

Dr. med. Norbert Zimmerman und Prof. Dr. med. Thomas Hohlfeld



Grenzen der ASS-Therapie

»•| Abstrakt

Während der Vorteil einer ASS-Behandlung für Patienten mit thrombembolischem Risiko im Kurzzeitverlauf gut dokumentiert ist, sind derartige Ergebnisse im Langzeitverlauf weniger gut gesichert. Die ASS-Resistenz ist ein klinisches Phänomen mit reduzierter bzw. aufgehobener Antiplättchenwirkung. Auch wenn die zu Grunde liegenden Ursachen noch unzureichend geklärt sind, scheint sie klinisch Bedeutung zu haben: die Resistenz gegenüber der Plättchenhemmung durch ASS geht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher und betrifft Patienten mit koronaren, zerebralen wie auch peripheren Durchblutungsstörungen. Eine mögliche Alternative zu ASS ist Clopidogrel, welches in der Reduktion ischämischer Ereignisse bei thrombembolisch gefährdeten Patienten im Prinzip gleichwertig ist und vielleicht bei bestimmten Patientengruppen sogar überlegen sein könnte, bei allerdings deutlich höheren Kosten.



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

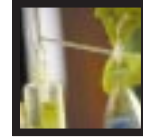
Zyklooxygenase als Angriffspunkt von Acetylsalicyläure (ASS)

Wie bereits in der letzten Ausgabe (Januar / Februar 2003) ausführlich diskutiert, stellt die Cyclooxygenase den molekularen Angriffspunkt von ASS dar. Sie ist eine membranständige Endoperoxid-Synthase, die ubiquitär im Organismus vorkommt und eine zentrale Rolle im Prostaglandinstoffwechsel spielt. Dieses Enzym hat zwei katalytische Untereinheiten, die freie Arachidonsäure in einer zweistufigen Reaktion zu PGG₂ bzw. PGH₂ umsetzen. Im Thrombozyten führt der Stoffwechsel weiter zum Thromboxan A₂ (TXA₂), welches rezeptorvermittelt unter anderem die Aggregation von Thrombozyten und Konstriktion arterieller Blutgefäße bewirkt. Bisher sind zwei Isoformen der Cyclooxygenase bekannt. Eine „konstitutive“ (COX-1) und eine „induzierbare“ Isoform (COX-2) werden unterschieden [28, 29]. ASS hemmt selektiv und irreversibel die Cyclooxygenase durch Acetylierung einer funktionell wichtigen Aminosäure, dem Serin₅₂₉ [12, 23]. Im Gegensatz zu den COX-Inhibitoren Diclofenac und Ibuprofen, die beide Isoformen im gleichen Ausmaß hemmen, inhibiert ASS in erster Linie die COX-1 (IC₅₀ ca. 1,7 µM). Erst in 150-fach höherer Konzentration wird eine vergleichbare Hemmung der COX-2 erzielt (IC₅₀ ca. 280

µM) [22]. Da Blutplättchen bei fehlendem Zellkern keine Proteine synthetisieren können, bleibt die Thromboxan-Synthese nach irreversibler Acetylierung der Cyclooxygenase für die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten, also über etwa 10 Tage, blockiert.

Stellenwert der ASS-Therapie bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko

Die Wirksamkeit von ASS bei Patienten mit koronarer, zerebraler bzw. peripherer Atherosklerose wurde in zahlreichen Studien untersucht. Eine Metanalyse dieser umfangreichen Daten durch die „Antiplatelet Trialists‘ Collaboration“ wies darauf hin, dass bestimmte Patientengruppen in vergleichsweise geringerem Maß von ASS profitieren als andere [2]. Im Rahmen der kardiovaskulären Prävention besonders auffällig betroffen waren Patienten nach aortokoronarer Bypass-Operation, die nach operativer Myokardrevaskularisation deutlich weniger von ASS profitierten als andere Patientenkollektive (Abb. 1). Auch wenn sich ASS in den vergangenen Jahren als «Goldstandard» unter den Thrombozytenfunktionshemmstoffen etabliert hat, gibt es aber auch hier noch offene Fragen. Hierzu gehört insbesondere, dass der Vorteil unter ASS-Behandlung für Patienten mit



KATEGORIE DER STUDIE	ANZAHL DER STUDIEN	VASKULÄRER TOD		STRATIFIZIERTE STATISTIK		ODDS VERHÄLTNIS UND KONFIDENZINTERVALL (ANTIPLÄTTCHEN: KONTROLLE)	% ODDS REDUKTION
		ANTI-PLÄTTCHEN	ANGEPASSTE KONTROLLEN	O-E	VARIANZ		
vor Herzinfarkt	11	1331/9877	1693/9914	-158,5	561,6		25% (4)
akuter Herzinfarkt	9	992/9388	1348/9385	-177,9	510,3		29% (4)
vor Schlaganfall	18	1076/5837	1301/5870	-98,5	386,5		22% (4)
akuter Schlaganfall	1	2/15	3/14	-0,1	1,1		
andere Herzerkrankungen:							
instabile Angina	7	182/1991	285/2027	-49,1	89,7		
nach ACB-OP	19	124/2529	127/2546	-4,1	38,0		
nach PTCA	4	32/663	61/669	-13,0	18,2		
...							
alle Studien	142	4163/36538 (11,4%)	5400/36711 (14,7%)	-568,8	1810,9		27% (2)

Abbildung 1: Modifizierte Abbildung aus: „Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.“ [2]. Unter den aufgeführten Herz- und Gefäßerkrankungen fällt auf, dass die Prävention durch Thrombozytenfunktionshemmung (in der überwiegenden Zahl der Fälle durch ASS) nach aortokoronarer Bypass-Operation am geringsten war.

FORTSETZUNG AUF SEITE 10 >>

EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: _____



Apothekenstempel

Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
 Fax: 0211-81-13847
 Tel. 0211-81-12532
 Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

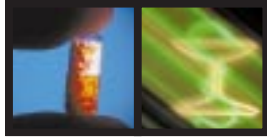
PD Dr. C. Paßreiter
 Fax: 0211-81-11923
 Tel. 0211-81-14172
 Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold
 Fax: 0341-4123007
 Tel. 0341-4229745
 Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda
 Fax: 0211-81-14781
 Tel: 0211-81-12518
 Email: kojda@uni-duesseldorf.de



>> FORTSETZUNG von SEITE 9

thrombembolischem Risiko im Kurzzeitverlauf zwar gut dokumentiert, im Langzeitverlauf aber weniger gesichert ist [3]. Diese zentrale Frage soll nachfolgend an ausgewählten Indikationsgruppen verdeutlicht werden:

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Zweifelsfrei wurde der Nutzen einer ASS-Therapie in der ISIS-2-Studie (Second International Study of Infarct Survival, 1988 [18]) nachgewiesen, in die insgesamt 17187 Patienten einbezogen worden waren. Im Rahmen dieser Studie zeigten die Patienten, bei denen innerhalb von 24 Stunden nach Myokardinfarkt mit einer ASS-Behandlung (162,5 mg/die) begonnen worden war, nach fünf Wochen eine signifikante Reduktion der vaskulären Mortalität um 23%, inklusive Reinfarkt und Apoplex. Darüber hinaus ergab eine Metaanalyse von 32 Studien, in denen ASS zusätzlich zu einer thrombolytischen Therapie nach Myokardinfarkt verabreicht worden war, eine signifikante Abnahme von Reokklusionsrate (14%) und ischämischen Ereignissen (16%) [26]. Auch bei instabiler Angina pectoris reduzierte ASS das Risiko für Myokardinfarkt bzw. kardiovaskulären Tod signifikant (Übersicht bei [4]). Aber: im Langzeitverlauf nach Myokardinfarkt konnte bisher kein sicherer Vorteil der ASS-Behandlung gegenüber Placebo gezeigt werden, hinsichtlich Gesamtmortalität, plötzlichen Todes, nicht-fatalem Myokardinfarkt bzw. nicht-fatalem Apoplex. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über längerfristige klinische Studien, in denen ASS plazebokontrolliert bei KHK-

abel sein kann. So wurden in epidemiologischen Untersuchungen bei über 25% der Infarktpatienten atypische Symptome bzw. fehlende Thoraxschmerzen beschrieben [7, 20]. Die Deutung von EKG- bzw. Serumparametern (CK-MB, Troponin T) während und nach koronaren Ereignissen ist deshalb nicht unproblematisch. Unter Ausschluss von KHK-Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt ist bei chronischer Angina pectoris im Langzeitverlauf nur eine tendenziell geringere Gesamtmortalität unter ASS-Behandlung (in niedriger Dosierung) zu beobachten, ohne ein statistisch signifikantes Niveau zu erreichen [19]. Für die oben erwähnten Patienten nach aortokoronarer Bypass-Operation hat sich gezeigt, dass allenfalls im ersten postoperativen Jahr die Offenbleibensrate des aortokoronaren Bypasses verbessert wird, nach Ablauf von zwei Jahren dann aber kein Vorteil (weder in Hinsicht auf das Offenbleiben der Bypassgefäße, noch der Mortalität) nachgewiesen werden kann [2, 3].

Zerebrale Durchblutungsstörungen

Im Langzeitverlauf (2 Jahre) nach Apoplex fand sich lediglich bei einer vergleichsweise hohen ASS-Dosis von 975 mg/die und in Kombination mit Dipyridamol in der ESPS- (European Stroke Prevention Study)-I Studie eine Reduktion der Mortalität [11]. Demgegenüber konnte in der SALT (Swedish Aspirin Low-dose Trial [27]), CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial [10]) und IST (International Stroke Trial [17]) für ASS in konventioneller Antiplättchendo- (um 100



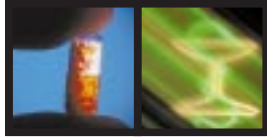
STUDIE	N	DAUER JAHRE	BEHANDLUNG	MORTALITÄT (GESAMT)	PLÖTZLICHER TOD	MYOKARDINFARKT (NICHT-FATAL)	SCHLAGANFALL (NICHT-FATAL)
AMIS	4524	3	ASS	10,8%	2,7%	6,3%	1,2%
			Plazebo	9,7	2,0%	8,1%	2,0%
PARIS-1	2026	3,5	ASS	10,5%	5,6%	6,9%	1,1%
			Placebo	12,8%	4,4%	9,9%	2,0%
			ASS / Dipyrid.	10,7%	3,7%	7,9%	1,2%
PARIS-2	3128	2	ASS / Dipyrid.	7,1%	2,4%	4,5%	1,3%
			Placebo	7,3%	2,0%	7,1%	2,1%

*statistische Signifikanz im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 1: Langzeitverlauf nach Myokardinfarkt in Studien, welche eine ASS-Therapie mit Placebo verglichen haben. AMIS: Aspirin Myocardial Infarction Study [1]; PARIS-1: Persantin-Aspirin Reinfarction Study, Part 1 [25]; PARIS-2: Persantin-Aspirin Reinfarction Study, Part 2 [21].

Patienten untersucht wurde: Die HOT-Studie (Hypertension Optimal Treatment [15]) zeigte darüber hinaus unter ASS-Behandlung bei verminderter Häufigkeit eines im Krankenhaus diagnostizierten Myokardinfarktes sogar ein vermehrtes Auftreten infarkt-typischer EKG-Veränderungen (Q-Wellen) ohne Auswirkung auf die Mortalität. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass das klinische Beschwerdebild im Rahmen eines Herzinfarktes vari-

mg/die) kein bedeutender Einfluss auf das Risiko für Schlaganfall oder Mortalität im Beobachtungszeitraum von bis zu 2 Jahren gezeigt werden. Eine grundsätzliche Schwierigkeit bei der Beurteilung des Langzeitverlaufs atherosklerotischer Erkrankungen ist die stets progrediente Grunderkrankung, d.h.



>> FORTSETZUNG von SEITE 10

	NORMALE SITUATION		TYP I-RESISTENZ		TYP II-RESISTENZ		TYP III-RESISTENZ	
	AGGR.	TXA ₂	AGGR.	TXA ₂	AGGR.	TXA ₂	AGGR.	TXA ₂
ASS in vivo (z.B. 100 mg/die p.o.)	↓	↓	-	-	-	-	-	↓
ASS in vitro (z.B. 100 µM)	↓	↓	↓	↓	-	↓/-	-	↓

Tabelle 2:
 ↓ Einteilung der ASS-Resistenz in 3 Typen [30]
 ↓ nahezu vollständige Hemmung (< 90%)
 - keine Hemmung
 Aggr. = Thrombozytenaggregation, TXA₂ = thrombozytär gebildetes Thromboxan

„ein verkalktes Gefäß wird nie besser, immer nur schlechter“. Die Geschwindigkeit, mit der die Atherosklerose voranschreitet, ist individuell sehr unterschiedlich, für den Langzeitverlauf aber wesentlich mitbestimmend.

ASS-„Resistenz“

Im Verlauf der letzten Jahre wurde der Begriff der „ASS-Resistenz“ zur Beschreibung der unzureichenden antithrombotischen bzw. präventiven Wirksamkeit von ASS geprägt. Dies wurde bereits in der letzten Ausgabe des Apothekenmagazins (Januar-Februar 2003; Hohlfeld & Kojda) diskutiert. Bei der ASS-Resistenz handelt es sich eher um eine klinische Beobachtung (oder Vermutung) und nicht um ein pharmakologisch definiertes Phänomen. Resistenz im pharmakologischen Sinne ist z.B. für Antibiotika und Zytostatika bekannt. Im Zusammenhang mit einer unzureichenden oder aufgehobenen Wirksamkeit von ASS

Eine von WEBER und Mitarbeitern kürzlich vorgeschlagene, sehr aktuelle Einteilung definiert anhand der Thrombozytenfunktion (z.B. Aggregation) und der thrombozytären Thromboxansynthese drei Typen der ASS-Resistenz [30]. Unterschieden werden hier pharmakokinetische, pharmakodynamische und hiervon unabhängige Mechanismen. Pharmakokinetische Ursachen (**Typ I**) sind anzunehmen, wenn ASS (100 mg/die per os über mindestens fünf Tage) weder zu einer Hemmung der Thrombozytenfunktion noch der TXA₂-Synthese führt, die Zugabe von ASS in vitro, die Aggregation und TXA₂-Synthese andererseits, aber hemmt. Ist auch bei in vitro

Zugabe von ASS in adäquater Konzentration (30 – 100 µM) keine Hemmung der Thrombozytenfunktion (Aggregation bzw. TXA₂-Synthese) erreichbar, liegt am ehesten eine pharmakodynamische Ursache zugrunde (**Typ II**). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass durch ASS (in vitro oder in vivo) die thrombozytäre Thromboxansynthese zwar effektiv gehemmt wird, eine Plättchenaktivierung (Aggregation, Sekretion) aber dennoch erfolgt (**Typ III**). Da in diesem Fall die primäre Wirkung von ASS, d.h. die Hemmung der thrombozytären Cyclooxygenase, erhalten ist, sollte dieser Resistenztyp besser als „Pseudoresistenz“ bezeichnet werden. Tabelle 2 stellt die Unterscheidungskriterien gegenüber.

Die Problematik einer klinisch unzureichenden ASS-Wirkung bei Patienten mit atherosklerotischem Risikoprofil ist seit Beginn der neunziger Jahre Gegenstand der klinischen Forschung. In einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie untersuchten Buchanan et al. die Auswirkungen einer Einmaldosis ASS in unterschiedlicher Höhe (80 – 1300 mg) auf die primäre Hämostase an **gesunden Probanden** und beobachteten bei 80 mg ASS in 40% der Fälle eine unzureichende Verlängerung der Blutungszeit; diese Rate ließ sich durch Dosissteigerung (1300 mg ASS) auf 10% der Probanden senken [6]. In der gleichen Studie wurden auch die Effekte einer dauerhaften ASS-Einnahme (325 mg/die über mindestens 3 Monate) an 40 KHK-Patienten einen Monat vor geplanter aortokoronarer Bypass-Operation untersucht. Bei 42% dieser Patienten stellten die Autoren entweder keine Veränderung oder eine Verkürzung der Blutungszeit fest; daher wurden diese Patienten als „ASS – Nonresponder“ bezeichnet.

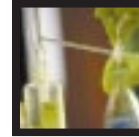
Bei manchen Gruppen von **Koronarpatienten** wird durch Acetylsalicylsäure sogar überhaupt keine Reduktion der Rate koronarer Ereignisse erreicht. Wie bereits erwähnt, betrifft dies u.a. Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen haben. Darüber hinaus haben Untersuchungen zur Thrombozytenfunktion und Thromboxansynthese ergeben, dass ASS in der üblichen Dosierung (z.B. 100 mg/die) nicht bei allen Patienten eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenfunktion bzw. der Thromboxansynthese bewirkt. Allgemein scheint dies

EIN REFERAT
 AUS DER
 PHARMAZEUTISCHEN
 WISSENSCHAFT

KOLLEKTIV	N	ASS-DOSIS	METHODE	RESISTENZ	AUTOR
Probanden	35	80 mg/d	Blutungszeit	40%	Buchanan [6]
	38	1300 mg/d		10%	
Apoplex-Patienten	306	≤1300 mg/d	Aggregation	8,2%	Helgason [16]
Apoplex-Patienten	180	3x500 mg/d	Plättchenzählung	33%	Grotemeyer [13]
KHK-Patienten	325	325 mg/d	Aggregation	5,5%	Gum [14]
				9,5%	
ACB-Patienten	40	325 mg/d	Blutungszeit	43%	Buchanan [6]
ACB-Patienten	34	100 mg/d	TXB ₂ -Synthese (Aggregation)	67%	Zimmermann [32]

Tabelle 3: Klinische Studien, in denen die ASS-Resistenz untersucht wurde. ACB = aortokoronarer Bypass

wäre vielleicht der Ausdruck „nonresponsiveness“ korrekter, doch fehlt hier eine passende Entsprechung in der deutschen Sprache. Die ASS-Resistenz ist also keine Entität und es verwundert nicht, dass die Begriffe „ASS-Resistenz“ und „ASS-Nonresponder“ in der Literatur uneinheitlich verwendet werden. Dazu trägt auch bei, dass zur Bewertung der Antiplättchenwirkung von ASS sehr unterschiedliche Messparameter verwendet wurden.



zwischen 10 und 30% der ASS-behandelten Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu betreffen.

Bei Patienten mit **zerebralen Durchblutungsstörungen** wurde das Problem der unzureichenden ASS-Wirkung zum ersten Mal von Helgason et al. beschrieben [16]. Sie beobachteten bei 20% der Patienten nach zerebralem Insult, die mit ASS in plättchenselektiver Dosis (325 mg/die) behandelt wurden, keine ausreichende Hemmung der Thrombozytenfunktion. Aufgrund der inadäquaten Thrombozytenaggregationshemmung wurde von „ASS-Resistenz“ gesprochen. Bemerkenswerterweise konnte nur bei einem Teil

Apothekerzeitung Januar-Februar 2003; Hohlfeld & Kojda).

Klinische Bedeutung der ASS-Resistenz

Bisher liegen nur wenige Studien vor, die die klinische Bedeutung der ASS-Resistenz untersucht haben. In einer post-hoc-Analyse der HOPE-Studie (Heart Outcomes Prevention Evaluation; [31]) verglichen EIKELBOOM et al. über einen Zeitraum von 5 Jahren 488 Patienten mit Myokardinfarkt, Apoplex oder kardiovaskulärem Tod mit derselben Anzahl von Kontrollpersonen ohne entsprechende Ereignisse [9]. Beide Untersu-

rer Tod, Insult) bestand. Für die Quartile mit der höchsten Thromboxanbildung, d.h. der anscheinend geringsten Effektivität der antithrombozytären ASS-Therapie, war das kardiovaskuläre Gesamtrisiko um den Faktor 1,8, das Risiko für Myokardinfarkt um den Faktor 2 und für den kardiovaskulären Tod sogar um das 3,5-fache erhöht. Für das Schlaganfallrisiko konnte hingegen kein entsprechender Befund erhoben werden. Dies ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Untersuchungsgruppen waren allerdings hinsichtlich verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren recht heterogen, so dass die Kausalverknüpfung zwischen

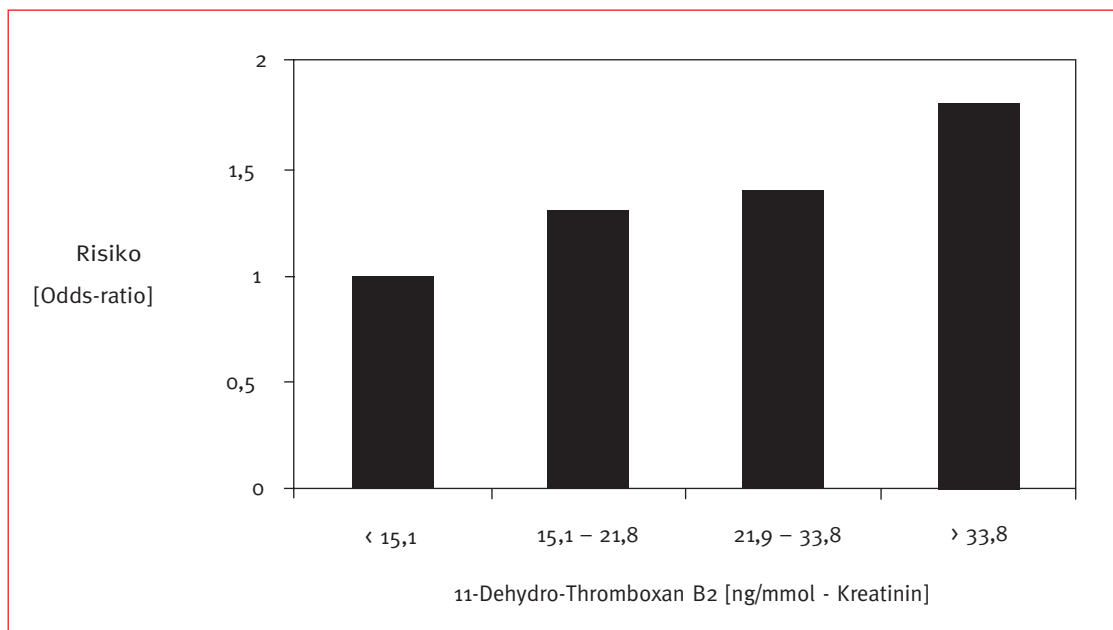


Abbildung 2: Positive Relation zwischen der Ausscheidung des Thromboxan-Metaboliten 11-Dehydro-Thromboxan B₂ im Harn und dem Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod [9].

der betroffenen Patienten durch Dosissteigerung (auf 600 mg/die und mehr) eine ausreichende Plättchenhemmung erzielt werden. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der ASS-Resistenz bei unterschiedlichen Erkrankungen.

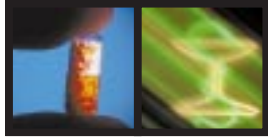
Als mögliche **Ursachen** der ASS-Resistenz werden neben einer variablen Bioverfügbarkeit die kurze ASS-Halbwertszeit (etwa 20 Minuten) sowie Veränderungen am Zielenzym (Cyclooxygenase 1) und Thromboxan-unabhängige Mechanismen der Thrombozytenaktivierung diskutiert (vgl. auch

chungsgruppen wurden mit ASS therapiert. Als Parameter für die thrombozytäre Thromboxansynthese wurde die Konzentration des stabilen Metaboliten 11-Dehydro-TXB₂ im Harn bestimmt und auf die Kreatininkonzentration bezogen, um der Beeinflussung des Messergebnisses durch die individuelle Nierenfunktion Rechnung zu tragen. Im Ergebnis zeigte diese Studie, dass unter 4 Patientengruppen (Quartilen) mit zunehmender Ausscheidung des Thromboxan-Metaboliten eine signifikante Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse (Infarkt, kardiovaskulä-

Thromboxansynthese und kardiovaskulären Ereignissen nicht stringent bewiesen wurde.

GROTEMEYER et al. beobachteten über einen Zeitraum von 2 Jahren 180 Patienten, die wegen eines zurückliegenden ischämischen Infarkts 1500 mg/die ASS verteilt auf 3 Tagesdosen erhielten [13]. Mit Hilfe eines in vitro-Plättchenreaktivitätstests, der auf der Thrombozytenzählung nach Auslösung einer Aggregationsreaktion beruht,





>> FORTSETZUNG von SEITE 13

wurden unter den Patienten ASS-Responder und Non-responder differenziert. Während in einer Voruntersuchung bei gesunden Probanden keine Nonresponder gefunden wurden, konnten immerhin 33% der Patienten unter ASS-Therapie als Nonresponder eingestuft werden. Insgesamt war die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse bei Nonrespondern mit 40% (24 von 60 Patienten) fast zehnmal höher als bei Respondern (4,4%, d.h. 5 von 114 Patienten). 10,8% der Patienten (4 Responder und 15 Nonresponder) verstarben aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (5,7% Myokardinfarkt, 5,1% Apoplex). Die Autoren schlossen hieraus, dass die kardiovaskuläre Prognose von Nonrespondern deutlich ungünstiger ist als die der Responder. Über einen Zeitraum von 18 Monaten nach perkutaner transluminaler Angioplastie beobachteten MÜLLER et al. 100 Patienten (70% Männer) mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die mit einer Tagesdosis von 100 mg ASS behandelt wurden [24]. Bei klinischer Verschlechterung (Beindurchblutung bzw. Doppler-Index) erfolgte eine Angiographie. Bei allen Patienten war die Arachidonsäure – induzierte Aggregation (in vitro gemessen) – vollständig gehemmt. 41 Patienten zeigten eine Abnahme der Thrombozyten-Aggregation auf mindestens 20% nach Stimulation mit ADP bzw. Kollagen. Während in dieser Patientengruppe keine Reokklusion im Beobachtungszeitraum zu verzeichnen war, trat in der Gruppe von 59 Patienten mit inadäquater ASS-Wirkung in acht Fällen ein Gefäßverschluss ein. Alle hiervon betroffenen Patienten waren männlichen Geschlechts. Die Autoren errechneten hieraus eine signifikante Zunahme des Reokklusionsrisikos bei ASS-Nonrespondern um den Faktor 1,9.

Zusammenfassend liegen damit Anhaltspunkte vor, dass die Resistenz gegenüber der Plättchenhemmung durch ASS auch Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Prognose besitzt, im Sinne eines 1,8 bis 10-fach erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Das Problem der ASS-Resistenz betrifft anscheinend Patienten mit koronaren, zerebralen, wie auch peripheren Durchblutungsstörungen. Allerdings sind Anzahl und Umfang der bisher vorliegenden Studien zur ASS-Resistenz gering. Dies überrascht insofern nicht, als für die klinische Arzneimittelforschung immer weniger öffentliche Forschungsmittel bereitgestellt werden und industrielle Ressourcen vorrangig der Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Verfügung stehen. Auch weisen alle verfügbaren Studien bei genauerem Hinsehen Mängel in der Studienqualität auf. Eine sorgfältig geplante, prospektive Langzeitstudie an einer höheren Anzahl von Patienten könnte viele noch offene Fragen zur ASS-Resistenz klären. In einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit bewertete Cleland die Bedeutung von ASS für die kardiovaskuläre Prävention sehr kritisch, insbesondere auch wegen der potentiellen Nebenwirkungen (gastrointestinale und intrazerebrale Blutung) [8].

Zusammenfassend schlug dieser Autor vor, dass ASS aus seiner Sicht als „schwächstes Glied“ aus der Routinemedikation zu eliminieren sei: „We should identify those agents for which the evidence is dubious or the benefit small, so that the weakest links can be eliminated from routine practice.“ Für den praktisch tätigen Arzt stellt sich also nach wie vor die Frage, welchem **Thrombozytenaggregationshemmer** auf der Grundlage der augenblicklich verfügbaren Daten denn nun der Vorzug gegeben werden muss.

Die – im Vergleich zu ASS allerdings erheblich teureren – Thienopyridine Clopidogrel und Ticlopidin sind zweifelsfrei interessante Alternativen. Eine post-hoc-Analyse der CAPRIE-Studie (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), in welcher die Reduktion ischämischer Ereignisse bei thrombembolisch gefährdeten Patienten unter Therapie mit ASS bzw. Clopidogrel untersucht wurde, zeigte bei Patienten nach aortokoronarer Bypass-Operation unter ASS-Behandlung eine geringere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse als unter Clopidogrel-Gabe [5]. Man muss aber abwarten, ob systematische Studien nicht auch Patientenkollektive identifizieren werden, bei welchen eine thrombozytäre Resistenz gegenüber Clopidogrel besteht.

Zusammenfassung

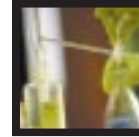
ASS hemmt selektiv und irreversibel die Cyclooxygenase 1 durch Acetylierung einer funktionell wichtigen Aminosäure, dem Serin₅₃₀. Da Blutplättchen bei fehlendem Zellkern keine Proteine synthetisieren können, bleibt die Thromboxan-Synthese nach irreversibler Acetylierung der Cyclooxygenase für die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten, also über etwa 10 Tage, blockiert.

Während der Vorteil einer ASS-Behandlung für Patienten mit thrombembolischem Risiko im Kurzzeitverlauf gut dokumentiert ist, sind derartige Ergebnisse im Langzeitverlauf weniger gut gesichert. Nach Myokardinfarkt konnte im Langzeitverlauf bisher kein sicherer Vorteil der ASS-Behandlung gegenüber Placebo gezeigt werden (hinsichtlich Gesamtmortalität, plötzlichen Todes, nichtfatalem Myokardinfarkt bzw. nicht-fatalem Apoplex). Bei chronischer Angina pectoris ist hier nur eine tendenziell geringere Gesamtmortalität unter ASS-Behandlung (in niedriger Dosierung) zu beobachten, ohne ein statistisch signifikantes Niveau zu erreichen. Nach aortokoronaren Bypass-Operationen ist allenfalls im ersten postoperativen Jahr eine verbesserte Offenbleibensrate nachgewiesen, nicht jedoch nach Ablauf von 2 Jahren. Eine Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Schlaganfall konnte nach Ablauf von 2 Jahren nur in einer Studie durch eine vergleichsweise hohe ASS-Dosis von 975 mg/die in Kombination mit Dipyridamol gefunden werden.

Die ASS-Resistenz ist ein klinisches Phänomen mit reduzierter bzw. aufgehobener Antiplättchenwirkung. Auch wenn die zugrunde liegenden Ursachen noch unzureichend geklärt sind, scheint sie klinische Bedeutung zu haben: die Resistenz gegenüber der Plättchenhemmung durch ASS geht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher und



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



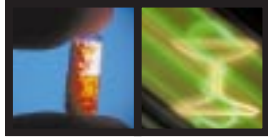
betrifft Patienten mit koronaren, zerebralen wie auch peripheren Durchblutungsstörungen. Eine mögliche Alternative zu ASS ist Clopidogrel, welches in der Reduktion ischämischer Ereignisse bei thrombembolisch gefährdeten Patienten im Prinzip gleichwertig ist und vielleicht bei bestimmten Patientengruppen sogar überlegen sein könnte, bei allerdings deutlich höheren Kosten.

Literatur

1. AMIS research group: The aspirin myocardial infarction study (AMIS) – final results. *Circulation* 1980; 62: V79 – V84
2. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81 – 106
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71 – 86
4. Awtry EH, Loscalzo J: Aspirin (Review). *Circulation* 2000; 101: 1206 – 1218
5. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ: Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001; 103: 363 – 368
6. Buchanan MR, Brister SJ: Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995; 11: 221 – 227
7. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ: Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000; 283: 3223 – 3229
8. Cleland JGF: Is aspirin „The weakest link“ in cardiovascular prophylaxis? The surprising lack of evidence supporting the use of aspirin for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 275 – 292
9. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S: Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650 – 1655
10. Epstein AE, Brigger JT Jr, Wyse DG, Romhilt DW, Reynolds-Haertle RA, Hallstrom A: Events in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) – mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 14 – 19
11. ESPS-Group: European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990; 21: 1122 – 1130
12. Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS FitzGerald GA: Human platelet / erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB* 1991; 5: 2304 – 2312
13. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW: Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 71: 397 – 403
14. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ: Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230 – 235
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers: Effect of intensiv blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension – principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755 – 1762
16. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR, Penney DW, Schuler JJ, McClelland TJ, Brace LD: Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24: 345 – 350
17. International Stroke Trial Collaborativ Group: The International Stroke Trial (IST) – a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569 – 1581
18. ISIS-2 – Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 11: 349 – 360
19. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B: Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421 – 1425
20. Kannel WB, Abbott RD: Incidence and prognosis of unrecognised myocardial infarction: An update on the Framingham Study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144 – 1147
21. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P: Persantine-Aspirin Reinfarction Study, Part II (PARIS II) – Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 251 – 269
22. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR: Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 90: 11693 – 11697
23. Mondhiry H, Marcus AJ, Spaet TH: On the mechanism of platelet function inhibition by acetylsalicylic acid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1970, 133: 632 – 636
24. Müller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Bochm D, Koppensteiner R, Ergun E, Mittlböck M, Schreiner W, Losert U, Wolner E: Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemos* 1997; 78: 1003 – 1007
25. PARIS research group – Persantine-Aspirin Reinfarction Study (Part I): Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980; 62: 449 – 461
26. Roth GJ, Majerus PW: The mechanism of the effect of aspirin on human platelets – acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 1975; 56: 624 – 632
27. Roux S, Christeller S, Lüdin E: Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis : a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 671-677
28. The SALT Collaborative Group – Swedish Aspirin Low-dose Trial



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



>> FORTSETZUNG von SEITE 15

- (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345 – 1349
29. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM: Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97 – 120
30. Weber AA, Zimmermann K, Meyer-Kirchraht J, Schrör K: Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999; 353: 900 – 901
31. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schrör K: Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37 – 40
32. Yusuf S, Sleight P, Pogue J: Effects on an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145 – 153
33. Zimmermann N, Gams E, Winter J, Schrör K, Hohlfeld T: Insufficient inhibition of platelets by aspirin after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2000; 102(suppl): II – 428

**Autor**

Norbert Zimmermann
Klinik für Thorax- und
Kardiovaskuläre Chirurgie
Universitätsklinikum
Düsseldorf
Heinrich Heine Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Nach dem Medizinstudium in Heidelberg (1984 – 1990) klinische

Tätigkeit im Fach Herzchirurgie an der Universitätsklinik Heidelberg, der Universitätsklinik des Saarlandes (Homburg/Saar) sowie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Facharzt für Herzchirurgie.

Forschungsaufenthalte am Institut für Allgemeine Pharmakologie des Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf (1992 – 1994) sowie an den Cardiovascular Research Laboratories, Medical College of Virginia / VA, USA (1997).

Forschungsschwerpunkte: kardiovaskuläre Pharmakologie, Thrombozytenfunktion; Habilitation zum Thema: „Thrombozytenfunktion nach operativer Myokardrevascularisation“.



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

BUCHVORSTELLUNG**Vorstellung des neuen Lehrbuches von Dr. Kojda**

Priv. Doz. Dr. Georg Kojda, Mitherausgeber des Apotheken Magazins und Hochschuldozent am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, hat die 2. Auflage seines Lehrbuches

Pharmakologie / Toxikologie systematisch

abgeschlossen. Die Neuauflage ist seit Dezember 2002 im Buchhandel erhältlich.

Der Autor und sein vierköpfiges Mitarbeiterteam haben den derzeitigen Wissensstand in dem umfangreichen Fachgebiet der Pharmakologie und Toxikologie in der 2. Auflage dieses Werkes auf insgesamt 1000 Seiten zusammengetragen. Die systematisierte Darstellung der Fakten und Zusammenhänge macht das Werk zu einem gleichermaßen wertvollen wie hilfreichen Nachschlagewerk für die tägliche Praxis in der Apotheke, bei der pharmazeutischen Beratung und im klinischen Alltag.

Die Neuauflage dieses „Arbeitsbuches“ ist im UNI-MED Verlag, 28211 Bremen erschienen und ist zu einem Kaufpreis von 39,80 Euro erhältlich sein. Weitere Infos erhalten Sie unter: www.kojda.de

