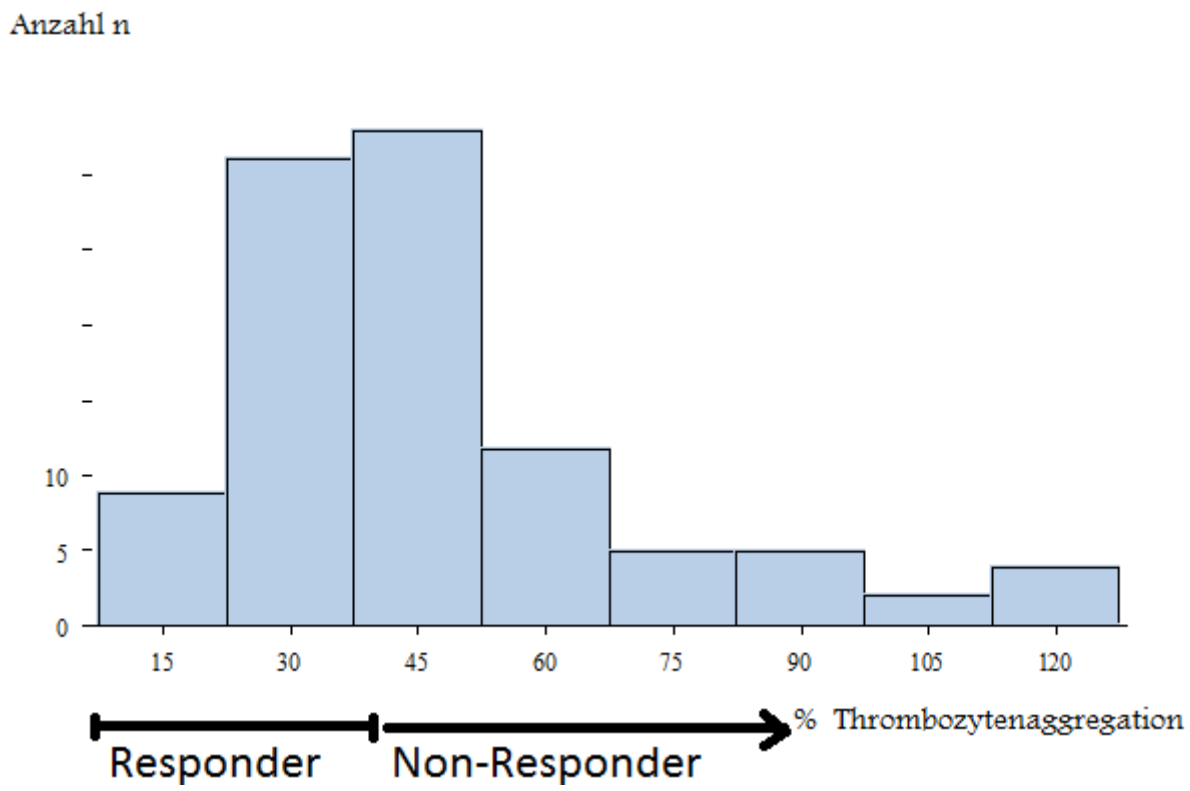


Abbildung 9: Verteilung der Messwerte bei der LTA

3.4.2 Verteilung der Messwerte der Multiplate Impedanzaggregometrie

Kleinster Meßwert	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Größter Meßwert	Mittelwert	Standartabweichung	Anzahl der Messungen n=
15	23	31	50	89	37,72	19,49	103

Tabelle 7: Verteilung der Messwerte bei der Multiplate Impedanzaggregometrie (AUC: area under the curve in Units)

Die in der Tabelle 7 dargestellten Messwerte sind, wie im Methodenteil beschrieben, als AUC-Werte zu verstehen und werden in Units (U) dargestellt. Die gemessenen Werte bewegen sich um den Median 31U und das arithmetische Mittel 37,72U. Abbildung 10 erläutert graphisch die Verteilung der Messwerte.

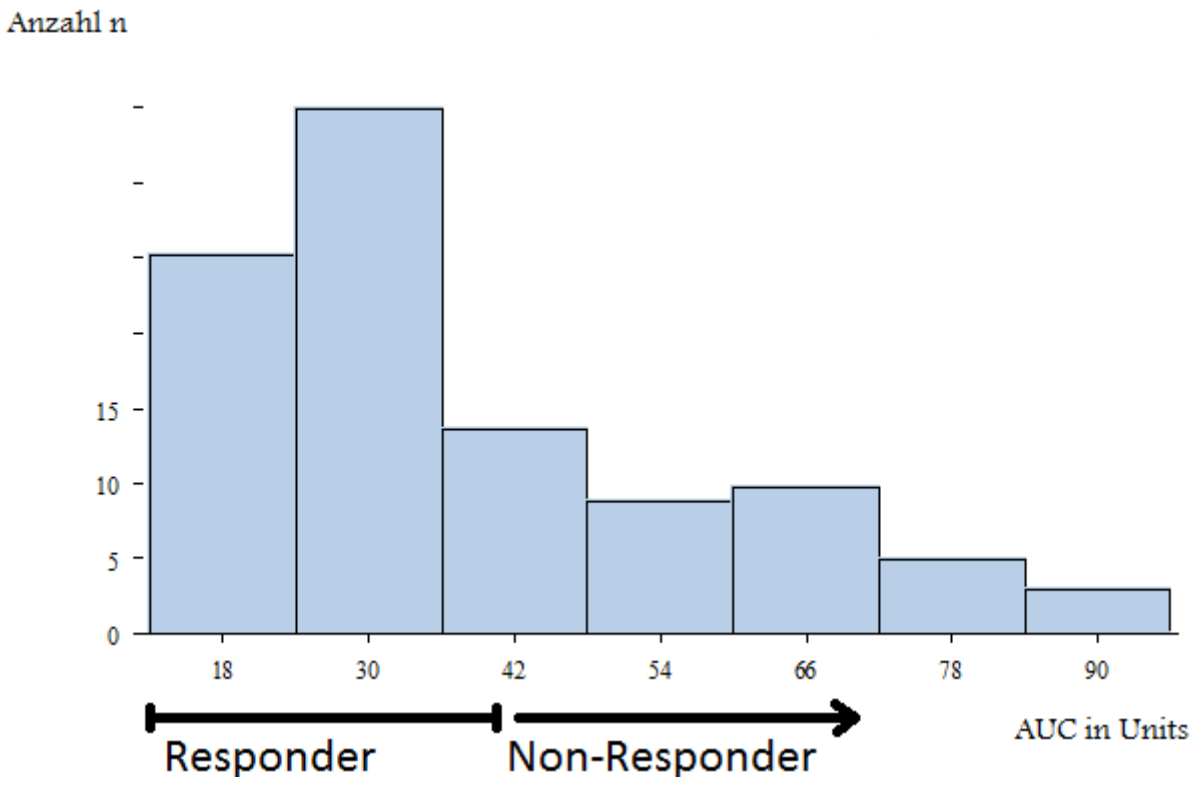


Abbildung 10: Verteilung der Messwerte bei der Multiplate Impedanzaggregometrie

3.4.3 Verteilung der Messwerte bei der Messung mittels VerifyNow P2Y12- Assay

Kleinster Meßwert	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Größter Meßwert	Mittelwert	Standartab weichung	Anzahl der Messungen n=
42	185	244	304	393	242,28	79,44	103

Tabelle 8: Verteilung der Messwerte beim VerifyNow P2Y12-Assay (in PRU: P2Y12-Reaction-Units)

Die in Tabelle 8 dargestellten Messwerte sind, wie im Methodenteil beschrieben, als PRU-Werte zu verstehen. Die gemessenen Werte bewegen sich um den Median 244 PRU und um das arithmetische Mittel 242,28 PRU. Abbildung 11 illustriert graphisch die Verteilung der Messwerte.

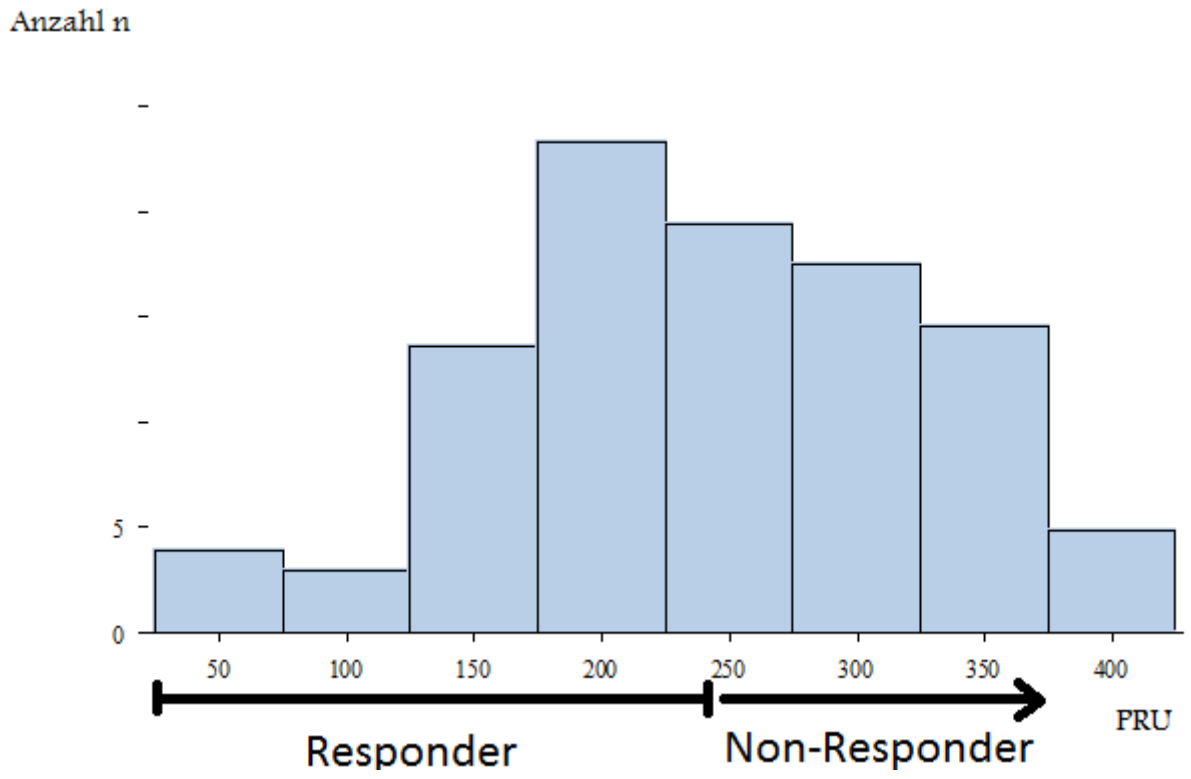


Abbildung 11: Verteilung der Messwerte VerifyNow P2Y12-Assay

3.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Messverfahren zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation identifizierten nach Anwendung der beschriebenen Cut-off-Werte die in Tabelle 9 geschilderten Anzahlen von Clopidogrel-Non-Respondern. Dabei erzielte das point-of-care Verfaren VerifyNow P2Y12-Assay mit 52 (50,49%) die höchste Fallzahl. Die LTA nach Born beschrieb in 49 (47,57%) und die Multiplate Impedanzaggregometrie in 35 Fällen ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel.

Testverfahren	Absolute Häufigkeit von Clopidogrel-Non-Respondern (N=)	Relative Häufigkeit bei 103 Messungen
VerifyNow P2Y12-Assay	52	50,49%
Multiplate Impedanzaggregometrie	35	35,92%
LTA	49	47,57%

Tabelle 9: Häufigkeit der Clopidogrel-Non-Response in den einzelnen Testverfahren

In lediglich 34 (33,01%) Fällen zeigte die Thrombozytenfunktionsbestimmung eine ausreichende Wirkung von Clopidogrel in allen drei verwandten Verfahren an. In 69 Fällen (66,99%) wird ein Non-Responder-Status in mindestens einem Verfahren, in 43 Fällen in mindestens zwei Verfahren identifiziert.

Non-Responder in n Verfahren	Absolute Häufigkeit (N=)	Relative Häufigkeit bei 103 Messungen
0	34	33,01%
In mindestens 1 Verfahren	69	66,99%
In mindestens 2 Verfahren	43	41,75%
3	24	23,30%

Tabelle 10: Häufigkeit der Clopidogrel-Non-Response in keinem, einem, zwei oder drei Verfahren.

Non-Responder in n Verfahren	Absolute Häufigkeit (N=)	Relative Häufigkeit bei 103 Messungen	Anzahl der Embolien
0	34	33,01%	2
In mindestens 1 Verfahren	69	66,99%	7
In mindestens 2 Verfahren	43	41,75%	6
3	24	23,30%	4

Tabelle 11: Häufigkeit der Clopidogrel-Non-Response in keinem, einem, zwei oder drei Verfahren und Anzahl der aufgetretenen Embolien.

ASS-Non-Responder:

Die ASS-Response wurde lediglich mittels LTA und Multiplate Impedanzaggregometrie erfasst und daher in die Auswertung nicht miteinbezogen.

ASS-Non-Responder wurden von der LTA in drei (2,91%) Fällen erkannt. In allen drei Fällen lag gleichzeitig eine Clopidogrel-Non-Response in der LTA vor. Die Multiplate Impedanzaggregometrie identifizierte in acht (7,77%) Fällen ASS-Non-Responder von denen auch gleichzeitig 6 Clopidogrel-Non-Responder waren. Die beiden Messmethoden stimmten in keinem Fall bezüglich der ASS-Non-Response in ihren Ergebnissen überein.

3.5 Korrelation der Messverfahren

Die Korrelation der Messverfahren beinhaltete eine Korrelation der stetigen Messwerte. Dabei zeigten die LTA und die Multiplate Impedanzaggregometrie den stärksten Zusammenhang mit einem r-Wert von 0,52. Die Messwerte von der LTA und VerifyNow P2Y12-Assay korrelierten mit einem r-Wert von 0,33. Der schwächste Zusammenhang bestand zwischen den Messwerten der Multiplate Impedanzaggregometrie mit dem VerifyNow P2Y12-Assay mit einem r-Wert von 0,28. Alle Korrelationen erreichten das Signifikanzniveau.

	r-Wert	**p-Wert**
LTA (2µM ADP) und Multiplate Impedanzaggregometrie	0,52	< 0,0001
LTA (µM ADP) und VerifyNow P2Y12-Assay	0,33	0,0008
VerifyNow P2Y12-Assay und Multiplate Impedanzaggregometrie	0,28	0,0041

Tabelle 12: Korrelation der Messverfahren

3.6 Messergebnisse in Zusammenhang mit periprozeduralen Embolien

3.6.1 Boxplots

Die Behandlungsfälle wurden in zwei Gruppen bezüglich dem Stattfinden oder dem Ausbleiben einer periprozeduralen Embolie eingeteilt. Die Embolie-Gruppe bilden neun, die Gruppe ohne periprozedurale Embolien 94 Behandlungsfälle. Anschließend wurden die Messwerte der beiden

Gruppen in jedem einzelnen Verfahren in einem Boxplot gegenübergestellt.

Die Messwerte der LTA bewegten sich in der Embolie-Gruppe um den Median 57% MA und in der komplikationslosen Gruppe 39% MA und damit knapp unter dem Cut-off-Wert von 40% MA. Die Emboliegruppe zeigt grenzwertig signifikant (p=0,0658) erhöhte Messwerte.

Die Messwerte des VerifyNow P2Y12-Assay haben in der Embolie-Gruppe den Median 281 PRU, in der Gruppe ohne Embolie 236,5 PRU und liegen damit auch hier nahe am Cut-off-Wert von 236 PRU.

Die Ergebnisse der Messung mittels Multiplate Impedanzaggregometrie zeigten in der Embolie-Gruppe einen Median von 28U und in der gegenübergestellten Gruppe sogar einen leicht erhöhten Median von 31,5U. Dementsprechend konnte zwischen den beiden Gruppen bei diesem Messverfahren auch kein signifikanter Unterschied (p=0,9860) in den Messergebnissen aufgezeigt werden. Die Ergebnisse sind graphisch in den Abbildung 12 bis 14 illustriert.

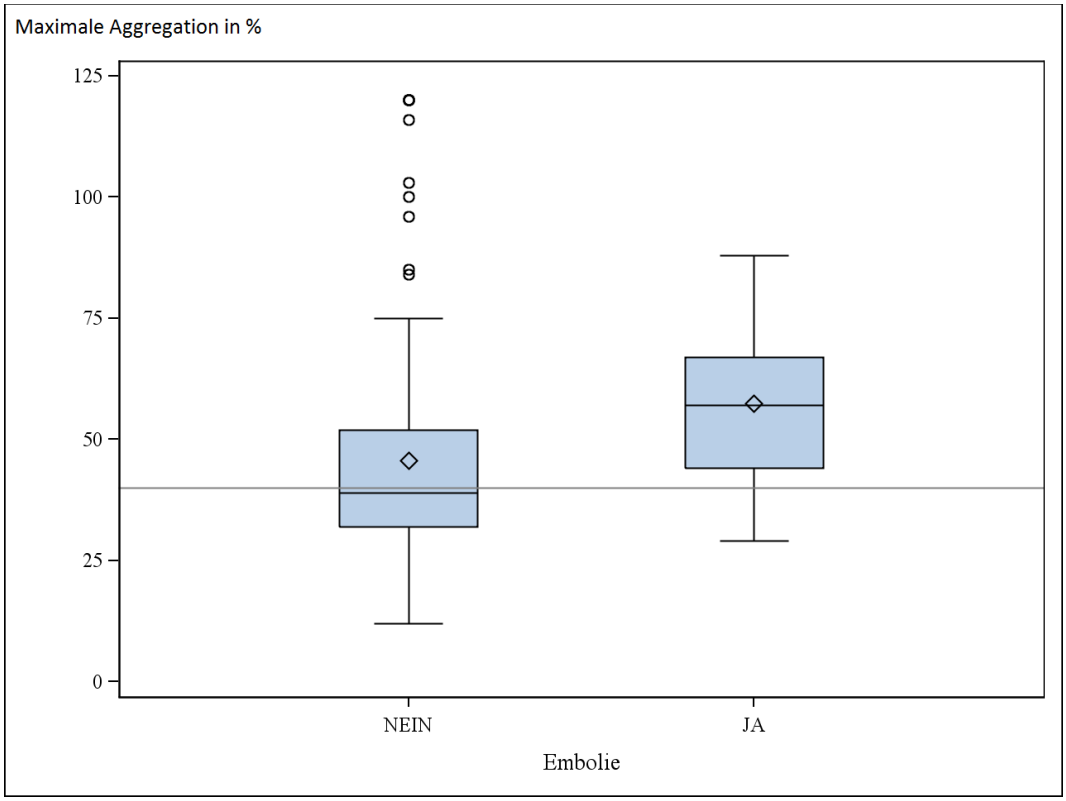


Abbildung 12: Verteilung der Messwerte der LTA bezüglich des Ereignisses Embolie

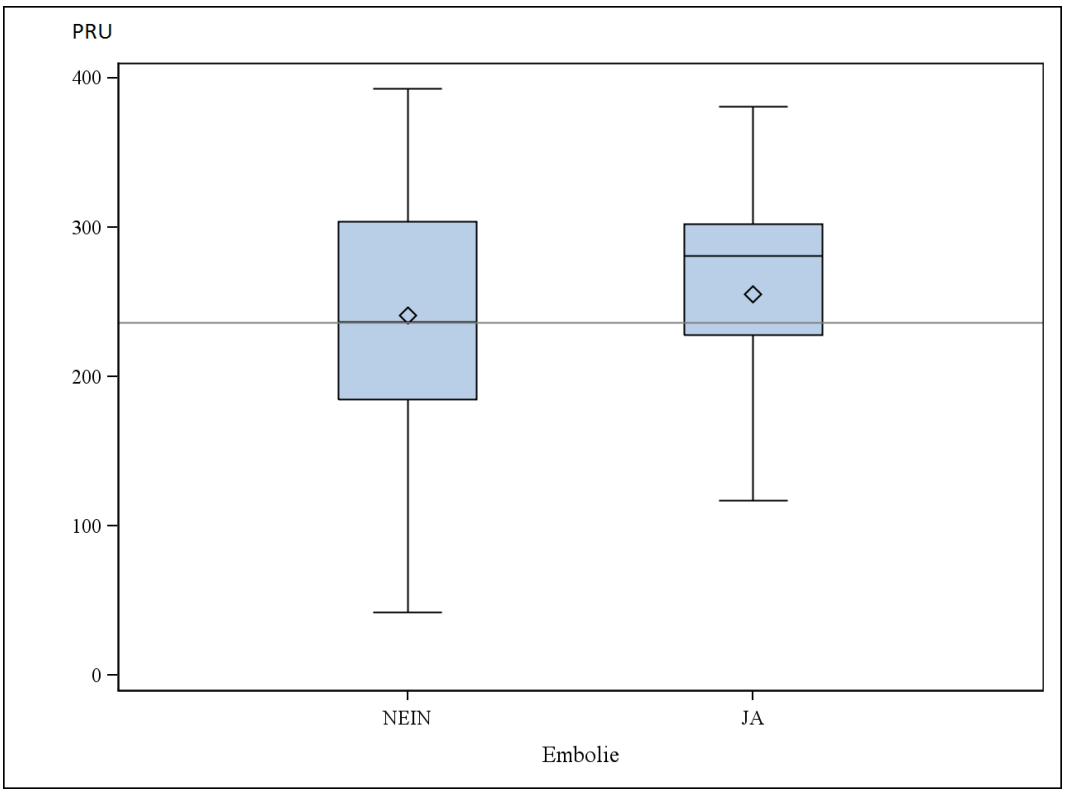


Abbildung 13: Verteilung der Messwerte des VerifyNow P2Y12-Assay bezüglich des Ereignisses Embolie

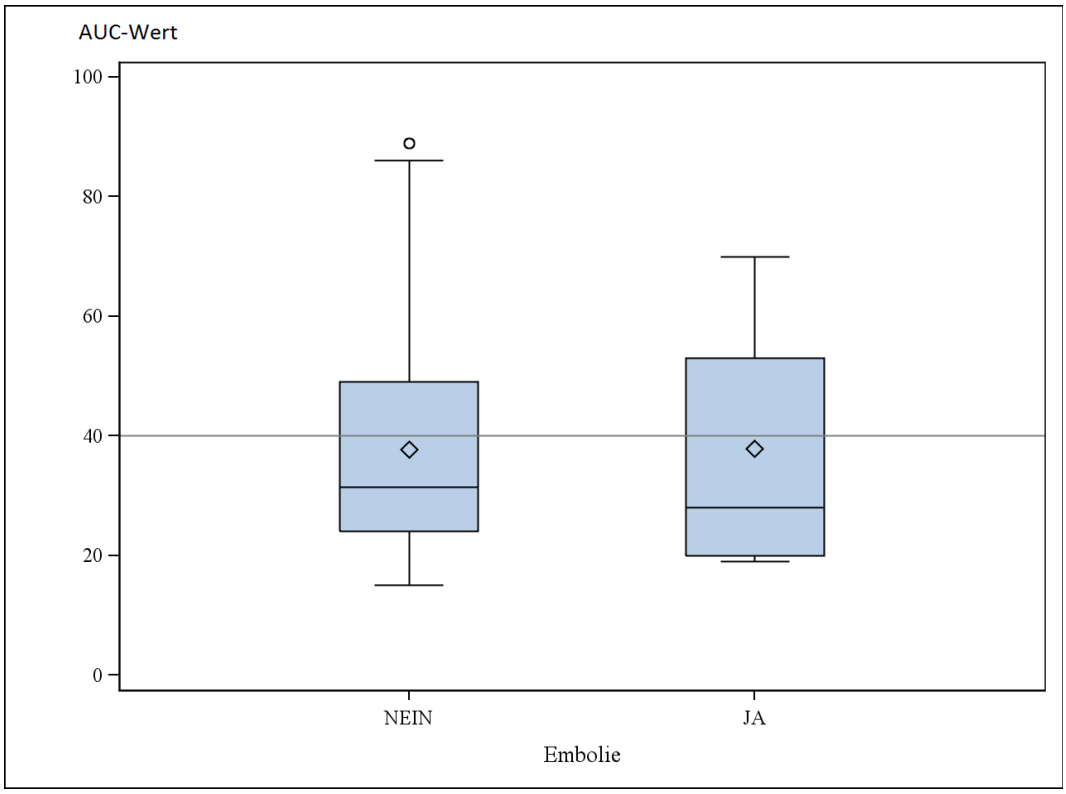


Abbildung 14: Verteilung der Messwerte der Multiplate Impedanzaggregometrie bezüglich des Ereignisses Embolie

3.6.2 Individuelle Testergebnisse

In den Abbildungen 15 bis 17 sind alle drei Messverfahren dargestellt. Die quantitativen Testergebnisse sind nach ansteigenden Werten aufgetragen worden. Behandlungsfälle, bei denen periprozedurale Embolien auftraten, sind als rotes Kreuz dargestellt. Die zur x-Achse parallel verlaufende Linie stellt den verwendeten Cut-off-Wert dar. Jeder Fall, der sich über dieser Linie befindet, wurde von dem jeweiligen Testverfahren als Clopidogrel-Non-Responder identifiziert.

Von neun Fällen mit periprozeduraler Embolie erkennt die LTA in sieben, die Multiplate Impedanzaggregometrie in vier und der VerifyNow P2Y12-Assay in sechs Fällen einen Non-Responder-Status.

Die Fälle mit den Nummern 53 und 54 entsprechen zwei konsekutiven Interventionen bei einem Patienten. Dieser Patient wurde innerhalb eines Klinikaufenthaltes zweizeitig an symptomatischen Stenosen der A. carotis interna und der A. vertebralis behandelt. In beiden Fällen traten periprozedurale, embolisch bedingte TIA auf. Die Messung der Thrombozytenfunktion zeigte bei beiden Prozeduren in allen drei Verfahren einen Responder-Status an.

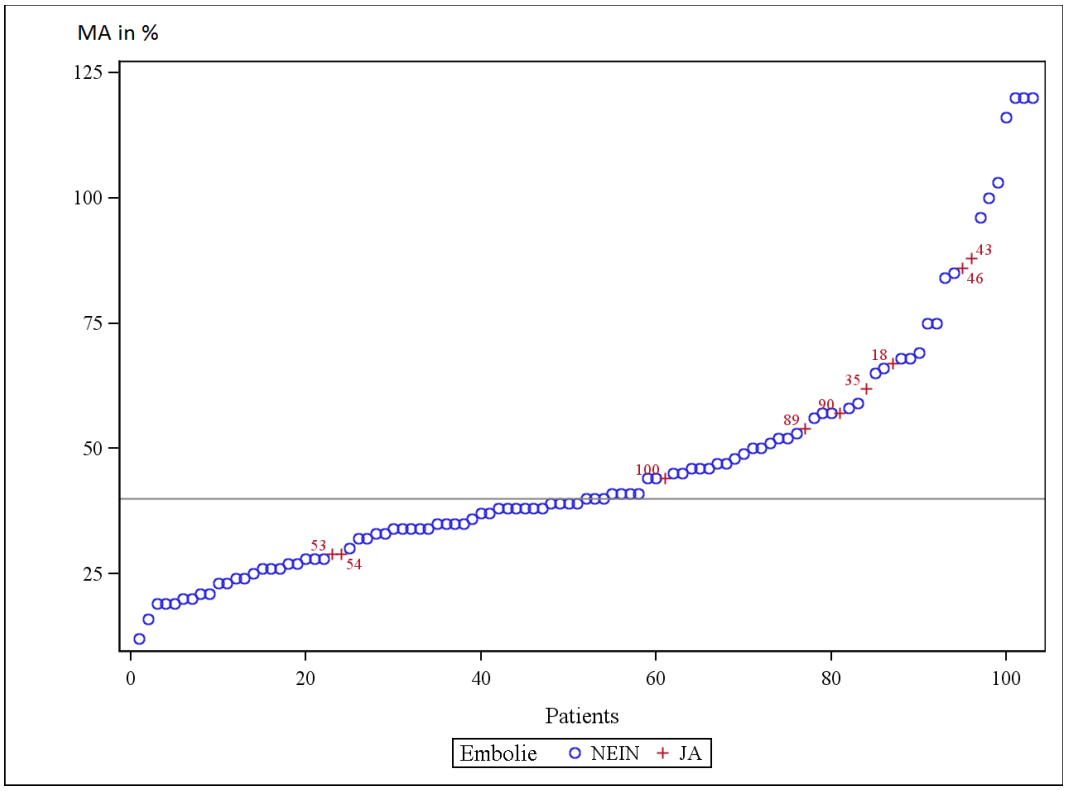


Abbildung 15: Darstellung der nach Größe sortierten MA-Werte der LTA

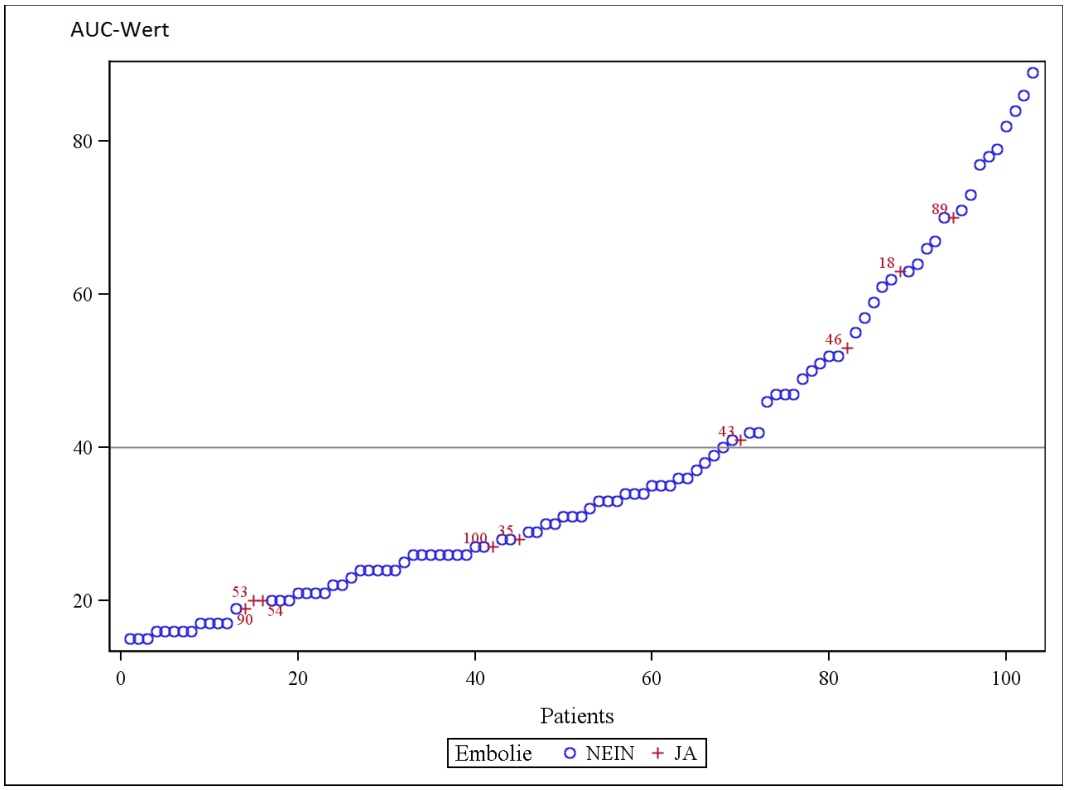


Abbildung 16: Darstellung der nach Größe sortierten AUC-Werte der Multiplate Impedanzaggregometrie

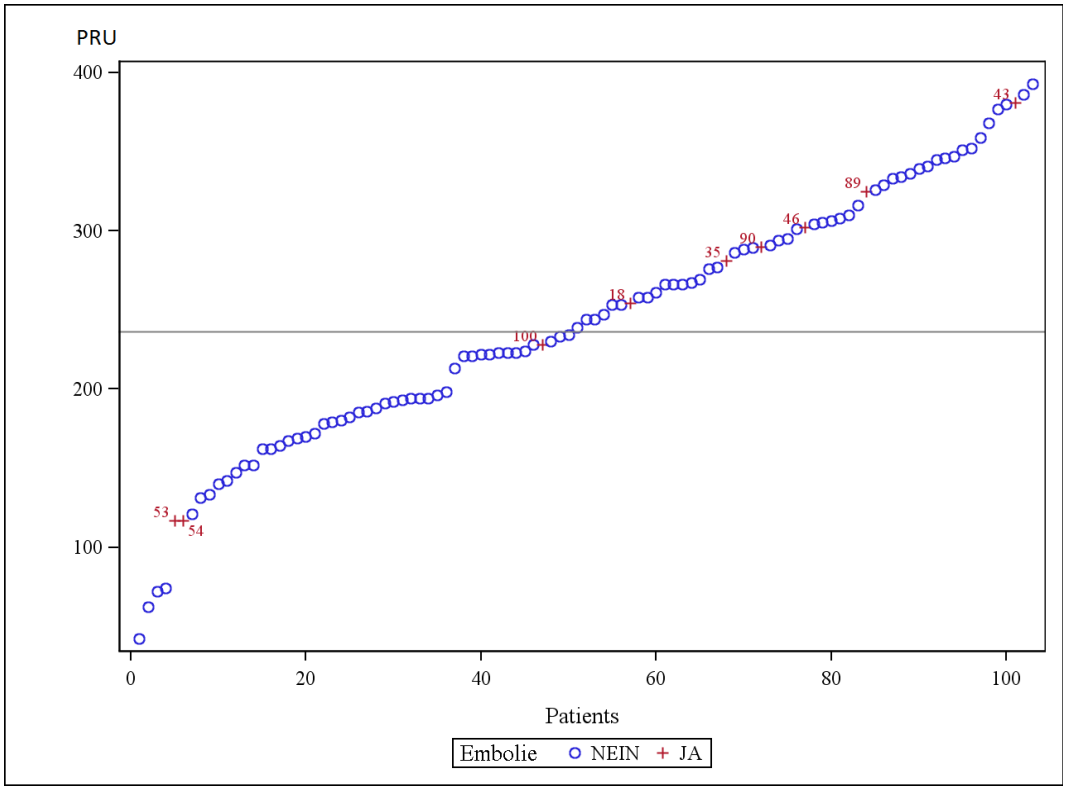


Abbildung 17: Darstellung der nach Größe sortierten PRU-Werte des VerifyNow P2Y12-Assay

3.6.3 Scatterplots

In den Abbildungen 18 bis 20 sind die quantitativen Testergebnisse der einzelnen Messverfahren gegeneinander aufgetragen worden. Die Cut-off-Werte zur Beurteilung der Testergebnisse sind abermals als Achsenparallele eingezeichnet und Behandlungsfälle mit periprozeduraler Embolie sind als rotes Kreuz gekennzeichnet.

Die LTA und der VerifyNow P2Y12-Assay (Abb. 18) kamen in 70 Fällen (67,96%) qualitativ zu gleichen Ergebnissen. Bezüglich periprozeduraler Embolien zeigen sechs von neun Fällen in beiden Verfahren übereinstimmend eine unzureichende Medikamentenwirkung an.

Die LTA und die Multiplate Impedanzaggregometrie (Abb. 19) kamen in 80 Fällen (77,67%) qualitativ zu gleichen Ergebnissen. Bezüglich periprozeduraler Embolien zeigten aber nur vier von neun Fällen in beide Verfahren übereinstimmend eine unzureichende Medikamentenwirkung an.

Die Multiplate Impedanzaggregometrie und der VerifyNow P2Y12-Assay (Abb. 20) kamen in 68 Fällen (66,02%) qualitativ zu gleichen Ergebnissen. Bezüglich periprozeduraler Embolien zeigten auch hier nur vier von neun Fällen in beiden Verfahren übereinstimmend eine unzureichende Medikamentenwirkung.

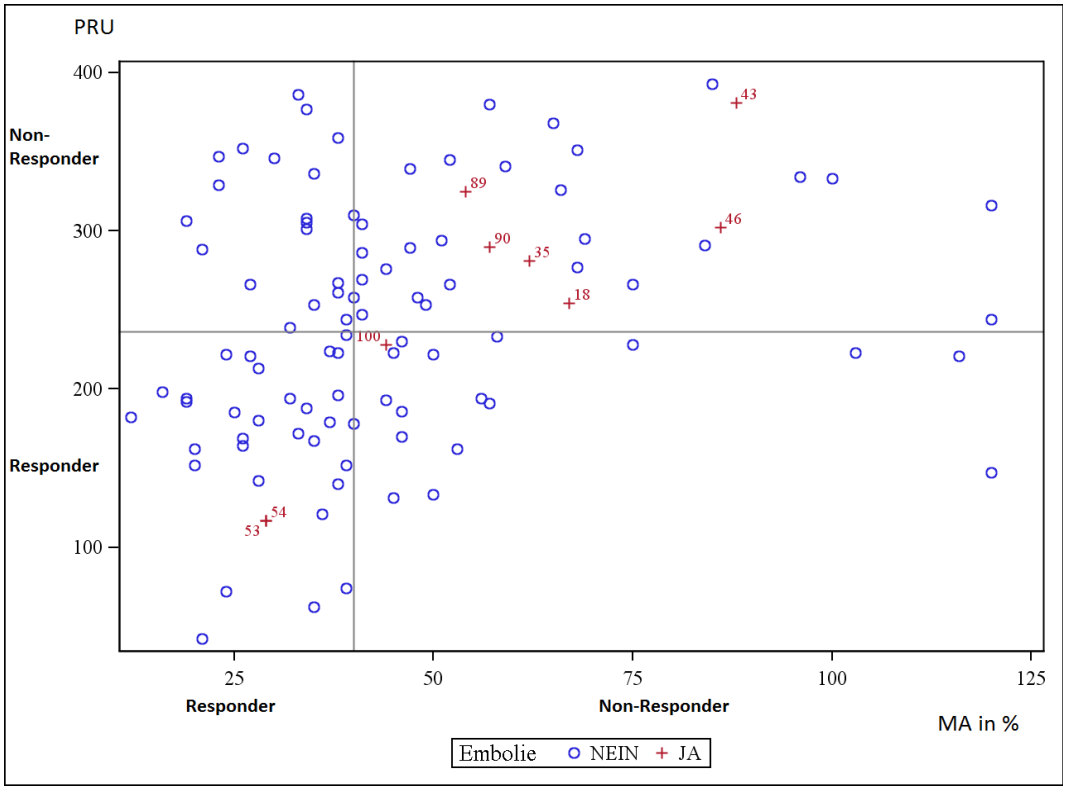


Abbildung 18: Vergleich der Messergebnissse zwischen der LTA und dem VerifyNow P2Y12-Assay. Die Messergebnisse der LTA sind auf der x-Achse, die von VerifyNow auf der y-Achse aufgetragen. (LTA-Non-Responder: MA>40%; VerifyNow-Non-Responder: PRU>236U)

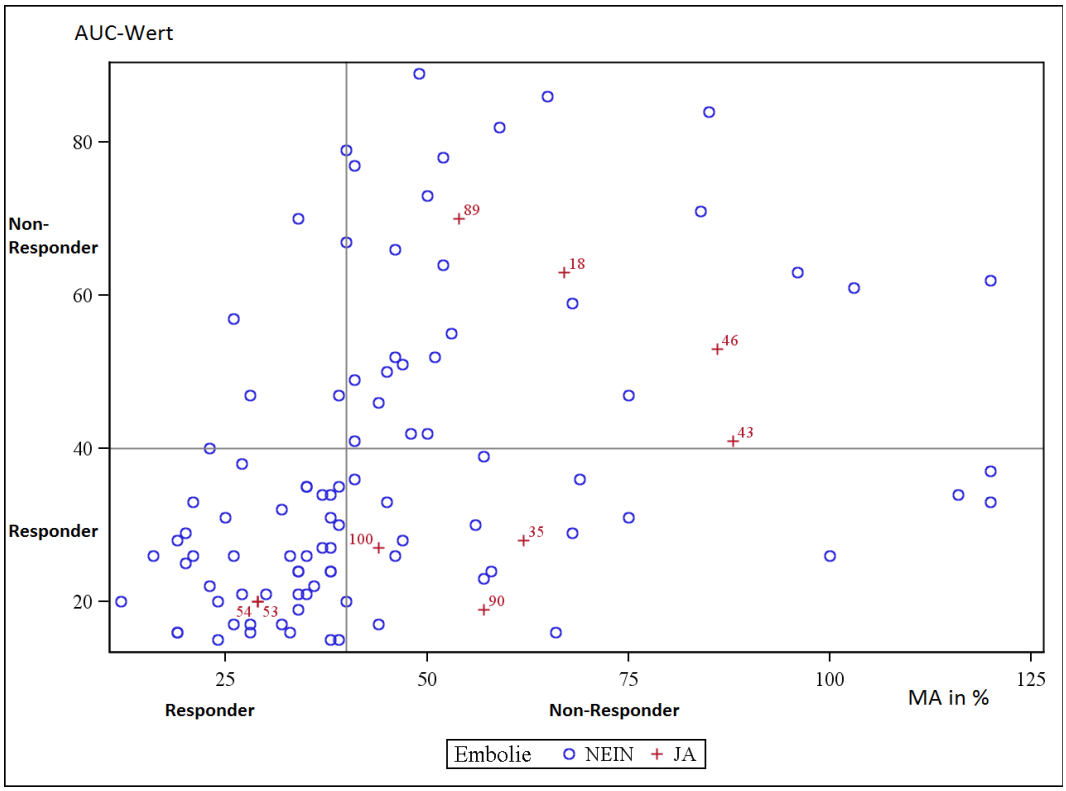


Abbildung 19: Vergleich der Messergebnisse zwischen der LTA und der Multiplate Impedanzaggregometrie. Die Messergebnisse der LTA sind auf der x-Achse, die der Multiplate Impedanzaggregometrie auf der y-Achse aufgetragen. (LTA-Non-Responder: MA>40%; Multiplate-Non-Responder AUC>40U)

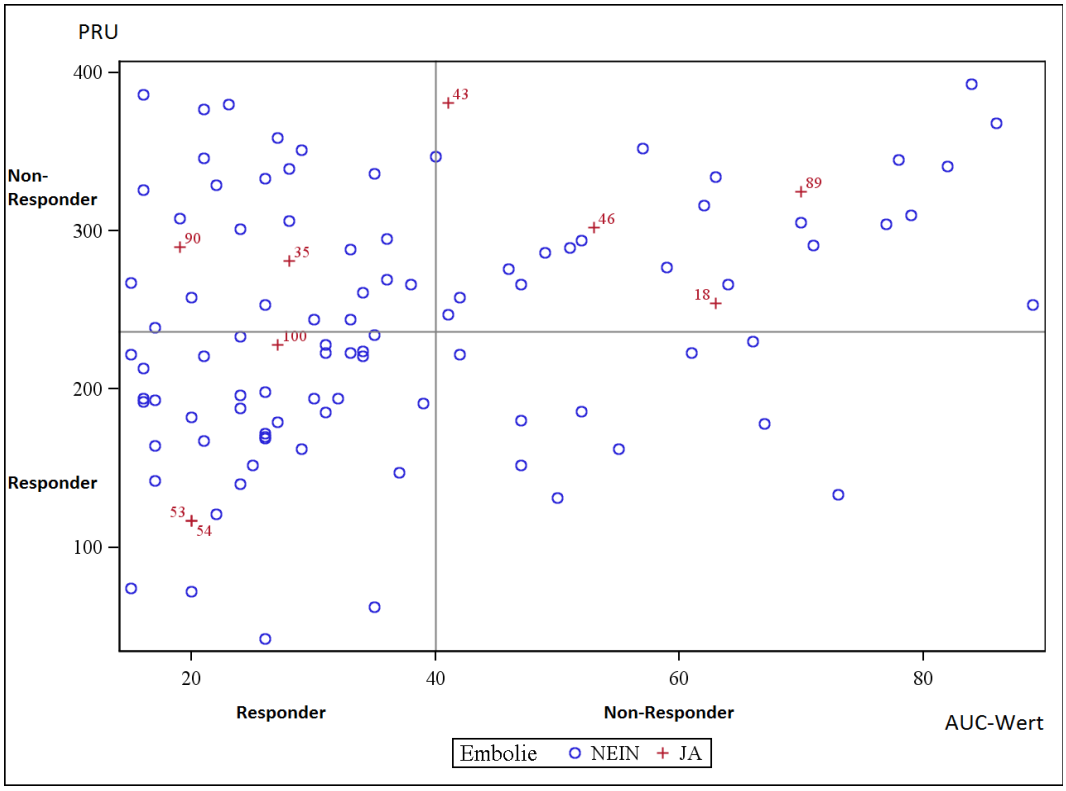


Abbildung 20: Vergleich der Messergebnisse zwischen der Multiplate Impedanzaggregometrie und dem VerifyNow P2Y12-Assay. Die Messergebnisse der Multiplate Impedanzaggregometrie sind auf der x-Achse, die von VerifyNow auf der y-Achse aufgetragen. (Multiplate-Non-Responder AUC>40U; VerifyNow-Non-Responder: PRU>236U)

3.6.4 Clopidogrel-Non-Responder in mindestens einem/zwei Verfahren und Korrelation mit dem Ereignis Embolie

Non-Responder in mindestens einem der drei Testverfahren waren 69 Fälle von denen 7 (10,14%) eine periprozedurale Embolie erlitten. In zwei Fällen trat eine Embolie trotz negativer Testergebnisse in allen drei Verfahren auf. Diese zwei Fälle sind auf zwei Eingriffe bei dem selben Patienten zurückzuführen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Ergebnis Clopidogrel-Non-Responder in mindestens einem Verfahren und dem Auftreten einer Embolie nachgeweisen werden (r=0,07098; p=0,4762).

Mindestens zwei von den drei Messverfahren zeigten in 43 Fällen eine unzureichende Medikamentenwirkung an von denen 6 (13,95%) eine periprozedurale Embolie erlitten. Auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis Clopidogrel-Non-Responder in mindestens zwei von drei Messverfahren und dem Auftreten einer Embolie (r=0,15636; p=0,1147).

Non-Responder in mind. einem Verfahren	Periprozedurale Embolie: ja	Periprozedurale Embolie: nein	Summe
ja	7	62	69
nein	2	32	34

Tabelle 13: Non-Responder in mind. einem Verfahren und Auftreten einer Embolie

Non-Responder in mind. 2 Verfahren	Periprozedurale Embolie: ja	Periprozedurale Embolie: nein	Summe
ja	6	37	43
nein	3	57	60

Tabelle 14: Non-Responder in mind. zwei von drei Verfahren und Auftreten einer Embolie

Non-Responder in allen 3 Verfahren	Periprozedurale Embolie: ja	Periprozedurale Embolie: nein	Summe
ja	4	20	24
nein	5	74	79

Tabelle 15: Non-Responder in allen drei Verfahren und Afutreten einer Embolie

3.7 Multivariate Outcome-Analyse

Die multivariate Outcome-Analyse erfolgte anhand der definierten dichotomisierten Behandlungsfaktoren wie Alter (≤68 vs. >68), Geschlecht (m vs. w), Symptomatik der Stenose bzw. des Aneurysmas (asymptomatisch vs. symptomatisch), Art der Diagnose (Stenose vs. Aneurysma), sowie anhand des Responderstatus der drei Testverfahren (Responder vs Non-Responder). Das Outcome wurde anhand des Auftretens einer periprozeduralen Embolie (Embolie vs. keine Embolie) dichotomisiert. Bezüglich des Outcomes konnte für keinen Behandlungsfaktor ein statistisch signifikanter Bezug gefunden werden.

Non-Responder weisen eine deutlich erhöhte Embolierate in allen drei Verfahren auf. Besonders deutlich wird dies bei der LTA (3,7% vs. 14,29%). Der Unterschied ist jedoch in der multivariaten Analyse nicht signifikant.

Outcome	Summe	Embolie: nein		Embolie: ja		p-Wert
Behandlungs-faktoren	**n**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Total	103	94	91,26	9	8,74	
Alter						
≤68	53	48	90,57	5	9,43	1
>68	50	46	92	4	8	
Geschlecht						
männlich	68	60	88,24	8	11,76	0,1619
weiblich	35	34	97,14	1	8,26	
Klinische Symptome						
ja	75	70	93,33	5	6,67	0,25
nein	28	24	85,71	4	14,29	
Diagnose						
Stenose	93	86	92,47	7	7,53	0,2110
Aneurysma	10	8	80	2	20	
VerifyNow P2Y12-Assay						
Non-Responder	52	46	88,46	**6**	**11,54**	0,4878
Responder	51	48	94,12	**3**	**5,88**	
Multiplate Impedanzaggregometrie						
Non-Responder	35	31	88,57	**4**	**11,43**	0,4847
Responder	68	63	92,65	**5**	**7,45**	
LTA						
Non-Responder	49	42	85,71	**7**	**14,29**	0,0819
Responder	54	52	96,30	**2**	**3,70**	

Tabelle 16: Multivariate dichotomisierte Analyse bezüglich dem Stattfinden einer periprozeduralen Embolie

3.8 Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte der einzelnen Testverfahren bezogen auf das Auftreten einer periprozeduralen Embolie

Berechnet wurden anhand der in den Tabellen 17 bis 19 dargestellten Vierfeldertafeln die Sensitivität, Spezifität, der negative und positive prädiktive Wert der qualitativen Ergebnisse der einzelnen Testverfahren bezogen auf das Auftreten einer periprozeduralen Embolie. In diesem Kontext ist die Sensitivität der Anteil an Non-Respondern, die eine Embolie erleiden („richtig positive“), im Verhältnis zu allen Embolien. Eine hohe Sensitivität bedeutet viele „richtig positive“

(Non-Responder mit Embolie) und wenig „falsch negative“ (Responder mit Embolie) Testergebnisse.
Die Spezifität beschreibt den Anteil an Respondern, die keine Embolie erleiden („richtig negative“), im Verhältnis zu allen Gesunden. Eine hohe Spezifität bedeutet viele „richtig negative“ (Responder ohne Embolie) und wenige „falsch positive“ (Non-Responder ohne Embolie) Testergebnisse.
Der positiv prädiktive Wert (PPV) ist der Anteil „richtig positiver“ (Non-Responder mit Embolie) an allen positive Testergebnissen (Non-Reponder), gibt also an, wie viele als Non-Responder klassifizierte Personen auch wirklich eine Embolie erleiden.
Der negativ prädiktive Wert (NPV) ist der Anteil „richtig negativer“ (Responder ohne Embolie) an allen negativen Testergebnissen (Responder). Er gibt also an, wie viele als Responder klassifizierten Personen auch wirklich gesund bleiben.

	Gesamt	VerifyNow P2Y12-Assay positiv (Non-Responder)	VerifyNow P2Y12-Assay negativ (Responder)
Embolie	9	6	3
Keine Embolie	94	46	48
Summe	103	52	51

Tabelle 17: Vierfeldertafel Testergebnisse VerifyNow P2Y12-Assay und Embolie

	Gesamt	Multiplate Impedanzaggregometrie positiv (Non-Responder)	Multiplate Impedanzaggregometrie negativ (Responder)
Embolie	9	4	5
Keine Embolie	94	31	63
Summe	103	35	68

Tabelle 18: Vierfeldertafel Testergebnisse Multiplate Impedanzaggregometrie und Embolie

	Gesamt	LTA positiv (Non-Responder)	LTA negativ (Responder)
Embolie	9	7	2
Keine Embolie	94	42	52
Summe	103	49	54

Tabelle 19: Vierfeldertafel Testergebnisse LTA und Embolie

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
LTA	77,78%	55,32%	14,28%	96,30%
Multiplate Impedanzaggre-gometrie	44,44%	67,02%	11,43%	92,65%
VerifyNow P2Y12-Assay	66,67%	51,06%	11,54%	94,12%

Tabelle 20: Sensitivität , Spezifität und Vorhersagewerte der einzelnen Testverfahren bezüglich des Auftretens einer periprozeduralen Embolie.

3.9 Fallbeispiele thrombembolischer Komplikationen

Bei Patient X erfolgte die Aufnahme aus einer neurologischen Rehabilitationseinrichtung bei Zustand nach Stenting der linken A. cerebri media nach mehrzeitigen linksseitigen Mediainfarkten in einer auswärtigen Klinik. Bei akuter Verschlechterung der neurologischen Symptomatik erfolgte die Verlegung in die Asklepios Klinik Altona mit dringendem Verdacht auf eine frische Stentthrombose mit akuter Schlaganfallsymptomatik. Eine Rekanalisation mittels Einbringen eines Stents und Gabe von Tirofiban gelang nur passager. Bei der Messung der Thrombozytenaggregation mit dem VerifyNow P2Y12-Assay zeigte sich eine ungenügende Wirksamkeit von Clopidogrel. Der Patient war nicht Teil der Studienpopulation, da der Stent in einer anderen Klinik appliziert worden ist.

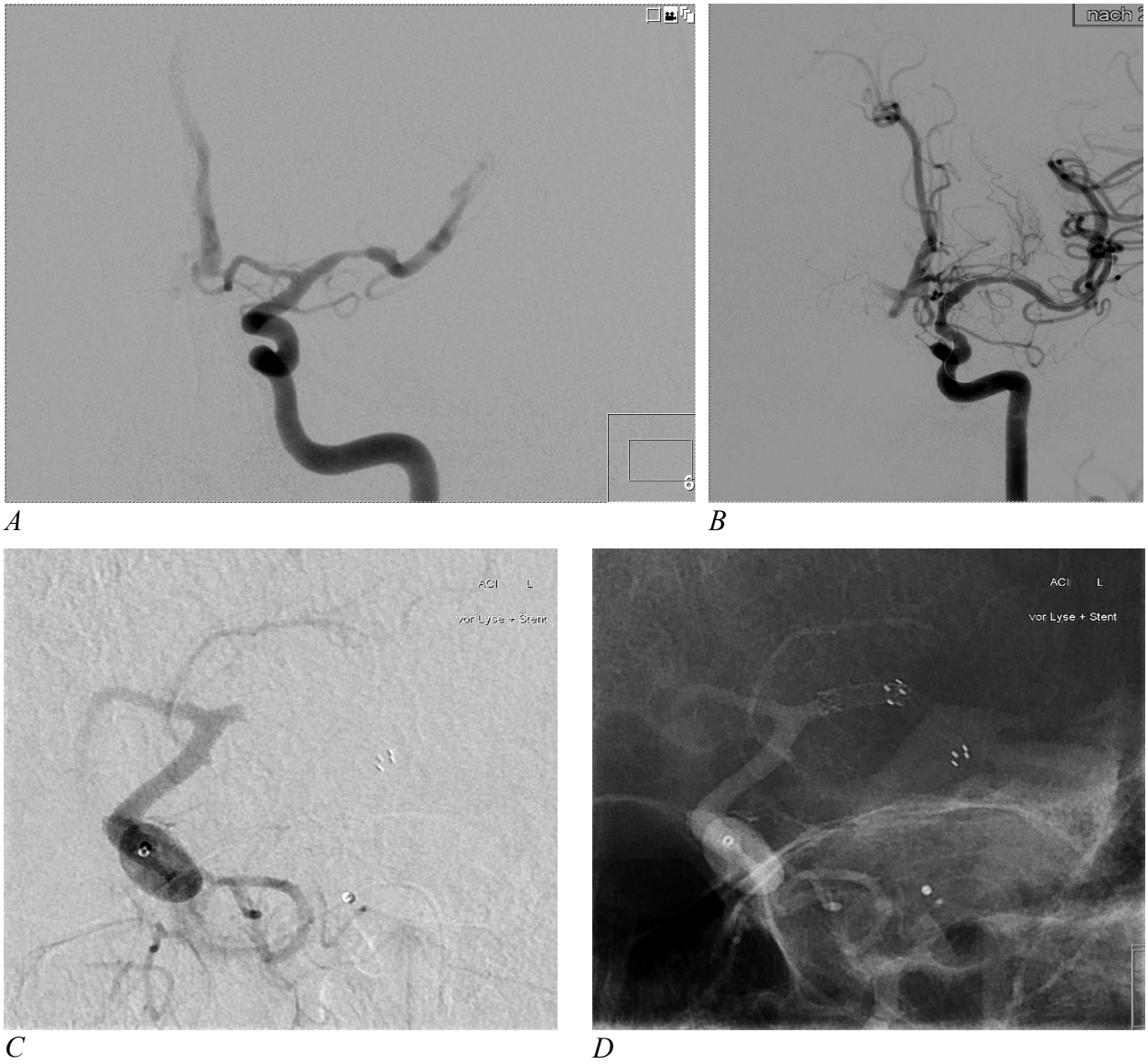
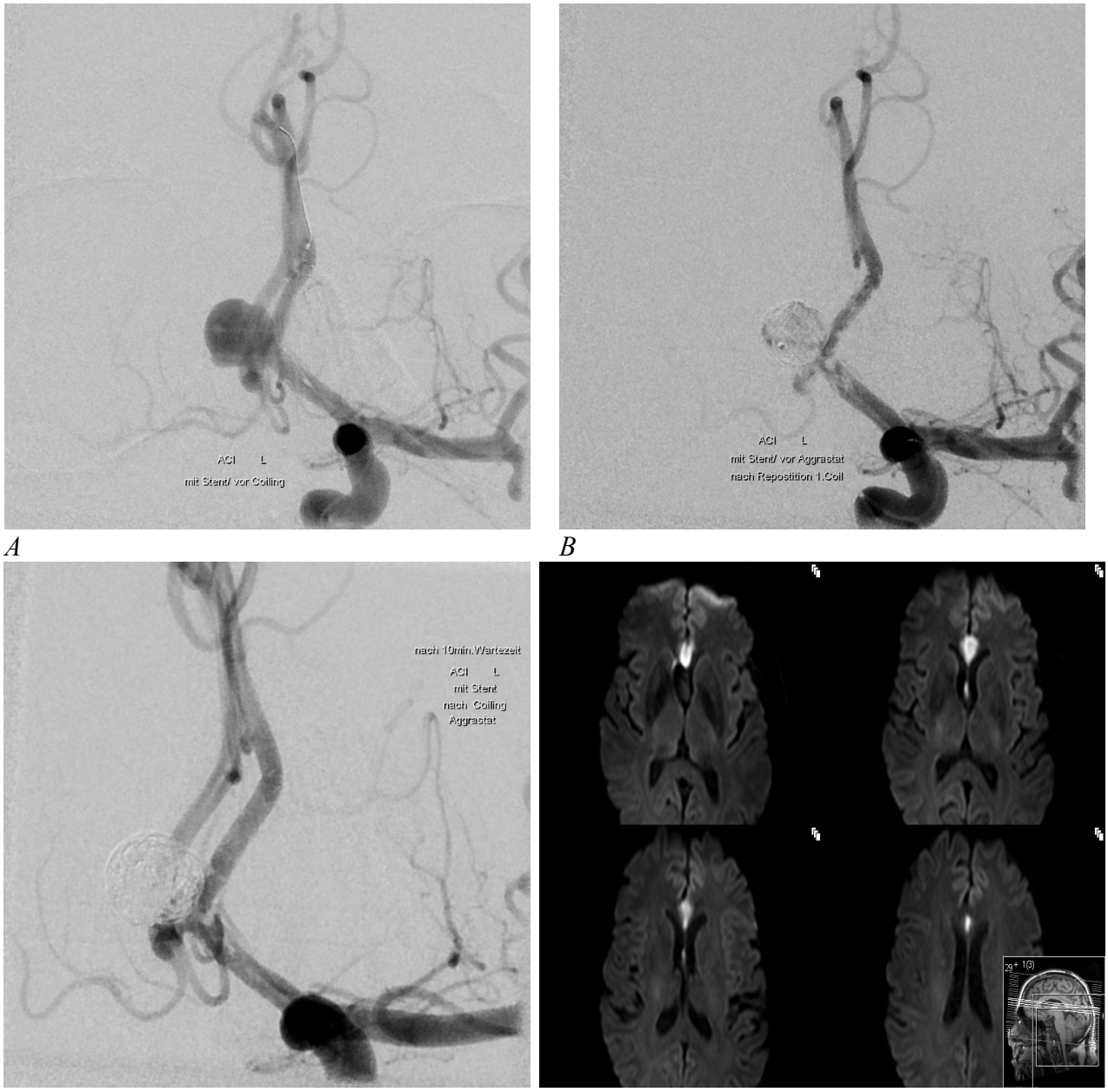


Abbildung 21: akute Stentthrombose (externer Patient X). A: HochgradigeStenose der linken A. cerebri media. B: Nach Stentimplantation. C: Akute Stentthrombose. D: Knochenfenster.

Patient Y begab sich aufgrund eines inzidentellen Aneurysmas der A. communicans anterior in Behandlung. Es erfolgte die stentgestützte Coilokklusion des breitbasigen Aneurysmas. Periinterventionell kam es trotz dualer Plättchenhemmung zur Thrombenbildung im Bereich des liegenden Stents. Die lokale Lyse mit Tirofiban bewirkte eine fast vollständige Rückbildung der Thromben. Postinterventionell erbrachte die diffusionsgewichtete MRT den Nachweis von Infarktarealen im vorderen Balkenknie und kleinen mikroembolischen Läsionen links parietal. Patient Y zeigte in allen drei verwendeten Verfahren vor der Applikation von Tirofiban zur Evaluation der Thrombozytenfunktion eine ungenügende Wirksamkeit von Clopidogrel. Patient Y war Teil der Studienpopulation.



A *B*

C *D*

Abbildung 22: A: DSA von Patient Y nach Stenteinlage in der linken A. cerebri anterior vor Beginn des Coiling. B: periprozedurale Thrombenbildung im Bereich des Stents bei fast vollständig okkludiertem Aneurysma. C: Rekanalisation des Stents nach lokaler Applikation von Tirofiban. D: MRT-Kontrolle nach zwei Tagen zeigt einen kleinen Infarkt im Corpus callosum.

4. Diskussion

Eine wirkungsvolle Hemmung der Thrombozytenaggregation ist zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen beim intra- und extrakraniellen Stenting von elementarer Bedeutung. Die duale Plättchenhemmung wurde daher als Standardtherapie in den bisherigen Studien zum Karotisstenting vorgeschrieben und ist in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) ebenfalls aufgeführt.

Dabei ist die Wirkung von Clopidogrel zur Hemmung der Thrombozytenaggregation keinesfalls bei jedem Patienten gewährleistet. Eine Vielzahl kardiologischer Studien und wenige bislang vorliegende Studien zum neurovaskulären Stenting zeigen eine relativ hohe Rate von sogenannten Clopidogrel Non-Respondern, die im Labortest keine ausreichende Hemmung der Plättchenaggregation aufweisen.

4.1 Messergebnisse

4.1.1 Prävalenz der Clopidogrel-Non-Response

Die Häufigkeit der ASS-Non-Response wurde nur in zwei Testverfahren erfasst, und ist daher nicht Gegenstand der Auswertung. ASS-Non-Responder wurden von der LTA in drei (2,91%) Fällen erkannt. In allen drei Fällen lag gleichzeitig eine Clopidogrel-Non-Response in der LTA vor. Die Multiplate Impedanzaggregometrie identifizierte in 8 (7,77%) Fällen ASS-Non-Responder, von denen auch gleichzeitig sechs Clopidogrel-Non-Responder waren. Die beiden Messmethoden stimmten in keinem Fall bezüglich der ASS-Non-Response in ihren Ergebnissen überein. Eine Messung der ASS-Rsponse mittels VerifyNow ist nicht erfolgt. Diese Zahlen beschreiben in Einklang mit anderen neuroradiologischen Studien eine relativ geringe Rate von ASS-Non-Respondern im Bereich von 2,1 bis 4,2%.(Lee et al., 2008; Prabhakaran et al., 2008) Karidiologische Studien beschreiben teilweise eine höhere Prävalenz bis 28%.(Gum & Kottke-Marchant, 2001; Krasopoulos et al., 2008; Poulsen et al., 2007)

Die Zahlen zur Prävalenz der Clopidogrel-Non-Response sind wesentlich höher angesiedelt. In kardiologischen Studien sind sie, abhängig von der angewandten Labormethodik, zwischen 4 und 39% beziffert.

Folgende kardiologische Studien befassten sich mit der Erfassung der Clopidogrel-Non-Response bei Patienten, die sich einer PTCA mit Stentimplantation unterzogen:

Eine Studie von Serebruany et al. zeigte eine Rate von Clopidogrel-Non-Respondern von 4,2%. Die Thrombozytenaggregation wurde mittels LTA, induziert mit 5µM ADP, gemessen. Als Non-Responder wurden alle Patienten gewertet, die mit den MA-Werten zwei Standardabweichungen

über dem Mittelwert rangierten.(V. L. Serebruany et al., 2005)

Parodi et al. zeigten eine Rate von Clopidogrel-Non-Respondern von 14%. Zur Messung wurde die LTA benutzt, wobei die Aggregation mit 10 µM ADP induziert wurde. Patienten mit einem Messergebnis von >70% MA galten als Non-Responder.(Parodi & Marcucci, 2011)

Gaglia et al. wiesen mitttels VerifyNow eine Prävalenz von 39,3% und mittels 5µM ADP induzierter LTA eine Prävalenz von 23,1% für Clopidogrel-Non-Responder auf. Die Cut-off-Werte betrugen für VerifyNow >235 PRU und für die LTA >46% MA.(Gaglia et al., 2011)

Gerotziafas et al. bezifferten die Rate an Non-Respondern mittels Multiplate Impedanzaggregometrie auf 20%. Als Cut-off-Wert wurde das obere Quintil der AUC-Werte bestimmt.(Gerotziafas et al., 2012)

Eine große Metaanalyse von Snoep et al. beschreibt die Prävalenz der Clopidogrel-Non-Response mit 21%. In die Analyse sind 25 kardiologische Studien mit 3688 Patienten eingeflossen.(Snoep & Hovens, 2007)

Bislang gibt es nur wenige neuroradiologische Studien zur Clopidogrel-Non-Response beim Stenting der hirnversorgenden Arterien. Patienten, die im Rahmen einer stentgestützten PTA die duale Plättchenhemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel erhalten, zeigen eine Prävalenz für Non-Responder von 28% bis 51,9% auf.

Eine Untersuchung von Müller-Schunk et al. ergab eine Rate an Non-Respondern von 28% bei Patienten mit symptomatischen atherosklerotischen Läsionen, die für eine neuroradiologisch interventionelle Behandlung vorgesehen waren. Die Thrombozytenaggregation wurde mittels Multiplate Impedanzaggregometrie erfasst. Der Cut-off-Wert betrug 52 AU. Alle Patienten mit thrombembolischen Komplikationen (10%) innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung hatten Werte über 52 AU und befanden sich somit in der Gruppe der Non-Responder.(Müller-Schunk & Linn, 2008)

Lee et al. berichten von einer Rate an Non-Respondern von 42,9%, erfasst mittels VerifyNow P2Y12-Assay. Die Studienkohorte bestand aus einer, 106 Personen umfassenden, für neuroradiologische Stentbehandlungen vorgesehenen Patientengruppe. Der Cut-off-Wert lag bei <40% Hemmung der Thrombozytenfunktion. Alle drei erfassten periprozeduralen Instenthrombosen lagen im Non-Responder-Bereich.(Lee et al., 2008)

Prabhakaran et al. messen in einer Kohorte, bestehend aus 76 Patienten mit intra-, wie extrakraniellen Stenosen und Aneurysmen, die sich einem neurovaskulären Stenting unterzogen, mit dem VerifyNow P2Y12-Assay eine Prävalenz von 51,9% Non-Respondern.(Prabhakaran et al., 2008)

Zudem wird die erhöhte Komplikationsrate bei Clopidogrel-Non-Respondern in den bisherigen neurovaskulären Studien im Vergleich zu Clopidogrel Respondern deutlich. Die vorliegende Studie

ist die erste Studie, die einen Vergleich von drei verschiedenen Testverfahren bei neurovaskulären Patienten erhebt und zugleich sowohl die periprozeduralen, als auch die verzögerten Komplikationen ermittelt.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die bisherigen hohen Zahlen bezüglich der Prävalenz von Clopidogrel-Non-Respondern. So zeigte sich in der Messung des VerifyNow P2Y12-Assay mit 50,49% die höchste Rate an Non-Respondern, gefolgt von der LTA, die eine Prävalenz von 47,57% aufzeigt. Die mit Abstand geringste, aber immer noch sehr hohe Rate an Non-Responder identifiziert die Multiplate Impedanzaggregometrie mit 35,92%. Die Verwendung unterschiedlicher Methoden und Cut-off-Werte in den genannten Studien, sowie Unterschiede im medikamentösen Management erschweren die Vergleichbarkeit der Studienresultate.

Betrachtet man alle drei angewandten Methoden gemeinsam, so wird in 67% der Fälle in mindestens einem Verfahren und in 41,75% der Fälle in mindestens zwei Verfahren ein Non-Responder identifiziert. In 23,30% werden Patienten in allen drei Verfahren als Non-Responder eingestuft und in lediglich 33,01% der Fälle fallen alle drei Testverfahren negativ aus.

Die hoch gemessene Prävalenz in dieser, sowie in anderen Studien wirft jedoch die Frage nach der klinischen Validität und Aussagekraft dieser Untersuchungen auf. Im Unterschied zu allen vorangegangenen Untersuchungen stellt diese Studie neben den absoluten Zahlen und der Einordnung in einen Responder- bzw. Non-Responder-Status die embolischen, neurologisch apparenten Komplikationen als klinisch wichtigste Variable in den Vordergrund. Dabei muss berücksichtigt werden, dass periprozedurale Embolien multifaktorielle Ursachen haben. Die Clopidogrel-Non-Response ist lediglich ein Faktor für die Entstehung einer Embolie. Weitere Faktoren sind das allgemeine vaskuläre Risikoprofil, das Ausmaß der Gefäßelongation, das Stentmaterial, die Erfahrung des Operateurs und die Morphologie der Stenose.

In diesem Patientenkollektiv wurden alle Patienten nach den geltenden SOPs (Standard Operation Procedure) der Neuroradiologie mit Standart-Stents von drei erfahrenen Neuroradiologen behandelt.

4.1.2 Verteilung der Messwerte

Die Messwerte der LTA bewegen sich um den Median 40% MA. Dieser Wert stellt auch den vordefinierten Cut-off dar, sodass sich in dieser Region eine Anhäufung der Messwerte beobachten lässt.

Eine ähnliche Verteilung lässt sich bei dem VerifyNow P2Y12-Assay beobachten, bei dem die Messwerte um den Median 244 PRU akkumulieren und sich so ein Großteil der Werte im Bereich des prädefinierten Cut-off von 236 PRU befinden. Im Einzelfall kann ein gemessener Wert so also bei beiden Verfahren knapp über oder unter dem Cut-off liegen. Diese heterogene Häufung der Messwerte erschwert die Deutung der Ergebnisse.

Bei der Multiplate-Messung liegt der Median mit einem AUC-Wert von 31 deutlich unter dem Cut-off von 40. Die Multiplate Impedanzaggregometrie weist folgerichtig mit 35,92% auch die niedrigste Rate von Non-Respondern auf.

Alle Verfahren zeigen in der statistischen Auswertung der stetigen Resultate untereinander eine statistisch signifikant Korrelation. Die Messwerte der LTA und der Multiplate Impedanzaggregometrie zeigen mit r=0,52 den stärksten Zusammenhang. Die Messwerte der LTA und des VerifyNow P2Y12-Assay korrelieren mit einem r-Wert von 0,33. Der schwächste Zusammenhang besteht zwischen den Messwerten der Multiplate Impedanzaggregometrie mit dem VerifyNow P2Y12-Assay mit einem r-Wert von 0,28. Dabei zeigen die Verfahren nach Anwendung der Cut-off-Werte bei der LTA und der Multiplate Impedanzaggregometrie in 77,67%, bei der LTA und VerifyNow P2Y12-Assay in 67,96%, und abschließend bei Multiplate Impedanzaggregometrie und VerifyNow P2Y12-Assay in 66,02% der Fälle qualitativ übereinstimmende Testresultate.

In der Literatur finden sich Untersuchungen zu Vergleichen zwischen den Point-of-care Verfahren und der LTA als Goldstandard, und wenige Studien zu Korrelationen der Point-of-care Verfahren untereinander, diese ausschließlich bei kardiologischen Patienten. Paniccia et al. geben einen Korrelationkoeffizienten (KK) von 0,62 beim Vergleich zwischen LTA 2µM und VerifyNow P2Y12-Assay bei einer qualitativen Übereinstimmung von 75% an (cut-off >54% MA).(R Paniccia & Antonucci, 2007) Allein Lordkipanidze et al. weisen mit einem KK von 0,37 einen ähnlich schwachen Zusammenhang wie in dieser Studie zwischen der LTA 5µM und dem VerfifyNow P2Y12-Asay nach.(Lordkipanidzé et al., 2008) Weitere Studien geben beim Vergleich der stetigen Werte dieser beiden Testverfahren Korrelationskoeffizienten von 0,5 bis 0,86, also in der Breite deutlich stärkere Zusammenhänge, an.(Beckerath, 2006; Gaglia et al., 2011; Thomas Gremmel et al., 2009; R Paniccia & Antonucci, 2007; Sibbing et al., 2008; Werkum, 2006) Im Gegensatz zu unserer Untersuchung (Induktion mit 2µM ADP) wird in diesen Studien die LTA jedoch mit durchweg höheren Konzentrationen ADP von 5 bis 20µM induziert.

Die Korrelation zwischen LTA und Multiplate Impedanzaggregometrie ist mit r-Werten zwischen 0,35 und 0,71 vorbeschrieben.(Beckerath et al., 2010; Gremmel et al., 2009; Rita Paniccia et al., 2010; Sibbing et al., 2008) Damit liegt der in dieser Untersuchung errechnete Wert in dem genannten Bereich.

Von Beckerath et al. und Paniccia et al. nennen in ihren Untersuchungen übereinstimmend einen KK von 0,62 zwischen der Multiplate Impedanzaggregometrie und dem VerfiyNow P2Y12-Assay, und liegen damit weit über dem von uns errechneten KK von 0,28.(Rita Paniccia et al., 2010; von Beckerath et al., 2010)

4.2 Responder-Status/embolische Komplikationen

Eine extrakranielle Komplikation trat an der Punktionsstelle auf. Das Aneurysma spurium musste operativ versorgt werden.

Behandlungsassoziierte neurologische Komplikationen traten in 13 (12,62%) Fällen auf. Hiervon waren vier (3,85%) hämorrhagische und neun (8,74%) ischämische Komplikationen. Diese führten in sieben (6,80%) Fällen zu permanenten (zwei major strokes und fünf minor strokes) und in sechs Fällen zu transienten neurologischen Defiziten.

Von den hämorrhagischen Komplikationen waren drei Reperfusionssyndrome mit kleinen Einblutungen, die in einem Fall einen minor stroke und in zwei Fällen ein transientes neurologisches Defizit hervorriefen. Ein Patient erlitt im Rahmen einer PTA/Stent-Versorgung einer intrakraniellen A. carotis interna Stenose eine intrazerebrale Blutung aufgrund einer Führungsdrahtperforation. Klinisch erlitt er einen major stroke.

Von den periprozeduralen Embolien riefen vier ein transientes und fünf ein permanentes neurologisches Defizit hervor. Lediglich ein Patient erlitt einen major stroke.

Es fand eine Auswertung des Responderstatus in Bezug auf die periprozeduralen Embolien statt. Mit Ausnahme der Messung mittels Multiplate Impedanzaggregometrie lagen die Messergebnisse der Patienten mit periprozeduraler Embolie mehrheitlich im Non-Responder-Bereich. So lagen in der LTA-Testung sieben von neun (77,78%), beim VerifyNow P2Y12-Assay sechs von neun (66,67%) und bei der Multiplate Impedanzaggregometrie vier von neun (44,44%) embolische Komplikationen in der Gruppe der Non-Responder. Für alle Testverfahren fand sich in der Non-Responder-Gruppe eine deutlich erhöhte Embolierate (VerifyNow P2Y12-Assay: Non-Reponder 11,54% Embolien vs. Responder 5,88% Embolien; Multiplate Impedanzaggregometrie: Non-Responder 11,43% Embolien vs. 7,45% Embolien; LTA: Non-Responder 14,29% Embolien vs. Responder 3,7% Embolien). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren dennoch in keinem der Messverfahren statistisch signifikant. Lediglich im Vergleich der stetigen Werte zeigten sich in der LTA-Messung grenzwertig signifikant höhere Testwerte in der Embolie Gruppe (p=0,0658). Kang et al. beobachteten in ihrer Studie zum neurovaskulären Stenting intra- wie extrakranieller Stenosen und stentgestütztem Coiling intrakranieller Aneurysmen ein signifikant häufigeres Auftreten thrombembolischer Ereignisse bei Patienten, deren PRU-Werte im oberen Quartil lagen, als bei Patienten mit PRU-Werten in den unteren Quartilen. (PRU>332: 17% thromebolische Ereignisse, PRU 285-332: 6,5% thromembolische Ereignisse, PRU 240-284: 2,2% thrombembolische Ereignisse, PRU<240: 4,3% thrombembolische Ereignisse; p=0,013)(Kang et al., 2010)

Somit errechnen sich in unserer Untersuchung unterschiedlich hohe Sensitivitäten und Voraussagewerte für die einzelnen Testverfahren bezüglich des Auftretens einer periprozeduralen

Embolie: Die LTA weist mit 77,78% die höchste Sensitivität auf und liefert damit die geringste Anzahl falsch negativer Testergebnisse, gefolgt vom VerifyNow P2Y12-Assay mit einer Sensitivität von 66,67%. Die geringste Sensititvität zeigt die Multiplate Impedanzaggregometrie mit 44,44%. Die positiv prädiktiven Werte der Verfahren in Bezug auf das Stattfinden einer periprozeduralen Embolie fallen so insgesamt sehr gering aus (LTA: 14,28%; VerifyNow: 11,54%; Multiplate: 11,43%), da die Mehrzahl der Non-Responder keine Embolie erleiden. Diese Tatsache stellt insofern ein Problem dar, als dass so viele laborchemisch definierte Non-Responder klinisch inapparent bleiben. Die negativ prädiktiven Werte sind dagegen für alle Verfahren relativ hoch angesiedelt (LTA: 96,3%; VerifyNow: 94,12%; Multiplate: 92,65%). Somit trägt eine gemessene Clopidogrel-Response die relativ hohe Sicherheit, dass kein embolisches Ereignis zu erwarten ist.
In neuroradiologischen Studien werden bislang keine Werte zur Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV der Thrombozytenfunktionstests betreffend embolischer Ereignisse genannt, da noch keine neurovaskuläre Studie zum Vergleich verschiedener Testergebnisse existiert. Dennoch berichten Lee et al. und Kang et al. in Übereinstimmung, dass jegliches in ihren Untrersuchungen aufgetretene thrombembolische Ereignis der Gruppe von Non-Responder, gemessen mit dem VerifyNow P2Y12-Assay, zugeordnet werden konnte, was einer Sensitivität von 100% entspräche.(Kang et al., 2010; Lee et al., 2008)

4.3 Klinische Konsequenz der Testergebnisse

Aufgrund des hohen NPV bei allen Testverfahren bezüglich des Auftretens einer periprozeduralen Embolie, bringt ein negatives Testergebnis eine hohe Verlässlichkeit mit sich. Somit muss hier keine Umstellung im medikamentösen Management erfolgen.
Ein Non-Responder-Status erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Embolie. Bislang existieren jedoch keine sicheren Empfehlungen oder gar Leitlinien über die Umstellung der Medikation. Dennoch birgt diese Situation mehrere Handlungsalternativen: Studien zeigen, dass durch eine Erhöhung der Clopidogrel-Erhaltungsdosis auf 150mg laborchemisch eine bessere Hemmung der Thrombozytenfunktion erreicht werden kann.(Von Beckerath et al., 2007) Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz neuerer Thienopyridine wie Prasugrel oder des Cyclopentyltriazolpyrimidins Ticagrelor. Bei ungenügender Clopidogrel-Wirkung im Testergebnis könnte auch vorerst die intravenöse Gabe von GPIIb/IIIa-Inhibitoren periprozedural zur vollständigen Hemmung der Thrombozytenfunktion, und anschließend eine Umstellung der Medikation erfolgen.
In dieser Studie wurde bei einem Non-Responder-Status in zwei von drei Verfahren die Clopidogrel-Dosis von 75mg auf 150mg/Tag nach der Intervention angehoben. Vermeintlich konnte durch diese Erhöhung der Erhaltungsdosis die schwerwiegende aber seltene Komplikation einer

Stentthrombose in dieser Studienpopulation verhindert werden, deren Häufigkeit in der neuroradiologischen wie in der kardiologischen Literatur mit 1-2% beschrieben wird.(J.-P. Collet et al., 2012; Kurre et al., 2010) Die doppelte Clopidogrel-Dosis erwies sich bezüglich der Blutungskomplikationen als relativ sicher, da lediglich in einem Fall von 39 Patienten mit doppelter Erhaltungsdosis (2,56%) eine behandlungsbedürftige Blutung (Epistaxis) in Erscheinung trat. Zu einem vergleichbaren Resultat gelangten Price et al., die in einer kardiologischen Studie das Blutungsrisiko bei einer Behandlung mit der normalen Erhaltungsdosis Clopidogrel mit 1,4% und bei Behandlung mit der doppelten Erhaltungsdosis mit 2,3% beschrieben. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant.(Price et al., 2012)

4.4 Potenzielle Ursachen der Clopidogrel-Non-Response

Die Mechanismen für ein Nichtansprechen auf Clopidogrel sind bis zum heutigen Tage nicht vollständig beleuchtet. In der Literatur werden intrinsische und extrinsische Faktoren angeführt. Wahrscheinlich ist, dass das uneinheitliche Ansprechen der Patienten auf das Medikament multifaktoriell bedingt ist.

4.4.1 Intrinsische Faktoren

Das für die Bioaktivierung, das heißt für die Umwandlung von Clopidogrel in seinen aktiven Metaboliten verantwortliche Enzym, ist das CYP2C19, ein Enzym aus der Superfamilie des Cytochrom-P450. Bei diesem Enzym ist ein hoher genetischer Polymorphismus bekannt. Es existieren über 25 verschieden Allele. Das verbreitetste loss-of-function Allel ist das CYP2C19*2. (Scott et al., 2011) Studien haben gezeigt, dass homo- sowie heterozygote Träger des loss-of-function Allels eine niedrigere Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten und eine höhere residuelle Thrombozyteaggregation unter Clopidogreltherapie aufweisen als homozygote Träger des funktionierenden Allels. (Brandt et al., 2007; Hulot et al., 2006; Miao et al., 2009; Shuldiner et al., 2009) In der randomisierten ELEVATE-TIMI-56-Studie wurde bei 333 genotypisierten Patienten untersucht, ob höhere Clopidogrel-Dosen bei Loss-of-Function-Allelen (Carriern) die Thrombozytenfunktion ähnlich stark wie eine Standarddosis bei normaler Enzymausstattung (Nicht-Carriern) hemmen können. In der Studie erhielten Nicht-Carrier (n=247) täglich 75 oder 150mg Clopidogrel, Carrier (n=86) 75mg, 150mg, 225mg oder 300mg über jeweils zwei Wochen. Primärer Endpunkt war die Plättchenreaktivität, die jeweils am Ende einer zweiwöchigen Behandlungsperiode bestimmt wurde. Durch eine Verdreifachung der Clopidogrel-Dosis auf 225mg/Tag konnte bei heterozygoten Allelträgern eine ähnliche Hemmung der

Thrombozytenfunktion erreicht werden wie mit der Standarddosis von 75mg bei Nicht-Carriern. Bei den wenigen homozygoten Allelträgern in der Studie (n=5) wurde die Thrombozytenfunktion selbst mit 300mg Clopidogrel nicht vergleichbar gut gehemmt wie mit der Standarddosis bei Nicht-Carriern.(J. L. Mega et al., 2011) Ferner zeigte eine große kardiologische Metaanalyse ein signifikant schlechteres Outcome für Träger des CYP2C19*2 Allels nach stattgehabter perkutaner transluminaler Koronarangiographie und Stentimplantataion in Bezug auf das Erreichen des kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) und das Auftreten einer Stenthrombose. (J. Mega et al., 2010)

Bei einer 2011 publizierten Studie handelt es sich um eine Metaanalyse aller Studien, bei denen Clopidogrel bei Patienten eingesetzt wurde bei denen der CYP2C19 Genotyp bekannt war und bei denen vaskuläre Endpunkte erfasst wurden. Für die Metaanalyse wurden insgesamt 32 Studien mit 42.016 Patienten ausgewertet, in denen 3.545 vaskuläre Ereignisse, 579 Stentthrombosen bei Koronarstents und 1.413 Blutungsereignisse beobachtet wurden. Hetero- und homozygote Carrier des loss-of-function-Allels und somit einer geringeren Enzymaktivität, hatten niedrige Blutspiegel des aktiven Clopidogrel-Metaboliten. Dies führte zu einer geringeren Plättchenhemmung, und ging mit einem um 16% reduzierten Risiko von Blutungskomplikationen, jedoch mit einer Risikoerhöhung für vaskuläre Ereignisse von fünf bis acht pro 1.000 behandelten Patienten einher. Dies entspricht einer relativen Risikoerhöhung von 18%, die statistisch nicht signifikant war. Wurden nur Studien mit mehr als 200 klinischen Ereignissen ausgewertet, betrug die relative Risikoreduktion 0,097. Im Widerspruch zu der zuvor erwähnten Studie zeigten die Ergebnisse dieser Untersuchung über alle Endpunkte hinweg weder eine Assoziation des CYP2C19-Genotyps mit der Wirksamkeit von Clopidogrel, noch mit den Blutungskomplikationen.(Holmes et al., 2011)

Eine Bestimmung des CYP2C19 Genotyps in der klinische Routine ist grundsätzlich möglich. Vor dem Hintergrund widersprüchlicher Ergebnisse hinsichtlich der Vorhersagekraft einer positven genetischen Testung bezüglich des Auftretens klinischer Endpunkte, sollte die Genotypbestimmung nicht zur Anpassung des medikamentösen Managements dienen. Ebenso fehlen bislang noch randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten bezüglich zerebrovaskulärer Ereignisse beziehungsweise von Patienten nach Stentversorgung hirnversorgender Arterien. Auf die Genotyp-Analyse als zusätzlichen diagnostischen Parameter wurde in dieser Studie aufgrund des erforderlichen umfangreichen Patienteneinverständnisses verzichtet.

Diskutiert wird auch die Bedeutung anderer genetischer Polymorphismen, wie z.B der des $P2Y_{12}$-Rezeptorgens oder des Gens des GPIIb/IIIa. (De Miguel et al., 2008; Nguyen et al., 2005)

Auch besteht die Möglichkeit einer variablen intestinalen Absorption des Medikaments, verursacht durch einen ABCB1 Genpolymorphismus. (Bonello et al., 2010).

Eine weitere Rolle könnte eine erhöhte Freisetzung von ADP spielen, sowie ein erhöhte Anzahl von

$P2Y_{12}$-Rezeptoren. Nicht zuletzt könnte eine Hochregulation von $P2Y_{12}$-unabhängigen Aktivierungswegen der Thrombozytenaggregation (Thrombin, Thromboxan A_2, Kollagen) zu einer verminderten Wirkung von Clopidogrel führen. (Nguyen et al., 2005).

4.4.2 Extrinsische Faktoren

Der Gegenstand einer längeren Debatte ist weiterhin der potentielle Einfluss von Protonenpumpeninhibitoren (PPI), wie Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol auf die Wirksamkeit von Clopidogrel. Die Mehrheit der PPI werden, wie Clopidogrel, über das hepatische Enzym CYP2C19 metabolisiert. Die Vermutung liegt also nahe, dass bei gleichzeitiger Einnahme beide Substrate um dasselbe Enzym konkurrieren, sodass der Effekt von Clopidogrel abgedämpft wird. Im Jahre 2008 zeigte eine randomisierte Studie einen signifikant erniedrigten Effekt von Clopidogrel bei gleichzeitiger Einnahme mit Omeprazol im Vergleich zu einer Placebogruppe. (Gilard et al., 2008) Es folgten retrospektive Studien, die einen Zusammenhang zwischen der gemeinsamen Einnahme von Clopidogrel und PPI und einem schlechteren kardiovaskulärem Outcome nach Krankenhausaufenthalt bei akutem Koronarsyndrom suggerierten. (Pezalla et al., 2008; Wang et al., 2009) Andere Studien konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen. (J. Collet et al., 2009; Simon & Verstuyft, 2009) Eine große Metaanalyse mit 48674 Patienten zeigte ein signifikant erhöhtes Auftreten neuer kardiovaskulärer Komplikationen in Zusammenhang mit der parallelen Einnahme von PPI und Clopidogrel lediglich bei Hochrisikopatienten. (Pena et al., 2010) Eine weitere Studie zeigt, dass die alleinige Einnahme von PPI schon mit einem signifikant erhöhten Kardiovaskulärem Risiko einhergeht. (Charlot et al., 2010)

Auch anderen Arzneihmitteln wie Kalziumkanalblockern und Statinen werden Interaktionen mit Clopidogrel nachgesagt.

Weiter scheinen klinische Faktoren mit der Clopidogrel-Non-Response in Zusammenhang zu stehen. Faktoren wie Alter >75 Jahre(T Gremmel et al., 2010), ein erhöhter BMI (Sibbing et al., 2007) und Diabetes mellitus oder ein erhöhter HbA1c-Wert (Fong et al., 2011; V. Serebruany & Pokov, 2008) waren in mehreren Studien mit einer signifikant erhöhten Thrombozytenaggregation unter Clopidogreltherapie, gemessen durch LTA, aufgefallen.

Nicht zuletzt ist die Compliance der Patienten in Bezug auf die Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme zu beachten, um diese als mögliche Ursache der verminderten Clopidogrelwirkung auszuschließen.

4.5 Neue Thienopyridine

Prasugrel (Effient®) ist ein Thienopyridin der neueren Generation und wird CYP-abhängig in seinen aktiven Metaboliten überführt, welcher wie bei Colpidogrel den ADP-Rezeptor P2Y12 hemmt. An diesem Umwandlungsschritt sind im wesentlichen CYP3A4 und CYP2B6 beteiligt, weniger CYP2C9 und CYP2C19. Somit scheinen im Gegensatz zu Clopidogrel genetische Polymorphismen im CYP2C19-Gen keinen Einfluss auf die Wirkung von Prasugrel zu haben.(J. L. Mega et al., 2009; Varenhorst et al., 2009) Nach Wallentin et al. erzielt Prasugrel mit einer Loadingdose von 60 mg und einer Erhaltungsdosis von 10mg/Tag laborchemisch eine schnellere wie intensivere Hemmung der Thrombozytenfunktion.(Lars Wallentin et al., 2008) In einer großen randomisierten kardiologischen Studie mit 13.608 Patienten wurde Prasugrel mit Clopidogrel verglichen. Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die für eine PTCA und Stentimplantation geplant waren, erhielten entweder eine Loadingdose Clopidogrel von 300mg und eine Erhaltungsdosis von 75mg/Tag, oder eine Loadingdose Prasugrel von 60mg und eine Erhaltungsdosis von 10mg/Tag. Der primäre Endpunkt (Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) wurde in der Prasugrel-Gruppe mit 9,9% vs. 12,1% signifikant seltener erreicht, als in der Clopidogrel-Gruppe. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass Patienten mit einer positiven Anamnese für einen Schlaganfall oder eine TIA in der Prasugrel-Gruppe nicht nur häufiger den primären Endpunkt erreichten, sonder auch grenzwertig signifikant (p=0,06) von schweren, einschließlich intrakraniellen Blutungen betroffen waren.(Wiviott & Braunwald, 2007) Akbari et al. berichten in einer neuroradiologischen Studie von 76 Patienten, die sich verschiedenen neuroradiologisch interventionellen Eingriffen, eingeschlossen intra- und extrakraniellem Stenting, stentgestütztem Aneurysmacoiling und der Behandlung von Durafisteln, unterzogen. Bei Clopidogrel-Non-Respondern wurde die medikamentöse Therapie durch 10mg/Tag Prasugrel ersetzt. In dieser Patientengruppe traten mit 19,4% signifikant häufiger Blutungskomplikationen gegenüber der Clopidogrel-Gruppe mit 3,6% Blutungskomplikationen auf.(Akbari et al., 2012) Allerdings sind die Patientengruppen sehr heterogen, da unterschiedlich schwer betroffene Patientengruppen verglichen wurden. Die Blutungskompliakionen bei der endovaskulären Behandlung von Durafisteln oder rupturieren Hirnaneurysmen liegen deutlich höher als z.B. beim extrakraniellen Stenting oder der elektiven Behandlung nicht rupturierter Aneurysmen.

Ticagrelor (Brilique®) ist chemisch ein Cyclopentyltriazolopyridin und ist anders als Clopidogrel und Prasugrel kein Prodrug. Die Thrombozytenfunktion wird ähnlich stark und schnell gehemmt, wie unter Prasugrel, jedoch schneller und stärker als Clopidogrel. Nach absetzen des Medikamentes normalisiert sich die Thrombozytenfunktion nach ein bis drei Tagen.(Marczewski et al., 2010)

In der PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcome) Studie wurde Ticagrelor in einer großen, 18.624 Patienten fassenden, doppelt verblindeten, randomisierten Studie bezüglich des Outcomes

mit Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom verglichen. Die Patienten erhielten schnellstmöglich nach Randomisierung eine Aufsättigung von 180 mg Ticagrelor oder 300 mg Clopidogrel und anschließend die entsprechenden Erhaltungsdosen von 90 mg/Tag Ticagrelor oder 75 mg/Tag Clopidogrel. Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulären Todesfällen, Infarkten und Insulten trat unter Ticagrelor signifikant seltener auf als unter Clopidogrel (9,8% vs. 11,7%, p<0,0001). So konnte auch die Anzahl an Stenthrombosen unter Ticagrelor (1,3% vs. 1,9%) und die Gesamtmortalität (4,5% vs. 5,9%) deutlich und signifikant gesenkt werden. Kein signifikanter Unterschied ist dagegen bei den Raten an lebensbedrohlichen (je 5,5%) und tödlichen (je 0,3%) Blutungen beobachtet worden. Tödliche intrakranielle Blutungen waren insgesamt selten, jedoch unter Ticagrelor signifikant häufiger (0,1% vs. 0,001%).(L Wallentin & Becker, 2009)

In einer Subgruppenanalyse der PLATO Studie wurden 1252 Patienten mit anamnestisch bekannter TIA oder Schlaganfall hinsichtlich des Outcomes untersucht. Die Patienten mit vorangegangener TIA oder Schlaganfall erreichten aufgrund des stark erhöhten Risikoprofils den primären kombinierten Endpunkt signifikant häufiger (Tod: 10.5% vs. 4.9% MI: 11.5% vs. 6.0%; Schlaganfall: 3.4% vs. 1.2%). Die Reduktion im Erreichen des primären Endpunktes bei Patienten mit TIA und Schlaganfall für die mit Ticagrelor behandelte Gruppe erwies sich trotzdem als konsistent bezüglich den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Auch die Blutungsrate war in der Risikogruppe unter Clopidogrel und Ticagrelor gleich.(James et al., 2012)

Für den Einsatz der neuen Thienopyridine in der interventionellen Neuroradiologie lassen die erwähnten Studien folgende Schlussfolgerung zu: Bei Patienten ohne stattgehabten Schlaganfall, also jene Patienten mit asymptomatischen Stenosen oder die für ein stentgestütztes Aneurysmacoiling vorgesehenen und mit einer jeweils nachgewiesenen Clopidogrel-Non-Response, können die neuen Thienopyridine verabreicht werden. Trotz der höheren Kosten kann bei der Stentversorgung von Clopidogrel-Non-Respondern mit klinisch symptomatischen Stenosen ein Umschwenken von Clopidogrel zu Ticagrelor zumindest erwogen werden. Alternativ sollte die doppelte Erhaltungsdosis Clopidogrel verabreicht werden.

4.6 Klinische Relevanz der Testergebnisse

Aktuelle Studienergebnisse aus der Kardiologie werfen die Frage nach der Sinnhaftigkeit des Monitoring der Thrombozytenaggregation unter doppelter Plättchenhemmung und die Anpassung der Medikation anhand des Responderstatus auf. Collet et al. untersuchten 2440 für eine koronare Stentimplantation vorgesehene Patienten. Diese wurden randomisiert und zwei Gruppen zugeteilt. Bei einer Gruppe wurde die Thrombozytenfunktion nicht gemessen, in der anderen wurde sie mittels VerifyNow erhoben. Bei unzureichender Wirkung von Clopidogrel wurden Modifikationen

am medikamentösen Management vorgenommen. Das Protokoll sah für eine unzureichende Aggregationshemmung mittels ASS die Umstellung auf eine intravenöse Gabe vor, wurde während der Behandlung eine unzureichende Aggregationshemmung durch Clopidogrel gemessen, verabreichte man den Patienten GPIIb/IIIa-Inhibitoren und eine zusätzliche Aufsättigungsdosis Clopidogrel. Wurde bei einer erneuten Messung zwei bis vier Wochen nach der Intervention abermals eine unzureichende Clopidogrel-Wirkung festgestellt, erhielten die Patienten der Monitoring-Gruppe anschließend 10mg Erhaltungsdosen Prasugrel. Die Gruppe unter konventioneller Behandlung erhielt keinerlei Änderung in der Medikation. Der kombinierte primäre Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose, dringende Gefäßrevaskularisierung) trat in der Monitoring-Gruppe in 34,6%, in der Vergleichsgruppe in 31,1% der Fälle auf (p=0,1).(J.-P. Collet et al., 2012) Somit konnte durch das Monitoring der Thrombozytenfunktion und durch das Anpassen der Medikation an den Responderstatus keine klinische Verbesserung im Patienten-Outcome erreicht werden. Jedoch sind diese Ergebnisse einer kardiologischen Studie aus pathoanatomischen Gründen nicht ohne Weiteres auf neuroradiologische Patienten übertragbar. Es sind deshalb noch weitere Studien zur Erfassung der Non-Responder-Rate von Clopidogrel, insbesondere aber auch von den neuen Thienopyridinen Prasugrel und Ticagrelor bei Patienten mit neurovaskulären Erkrankungen notwendig. In Verbindung mit der Erfassung des klinischen Outcomes dieser Patienten können präzisere Aussagen zu einer etwaigen Anpassung der Medikation getroffen werden. Weiter muss durch Studien die Sicherheit der neuen Thienopyridine bei neurologischen Patienten hinsichtlich des Blutungsrisikos untersucht werden.

4.7 Schlussfolgerung

Insgesamt traten bei einem Non-Responder-Status, gemessen mittels LTA oder VerifyNow P2Y12-Assay, wesentlich häufiger periprozedurale Embolien auf. Die höchste Sensitivität für embolische Komplikationen bei Non-Respondern und zugleich der höchste NPV fanden sich bei der LTA, gefolgt von VerifyNow P2Y12-Assay. Die Multiplate Impedanzaggregometrie zeigt die höchste Spezifität, aber auch die höchste Embolierate bei Respondern und somit eine deutlich geringe Sensitivität. Sie eignet sich nach den Ergebnissen dieser Studie weniger, um Risikokanditaten für embolische Komplikationen prospektiv zu identifizieren. Auch bei Clopidogrel-Non-Respondern bleibt aber die überwiegende Mehrzahl der Patienten ohne embolische Komplikationen. Weitere Studien sind erforderlich, um den klinischen Benefit einer Medikamentenumstellung nach Testung zu belegen. Bei einem Clopidogrel Responder-Status hingegen ist ein deutlich erniedrigtes Embolierisiko anzunehmen und es besteht keine Notwendigkeit die Medikation zu ändern. Als Messverfahren ist die LTA-Testung am Tage vor der Intervention anzustreben. Die duale

Plättchenhemung sollte ausreichend lange, am besten fünf Tage vor der Messung begonnen werden.

Die Ergebnisse der Studie rechtfertigen keine Handlungsanweisung für die klinische Routine, dennoch wird folgende Vorgehensweise für die tägliche Praxis vorgeschlagen:
Nach einer mehrtägigen Vorbehandlung oder 24 Stunden nach Aufsättigung mit Clopidogrel sollte präinterventionell eine Bestimmung der Thrombozytenaggregation mittels LTA, alternativ mittels VerifyNow P2Y12-Assay erfolgen. Bei gutem Ansprechen auf Clopidogrel kann die Medikation aus 75mg Clopidogrel/Tag beibehalten, bei einer Non-Response sollte die Clopidogrel Erhaltungsdosis auf 150mg verdoppelt werden. Clopidogrel-Non-Responder ohne einen Schlaganfall in der Anamnese können alternativ zu Clopidogrel Prasugrel (Effient®) erhalten. Dies ist insbesondere bei Patienten zu erwägen, bei denen ein elektives Coiling breitbasiger Aneurysmen geplant ist. Bei Patienten mit einem Schlaganfall in der Anamnese könnte nach sorgfältiger Abwägung der Indikation ein Umschwenken auf Ticagrelor (Brilique®) erwogen werden, da für Ticagrelor in den bisherigen Studien keine erhöhte Blutungsrate bei diesen Patienten gefunden wurde.

4.8 Limitierung dieser Untersuchung

Die kleine Patientenzahl dieser Studie mit retrospektiver Datenauswertung ist nicht ausreichend, um generelle Schlussfolgerungen für die klinische Praxis abzuleiten, zumal keine Vergleichsgruppe gebildet wurde.
Das untersuchte Patientenkollektiv beim elektiven Stenting hirnversorgender Arterien umfasste eine Patientengruppe mit unterschiedlichen Krankheitsspektren und unterschiedlichem vaskulären Risikoprofil. Das Stenting einer klinisch symptomatischen intrakraniellen Stenose besitzt ein deutlich höheres periprozedurales Komplikationsrisiko als die Stentangioplastie einer asymptomatischen Carotisstenose oder das stentassozierte Coiling eines inzidentellen Aneurysmas. Da die Mesergebnisse der Thrombozytenfunktion im Fokus der Studie standen, wurden alle Patienten eingeschlossen, die eine doppelte Plättchenhemmung vor dem elektiven Eingriff erhielten. Die Ursache für embolische Komplikationen beim neurovsakulären Stenting sind mulifaktoriell und keineswegs nur auf eine unzureichende Clopidogrel Wirkung zurückzuführen. Diese Faktoren (Alter, vaskuläres Risikoprofil, Komorbiditäten, Gefäßanatomie, technisches Material, Erfahrung des Operateurs) sind aber so vielgestaltig, dass eine Homogenisierung bezüglich der Untersuchungskohorte kaum möglich erschien. Die duale Plättchenhemmung wird als wesentliche Vorbeugung gegen die Entstehung periprozeduraler Embolien angesehen. Daher wurden die klinisch apparenten Embolien als Zielparameter für die Studie ausgewählt. Von 20 Patienten konnten keine Follow-up Daten erhoben werden. Die Aussagen über die verzögerten Komplikationen beziehen sich daher auf eine reduzierte Patientenanzahl. Schwerwiegende

Komplikationen in dieser Gruppe könnten der Auswertung entgangen sein.

4.9 Ausblick

Weitere Studien zur Häufigkeit und klinischen Relevanz von Clopidogrel-Non-Respondern bei neurovaskulären Prozeduren sind anzustreben, da eine ausreichende Plättchenhemmung die wesentliche Voraussetzung für die Vorbeugung periprozeduraler Embolien und zur Verhinderung von Stentthrombosen darstellt. Von Bedeutung sind Studien zur Bestimmung der Non-Responder Rate und Studien zu Blutungskomplikationen der neuen Thienoopyridine beim neurovaskulären Stenting.

Um die klinische Relevanz der Non-Responder-Testung valide zu explorieren, wäre eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen der dualen Standard-Plättchenhemmung ohne Testung vs. der dualen Plättchenhemmung mit Testung und definierter Änderung der Medikation anzustreben. Optimal wäre die Untersuchung bei einer homogenen Studienpopulation, z.B dem Stenting symptomatischer Carotisstenosen.

5. Zusammenfassung

Evaluiert wurde die Häufigkeit und die klinische Relevanz einer unzureichenden Aggregationshemmung von Clopidogrel (=Non-Responder, NR; ausreichendende Aggregationshemmung= Responder , R) beim elektiven Stenting hirnversorgender Arterien.

Methode:

Die Messung der Thrombozyten-Aggregationshemmung erfolgte mit drei verschiedenen Messverfahren (LTA, VerifyNow, Multiplate) am Tage der Intervention. Die Vorbehandlung erfolgte bei allen Patienten mit ASS (100mg) und Clopidogrel (3-5 Tage: 75mg vor der Intervention oder 600mg „loading“ am Tage vor der Intervention). Bei Clopidogrel NR-Status in zwei von drei Messverfahren wurde die Erhaltungsdosis nach der Intervention auf 150mg täglich verdoppelt. Die Auswertung der klinischen Daten erfolgte anhand der ischämischen und hämorrhagischen Komplikationen in der periprozeduralen Phase und im Langzeitverlauf nach 3 Monaten.

Ergebnisse:

Eingeschlossen wurden die Resultate von 103 Interventionen bei 97 Patienten innerhalb eines Jahres (Stenose extrakraniell, n=77; Stenose intrakraniell; n=16; Stent/Coiling, n=10). Die Rate von Clopidogrel NR betrug für LTA 47,6% (n=49), für Multiplate 35,9% (n=35) und für VerifyNow 50,5d% (n=52). Ein Clopidogrel NR-Staus in mindestens einem Testfahren fand sich bei 67% und in allen 3 Testfverfahren bei 23% der Patienten. Ein Clopidogrel R-Status in allen 3 Testverfahren wurde bei 33 % der Patienten gemessen. Periprozedurale Embolien ereigneten sich bei 9 Interventionen (major stroke n=1; minor stroke n=4; TIA n=4). Embolien traten für alle Meßverfahren bei NR-Status häufiger auf als bei R-Status (Embolierate: LTA; NR:14,3%, R:3,7%; Verify now; NR:11,5%, R:5,9%; Multiplate; NR:11,4%, R:7,5%). Die statistische Berechnung für die Ereignisse Clopidogrel NR und Embolie ergab für LTA: Sensitivität: 77,8%, Spezifität: 55,3%, PPV: 14,3% und NPV 96,3%; Multiplate: Sensitivität: 44,4%, Spezifität: 67%, PPV: 11,4%, NPV: 92,7%; und für VerifyNow: Sensitivität: 66,7%; Spezifität: 51,1%; PPV: 11,5%; NPV: 94,1%. Eine doppelte Clopidogrel-Dosis nach der Intervention erhielten 39 Patienten. Im Follow-up nach 3 Monaten fanden sich 4 ipsilaterale Ischämien (minor stroke n=1; TIA n=3), keine Stentthrombose und lediglich eine behandlungsbedürftige hämorrhagische Komplikation (Epistaxis).

Schlussfolgerung:

Beim elektivem neurovaskulären Stenting findet sich eine hohe Prävalenz von Clopidogrel NR. Embolische Komplikationen treten in allen Testverfahren bei Clopidogrel NR häufiger auf als bei Clopidogrel R. Die Messergebnisse zeigen dabei für die LTA einen höheren Aussagewert als die „point of care“ Verfahren VerifyNow und Multiplate. Eine Verdopplung der Clopidogrel-Dosis auf 150mg bei Clopidogrel NR erhöht die Rate der Blutungskomplikationen nicht.

6. Literaturverzeichnis

Akbari SH, Reynolds MR, Kadkhodayan Y, Cross DT, Moran CJ. (2012). Hemorrhagic complications after prasugrel (Effient) therapy for vascular neurointerventional procedures. *Journal of neurointerventional surgery*, 1–8.

Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. (2009). *Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie* (pp. 526–532). Elsevier, Urban und Fischer.

Beckerath N Von. (2006). Correlation of a new point-of-care test with conventional optical aggregometry for the assessment of clopidogrel responsiveness. *Thrombosis and Haemostasis*, (4), 910–911.

Berger P. (2003). Clopidogrel After Coronary Stenting. *Circulation*, *107*, 2908–2913.

Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen E a, Creager M a, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak K-H, Mas J-L, Montalescot G, Pearson T a, Steg PG, Steinhubl SR, Weber M a, Fabry-Ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox K a a. (2007). Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Journal of the American College of Cardiology*, *49*(19), 1982–8.

Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, Bhatt DL, Cattaneo M, Collet JP, Cuisset T, Gachet C, Montalescot G, Jennings LK, Kereiakes D, Sibbing D, Trenk D, Van Werkum JW, Paganelli F, Price MJ, Waksman R, Gurbel P a. (2010). Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *Journal of the American College of Cardiology*, *56*(12), 919–33.

Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid N a, Ernest CS, Lachno DR, Salazar D, Winters KJ. (2007). Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *Journal of thrombosis and haemostasis*, *5*(12), 2429–36.

Breet N, Werkum J van. (2010). Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *303*(8), 754–762.

Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jørgensen CH, Sørensen R. (2010). Proton-Pump Inhibitors Are Associated With Increased Cardiovascular Risk Independent of Clopidogrel Use. *Annals of internal medicine*, *153*, 378–386.

Collet J, Hulot J, Pena A, Villard E. (2009). Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *The Lancet*, *373*(9660), 309–317.

Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor S a., Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthélémy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G. (2012). Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *The New England journal of medicine*, *367*(22), 2100–9.

De Miguel A, Ibanez B, Badimón JJ. (2008). Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thrombosis and Haemostasis*, *100*, 196–203.

Eckstein H-H, Ringleb P, Allenberg J-R, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. (2008). Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *The Lancet Neurology*, *7*(10), 893–902.

Fong J, Cheng-Ching E, Hussain MS, Katzan I, Gupta R. (2011). Predictors of biochemical aspirin and clopidogrel resistance in patients with ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, *20*(3), 227–30.

Gaglia M a, Torguson R, Pakala R, Xue Z, Sardi G, Suddath WO, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. (2011). Correlation between light transmission aggregometry, VerifyNow P2Y12, and VASP-P platelet reactivity assays following percutaneous coronary intervention. *Journal of interventional cardiology*, *24*(6), 529–34.

Gerotziafas GT, Zarifis J, Bandi A, Mossialos L, Galea V, Tsinopoulos G, Chaari M, Baccouche H, Sassi M, Elalamy I. (2012). Description of response to aspirin and clopidogrel in outpatients with coronary artery disease using multiple electrode impedance aggregometry. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *18*(4), 356–63.

Gilard M, Arnaud B, Cornily J, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall J, Boschat J. (2008). Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*(3), 256–60.

Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. (2010). Adenosine diphosphate-inducible platelet reactivity shows a pronounced age dependency in the initial phase of antiplatelet therapy with clopidogrel. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *8*(1), 37–42.

Gremmel Thomas, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. (2009). Comparison of methods to evaluate clopidogrel-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Thrombosis and Haemostasis*, *101*, 333–339.

Gum P, Kottke-Marchant K. (2001). Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, *88*(01), 230–235.

Hankey GJ, Eikelboom JW. (2006). Aspirin resistance. *Lancet*, *367*(9510), 606–17.

Holmes M, Perel P, Shah T. (2011). CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *306*, 2704–2714.

Hulot J-S, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, Aiach M, Lechat P, Gaussem P. (2006). Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*, *108*(7), 2244–2247.

James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, Maya J, Morais J, Lopes RD, Nicolau JC, Pais P, Raev D, Lopez-Sendon JL, Stevens SR, Becker RC. (2012). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation*, *125*(23), 2914–2921.

Kang H-S, Kwon BJ, Kim JE, Han MH. (2010). Preinterventional clopidogrel response variability for coil embolization of intracranial aneurysms: clinical implications. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *31*(7), 1206–1210.

Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. (2008). Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *336*(7637), 195–198.

Kurre W, Berkefeld J, Brassel F, Brüning R, Eckert B, Kamek S, Klein GE, Knauth M, Liebig T, Maskova J, Mucha D, Neumann-Haefelin T, Pilgram-Pastor S, Sitzer M, Sonnberger M, Tietke M, Trenkler J, Turowski B. (2010). In-hospital complication rates after stent treatment of 388 symptomatic intracranial stenoses: results from the INTRASTENT multicentric registry. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *41*(3), 494–498.

Lee DH, Arat A, Morsi H, Shaltoni H, Harris JR, Mawad ME. (2008). Dual antiplatelet therapy monitoring for neurointerventional procedures using a point-of-care platelet function test: a single-center experience. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *29*(7), 1389–1394.

Lordkipanidzé M, Pharand C, Nguyen TA, Schampaert E, Palisaitis DA, Diodati JG. (2008). Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *European heart journal*, *29*(23), 2877–2885.

Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG. (2010). The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *41*(10), 31–34.

Marczewski MM, Postula M, Kosior D. (2010). Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications--focus on ticagrelor. *Vascular health and risk management*, *6*, 419–29.

Mas J-L, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X. (2006). Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*, *355*(16), 1660–71.

McKevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines P a., Tan KT, Venables GS. (2005). The Benefits of Combined Anti-platelet Treatment in Carotid Artery Stenting. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, *29*(5), 522–527.

Mega J, Simon T, Collet J. (2010). Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *304*(16), 1821–1830.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. (2009). Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*, *119*(19), 2553–60.

Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, Kluk MJ, Angiolillo DJ, Kereiakes DJ, Isserman S, Rogers WJ, Ruff CT, Contant C, Pencina MJ, Scirica BM, Longtine J a, Michelson AD, Sabatine MS. (2011). Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *306*(20), 2221–8.

Miao J, Liu R, Li Z. (2009). Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England journal of medicine*, *360*(21), 2250–1.

Müller-Schunk S, Linn J. (2008). Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *29*(4), 786–91.

Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. (2005). Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology*, *45*(8), 1157–64.

Paniccia R, Antonucci E. (2007). Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in highâ€蜻risk coronary artery disease patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *100*, 1839–1847.

Paniccia Rita, Antonucci E, Maggini N, Miranda M, Gori AM, Marcucci R, Giusti B, Balzi D, Prisco D, Abbate R. (2010). Comparison of methods for monitoring residual platelet reactivity after clopidogrel by point-of-care tests on whole blood in high-risk patients. *Thrombosis and haemostasis*, *104*(2), 287–92.

Parodi G, Marcucci R. (2011). High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *306*(11), 1215–23.

Pena A, Bellemain-appaix A, Barthélémy O, Cayla G, Beygui F, Montalescot G. (2010). Cardiovascular Risk in Clopidogrel-Treated Patients According Allele or Proton Pump Inhibitor Coadministration. *Journal of the American College of Cardiology*, *56*(2), 134–143.

Pezalla E, Day D, Pulliadath I. (2008). Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, *52*(12), 5–6.

Poulsen TS, Jørgensen B, Korsholm L, Bjørn Licht P, Haghfelt T, Mickley H. (2007). Prevalence of aspirin resistance in patients with an evolving acute myocardial infarction. *Thrombosis research*, *119*(5), 555–62.

Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, Flaherty C a, Lopes DK. (2008). Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *29*(2), 281–285.

Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Angiolillo DJ, Spriggs D, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Lee MS, Manoukian S V, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. (2012). Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *305*(11), 1097–1105.

Ringleb P a, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein H-H, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W. (2006). 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, *368*(9543), 1239–47.

Schrör K. (2001). Pathophysiologie der Thrombozytenaktivierung und Pharmakolgie der GPIIb/IIIa-Inhibitoren. *Herz*, *26*, 30–35.

Scott S a, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot J-S, Johnson J a, Roden DM, Klein TE, Shuldiner a R. (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clinical pharmacology and therapeutics*, *90*(2), 328–32.

Serebruany V, Pokov I. (2008). Baseline platelet activity and response after clopidogrel in 257 diabetics among 822 patients with coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *100*, 76–82.

Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. (2005). Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*, *45*(2), 246–51.

Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel P a. (2009). Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *302*(8), 849–57.

Sibbing D, Braun S, Jawansky S, Vogt W, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A, Von Beckerath N. (2008). Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *99*(1), 121–6.

Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, Kastrati A, Von Beckerath N. (2009).

Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(10), 849–56.

Sibbing D, Von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, Von Beckerath N. (2007). Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*, *100*(2), 203–5.

Simon T, Verstuyft C. (2009). Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, *360*, 363–375.

Snoep J, Hovens M. (2007). Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *American Heart Association*, *154*(2), 221–31.

Varenhorst C, James S, Erlinge D, Brandt JT, Braun OO, Man M, Siegbahn A, Walker J, Wallentin L, Winters KJ, Close SL. (2009). Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *European Heart Journal*, *30*(14), 1744–52.

Von Beckerath N, Kastrati A, Wieczorek A, Pogatsa-Murray G, Sibbing D, Graf I, Schömig A. (2007). A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *European Heart Journal*, *28*(15), 1814–9.

Von Beckerath N, Sibbing D, Jawansky S, Braun S, Morath T, Vogt W, Schömig A, Kastrati A. (2010). Assessment of platelet response to clopidogrel with multiple electrode aggregometry, the VerifyNow P2Y12 analyzer and platelet Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein flow cytometry. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*, *21*(1), 46–52.

Wallentin L, Becker R. (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, *361*, 1045–1057.

Wallentin Lars, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski J a, Sugidachi A, Winters KJ, Siegbahn A. (2008). Prasugrel achieves greater and faster P2Y12receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *European Heart Journal*, *29*(1), 21–30.

Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. (2009). Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *301*(9), 937–944.

Werkum J Van. (2006). A head-to-head comparison between the VerifyNow® P2Y12 assay and light transmittance aggregometry for monitoring the individual platelet response to clopidogrel in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *4*, 2516–2518.

Wiviott S, Braunwald E. (2007). Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, *357*, 2001–2015.

7. Tabellen-, Abbildungs- und Abkürzungsverzeichnis

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1**:** Geschlecht, Alter und präinterventionelle funktionelle Beeinträchtigung

Tabelle 2: Art der Komplikationen

Tabelle 3: Embolien im klinischen Verlauf

Tabelle 4: Reperfusionssyndrome im klinischen Verlauf

Tabelle 5: Komplikationen Follow-up

Tabelle 6: Verteilung der LTA-Messwerte

Tabelle 7: Verteilung der Messwerte bei der Multiplate Impedanzaggregometrie

Tabelle 8: Verteilung der Messwerte beim VerifyNow P2Y12-Assay

Tabelle 9: Häufigkeit der Clopidogrel-Non-Response in den einzelnen Testverfahren

Tabelle 10: Häufigkeit der Clopidogrel-Non-Response in keinem, einem, zwei oder drei Verfahren.

Tabelle 11: Häufigkeit der Clopidogrel-Non-Response in keinem, einem, zwei oder drei Verfahren und Anzahl der aufgetretenen Embolien.

Tabelle 12: Korrelation der Messverfahren

Tabelle 13: Non-Responder in mind. einem Verfahren und Auftreten einer Embolie

Tabelle 14: Non-Responder in mind. zwei von drei Verfahren und Auftreten einer Embolie

Tabelle 15: Non-Responder in allen drei Verfahren und Afutreten einer Embolie

Tabelle 16: Multivariate dichotomisierte Analyse bezüglich dem Stattfinden einer periprozeduralen Embolie

Tabelle 17: Vierfeldertafel Testergebnisse VerifyNow P2Y12-Assay und Embolie

Tabelle 18: Vierfeldertafel Testergebnisse Multiplate Impedanzaggregometrie und Embolie

Tabelle 19: Vierfeldertafel Testergebnisse LTA und Embolie

Tabelle 20: Sensitivität , Spezifität und Vorhersagewerte der einzelnen Testverfahren bezüglich des Auftretens einer periprozeduralen Embolie

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung der Thrombozytenaggregation

Abbildung 2: LTA Kurvenverlauf eines Clopidogrel-Responders

Abbildung 3: LTA Kurvenverlauf eines Clopidogrel-Non-Responders

Abbildung 4: Graphische Darstellung der Messung der Thrombozytenfunktion mittels VerifyNow P2Y12-Assay

Abbildung 5: Messprinzip Multiplate Analyzer

Abbildung 6: Graphische Darstellung des Messergebnisses beim Multiplate Analyzer

Abbildung 7: Größe des Patientenkollektivs, sowie Differenzierung zwischen Art der Behandlung und Lage der einzelnen behandelten Gefäße
Abbildung 8: Symptomatische und asymptomatische Gefäßstenosen
Abbildung 9: Verteilung der Messwerte bei der LTA
Abbildung 10: Verteilung der Messwerte bei der Multiplate Impedanzaggregometrie
Abbildung 11: Verteilung der Messwerte VerifyNow P2Y12-Assay
Abbildung 12: Verteilung der Messwerte der LTA bezüglich des Ereignisses Embolie
Abbildung 13: Verteilung der Messwerte des VerifyNow P2Y12-Assay bezüglich des Ereignisses Embolie
Abbildung 14: Verteilung der Messwerte der Multiplate Impedanzaggregometrie bezüglich des Ereignisses Embolie
Abbildung 15: Darstellung der nach Größe sortierten MA-Werte der LTA
Abbildung 16: Darstellung der nach Größe sortierten AUC-Werte der Multiplate Impedanzaggregometrie
Abbildung 17: Darstellung der nach Größe sortierten PRU-Werte des VerifyNow P2Y12-Assay
Abbildung 18: Vergleich der Messergebnissse zwischen der LTA und dem VerifyNow P2Y12-Assay
Abbildung 19: Vergleich der Messergebnisse zwischen der LTA und der Multiplate Impedanzaggregometrie
Abbildung 20: Vergleich der Messergebnisse zwischen der Multiplate Impedanzaggregometrie und dem VerifyNow P2Y12-Assay
Abbildung 21: Bilder Patient X (A, B, C, D)
Abbildung 22: Bilder Patient Y (A, B, C, D)
Abbildung 24: DSA von Patient Y nach lokaler Lyse mittels Tirofiban (links) und postprozedurale diffusionsgewichtete MRT (rechts)

7.3 Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve
A	Arteria
ACT	Activated Clotting Time (aktivierte Gerinnungszeit)
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetysalicylsäure
COX	Cyclooxigenase
CREST	Carotid Revascularisation Endarterectomy versus Stenting Trial
CRF	Case Report Form
d	Tag
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
fr.	french (Maßeinheit)
GP	Glycoprotein
kg	Kilogramm
kg	Körpergewicht
KIS	Klinisches Informationssystem
KK	Korrelationskoeffizient
KM	Kontrastmittel
l	Liter
LTA	Lichttransmissionsaggegometrie
MA	Maximale Aggregation
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRA	Magbnetresonanzangiographie
mRS	modified Ranking Scale
MRT	Magnetresonanzangiographie
NO	Stickstoffmonoxid
NPV	Negativ Predictive Value (Negativ Prädiktiver Wert)
p. o.	per os
PDGF	Platelet Derives Growth Factor
PPP	Plättchenarmes Plasma
PPV	Positiv Predictive Value (Positiv Prädiktiver Wert)
PRIND	Prolongiertes Ischämisches Neurologisches Defizit
PRP	Plättchenreiches Plasma
PRU	P2Y12 Reaction Units
PTA	Perkutane Transluminale Angiographie
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangiographie
RGD-Sequenz	Aminosäure-Sequenz aus Arginin, Glycin, Asparagin
RT	Raumtemperatur
SPACE	Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
TIA	Transistorisch Ischämische Attacke
TXA_2	Thromboxan A2
Upm	Umdrehungen pro Minute
vWF	Von-Willebrandt-Faktor
µM	Mikromolar (Konzentrationsangabe: Mikromol/Liter)

8. Anhang

8.1 Patienteninformationsblatt

Duale Plättchenhemmung beim Stenting der hirnversorgenden Arterien

Patienten-Informationen

über die Teilnahme am DUAPLÄTT -Register

Sehr geehrte Patientin/sehr geehrter Patient (bzw. Bevollmächtigte(r)/Vertreter/in),

1. **Sie wurden mit einem Stent in einer Hals- oder Gehirnarterie versorgt. Um Durchblutungsstörungen im Stent zu vermeiden, erhielten Sie entsprechend der ärztlichen Routine Aspirin und Clopidogrel (Plavix). Nachdem Laboruntersuchungen des Blutes ergeben hatten, dass bei einigen Patienten die „duale Plättchenhemmung" nicht ausreichend war, um der Bildung eines Blutgerinnsels im Stent vorzubeugen, wurden die Dosen von Aspirin und Clopidogrel bei diesen Patienten für 2 bis 3 Monate erhöht. Bei der Studie geht es darum, Komplikationen (Blutungen oder Mangeldurchblutung), die im Zusammenhang mit den Medikamenten in einfacher oder erhöhter Dosierung oder mit der Implantation des Stents stehen könnten zu erfassen. Dazu würden wir gerne die entsprechenden Daten aus Ihrer Krankenakte auswerten, Ihren Hausarzt befragen und Sie 3 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus telefonisch nochmals auf eventuell zwischenzeitlich eingetretene Komplikationen ansprechen.**

Wir, **die behandelnde Ärzte der Neuroradiologie** würden uns 3 Monate nach der Entlassung telefonisch bei Ihnen melden und Sie fragen, ob in der Zwischenzeit Komplikationen aufgetreten sind.

Ihre Teilnahem an der Studie ist freiwillig. Eine **Nichteinwilligung** in die Teilnahme hat selbstverständlich **keinen** Einfluss auf Ihre weitere Behandlung in unserer Klinik.

Datenschutz der Studiendaten:

Die im Rahmen der Studie nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den

datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.
Sie werden in Papierform und auf Datenträgern in der Neuroradiologie AK Altona aufgezeichnet und pseudonymisiert[1] (verschlüsselt) für die Dauer von 5 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z. B. Teile des Geburtsdatums) durch z. B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.
Zugang zu dem „Schlüssel", der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben dem Studienleiter (Prof. Eckert) nur noch sein Stellvertreter (Niklas Flechtenmacher, Doktorand).
Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.
Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie ggf. informiert zu werden.
Die Studie ist durch die Ethik-Kommission der Hamburger Ärztekammer beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsichtnahme in die Studienunterlagen gewährt werden.
Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert[2].
Im Falle des Widerrufs der Einverständniserklärung werden die bereits erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert und in dieser Form weiter genutzt.
Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

[1] **Pseudonymisieren** ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz)

[2] **Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)
Sie können Ihre Einwilligung jeder Zeit zurückziehen.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an den behandelnden Arzt (Adresse im Briefkopf)

Unterschriften:

--- ---

aufklärende(r) Ärztin/Arzt Patient(in) oder bevollmächtigter Vertreter

8.2 Einverständniserklärung

Duale Plättchenhemmung beim Stenting der hirnversorgenden Arterien

Einverständniserklärung

über die Teilnahme am DUAPLÄTT -Register

Herr/Frau Dr. med. _____ hat mich vollständig über die Bedeutung des geplanten Registers aufgeklärt. **Ich habe ein gesondertes Informationblatt erhalten**. Auf alle für mich wichtigen Fragen habe ich eine Antwort erhalten. Zudem habe ich das Aufklärungsblatt genau durchgelesen und konnte dazu Fragen stellen.

Ein Exemplar der Einverständniserklärung ist mit zum Verbleib ausgehändigt worden.

Meine Teilnahme an der Studie ist freiwillig.
Ich weiß, dass ich meine Einwilligung ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile bezüglich einer laufenden oder zukünftigen Behandlung entstehen.

Ich weiß, dass die im Rahmen des Registers erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen der **ärztlichen Schweigepflicht** unterliegen und zur Auswertung zusammengeführt werden.

Zugleich erkläre ich, dass ich mit der im Rahmen des Registers erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten zur wissenschaftlichen Verarbeitung einverstanden bin (siehe Datenschutz). Es werden Statistiken über die Sicherheit der „dualen Plättchenhemmung“ nach Stenting der hirnversorgenden Arterien erstellt, welche einen Einblick in den klinischen Verlauf nach Entlassung gewähren.

Datenschutz der Studiendaten:

Die im Rahmen der Studie nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.
Sie werden in Papierform und auf Datenträgern in der Neuroradiologie AK Altona aufgezeichnet und pseudonymisiert[1] (verschlüsselt) für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z. B. Teile des Geburtsdatums) durch z. B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.
Zugang zu dem „Schlüssel", der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben dem Studienleiter (Prof. Eckert) nur noch sein Stellvertreter (Niclas Flechtenmacher, Doktorand).
Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.
Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie ggf. informiert zu werden.
Die Studie ist durch die Ethik-Kommission der Hamburger Ärztekammer beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsichtnahme in die Studienunterlagen gewährt werden.
Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert[2].
Im Falle des Widerrufs der Einverständniserklärung werden die bereits erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert und in dieser Form weiter genutzt.
Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

[1] **Pseudonymisieren** ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz)

[2] **Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen

Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)1. Gemäß den Bestimmungen in § 4 a, Abs. 1 des Bundesdatenschutzgesetzes setzt die Einwilligung zur Verarbeitung von personenbezogenen Daten die Schriftform voraus.

Hiermit bin ich einverstanden: ó ja ó nein

2. Wir würden in einigen Fällen gern Ihren Hausarzt zu Ihrer Erkrankung und deren Folgen befragen. Eine Weitergabe sonstiger Informationen ist nicht zulässig.

Hiermit bin ich einverstanden: ó ja ó nein

3. Meine Einwilligung zur Erfassung meiner Daten innerhalb des Registers kann ich jeder Zeit widerrufen. Gründe muss ich hierfür nicht angeben. Bereits gespeicherten Daten werden dann auf Wunsch entweder gelöscht oder anonymisiert. Gründe muss ich hierfür nicht angeben.

Ich wurde über mein Recht aufgeklärt, dass ich auf Wunsch die von mir stammenden personenbezogenen Daten einsehen kann.
Folgende Informationen möchte ich von meiner Einwilligung ausnehmen:

ó keine

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Teilnahme am Register einverstanden erkläre.

Unterschriften:

--- ---

aufklärende(r) Ärztin/Arzt Patient(in) oder bevollmächtigter Vertreter

8.3 CRF-Bogen

Patient:

geb. :

Station

Klinisch symptomatisch ☐ Klinisch **a**symptomatisch ☐

ASS seit … Dosierung: Dosiserhöhung am:

Clopidogrel seit… Dosierung: Dosiserhöhung am:

Clopidogrel Aufsättigung am … mit … Tabletten

Unverträglichkeit/Allergie : nein ☐ ja ☐

Wenn ja, welche

Blutungskomplikation: nein ☐ ja ☐

Wenn ja, welche

NIHSS bei Aufnahme: ☐ ☐ **NIHSS** bei Entlassung: ☐ ☐

m Rankin Score bei Aufnahme: ☐ **m Rankin Score** bei Entlassung: ☐

9. Danksagung

Die Arbeit abschließend möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Eckert für die Bereitstellung des Themas und die freundliche Unterstützung bedanken.
Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Budde und Frau Dr. med. Dittmer der Fachabteilung für Hämostaseologie der Laborgesellschaft Medilys für die Durchführung der Messungen und die tatkräftige Unterstützung bei der Interpretation der laborchemischen Messergebnisse.
Außerdem möchte ich Prof. Dr. med. Röther, Frau Jakus, sowie bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Neurologie und der Abteilung für Neuroradiologie meinen Dank aussprechen, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.
Über dies hinaus freue ich mich über die Unterstützung meiner Familie und Freunde, die mir stets zu Seite standen und mich immer wieder ermuntert haben die Arbeit fortzuführen.

Hamburg, den 26.02.2014

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....