



I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum Rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. M. Schwaiger)

**Assoziation zwischen hoher Plättchenreaktivität unter P2Y₁₂-
Rezeptorinhibition und kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit
peripherer arterieller Verschlusskrankheit nach perkutaner
endovaskulärer Intervention**

Verena Maria Fries

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. I. Bernlochner

2. Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 22.02.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.11.2018 angenommen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG.....	1
A.1. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	1
A.1.1. Definition, Stadieneinteilung und klinische Präsentation.....	1
A.1.2. Therapiemöglichkeiten.....	3
A.2. Rolle der Thrombozyten bei Atheroskleroseentstehung und arteriell thrombotischen Ereignissen	5
A.3. Antithrombozytäre Therapie bei Patienten mit pAVK.....	6
A.4. Assoziation zwischen hoher Plättchenreaktivität (HPR) und unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen.....	7
B. ZIELSETZUNG.....	9
C. METHODEN.....	10
C.1. Studiendesign.....	10
C.2. Messung der Thrombozytenaggregation und <i>cutoff</i> -Werte für eine HPR.....	12
C.3. Endpunkte.....	14
C.4. Statistik, Patientennachsorge und Datenverarbeitung.....	15
D. ERGEBNISSE.....	17
D.1. ADP-induzierte Plättchenaggregation und Bestimmung der HPR.....	17
D.2. Charakteristika der Studienpopulation.....	17
D.3. Angiografische und verfahrenstechnische Charakteristika.....	18
D.4. Klinische Resultate nach einem Jahr.....	21
D.5. Subgruppenanalysen zur Lokalisation der behandelten Läsion.....	24
D.6. Multivariable Analyse	26
E. DISKUSSION.....	27
F. ZUSAMMENFASSUNG.....	32
G. SUMMARY.....	33

H. TABELLENVERZEICHNIS.....	34
I. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	35
J. LITERATURVERZEICHNIS.....	36
K. LEBENSLAUF.....	41

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABI	Ankle-brachial Index
ACCP	American College of Chest Physicians
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
AU	Aggregation units
AUC	Area under the curve
BMS	Bare metal stent
CAD	Coronary artery disease
CAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CI	Confidence interval
CLI	Critical limb ischemia
CT	Computertomografie
CTA	Computertomografische Angiografie
DEB	Drug-eluting balloon
DES	Drug-eluting stent
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
GP	Glykoprotein
HPR	Hohe Plättchenreaktivität, high platelet reactivity
HR	Hazard ratio
IBM	International Business Machines Corporation
IQR	Interquartile range
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low density lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomografie
MRA	Magnetresonanztomografische Angiografie
MV	Mean value
NO	Nitric oxide
PAD	Peripheral arterial disease
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention

PFT	Plättchenfunktionstestung
PGE-1	Prostaglandin E1
PRU	P2Y ₁₂ reaction units
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PW	Pulsed wave
SAP	„Systeme, Anwendungen, Produkte“
SD	Standard deviation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TASC	Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease
TGF-β1	Transforming growth factor β1
TIBCO	The Information Bus Company
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR	Target lesion revascularization
TxA2	Thromboxan A2
TVR	Target vessel revascularization
VWF	Von Willebrandt-Faktor
U	Unit

A. EINLEITUNG

A.1. Periphere arterielle Verschlusskrankheit

A.1.1. Definition, Stadieneinteilung und klinische Präsentation

Definiert wird die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) durch Veränderungen des Endothels von Aorta und Arterien der Extremitäten, die zur Stenosierung bis Okklusion des Gefäßlumens führen können. (Hirsch 2006) Die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz der pAVK beträgt etwa 4,6%. Unter älteren Patienten im Alter von 60 bzw. 70 Jahren steigt sie um mehr als 10%. (Eraso 2014) Nikotin, Diabetes mellitus, arterielle Hypertension sowie zunehmendes Alter und Dyslipidämien gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren für Atheroskleroseentstehung und Plaqueablagerungen in der Gefäßwand. (Diehm 2004)

Die Korrelation der Schwere einer arteriosklerotischen Gefäßerkrankung und ihrer klinischen Ausprägung ist interindividuell sehr verschieden. Zur Objektivierung des Schweregrades und konsekutiven Abschätzung der Therapiebedürftigkeit sind die Klassifikationen der pAVK nach Fontaine und Rutherford allgemein gültig. Hierbei findet die Einteilung nach Fontaine vor allem im deutschsprachigen Raum Anwendung und die Klassifikation nach Rutherford eher im angloamerikanischen Raum. (s. [Tabelle 1](#)) Demnach entspricht eine asymptomatische Krankheitsausprägung bei einem *anklebrachial Index* (ABI) < 0,9 dem Stadium I nach Fontaine sowie der Klasse 0/ Kategorie 0 nach Rutherford. Die ersten Symptome einer fortgeschrittenen pAVK zeigen sich meist in einer belastungsabhängigen Bewegungsbeeinträchtigung. Bezüglich der Klassifikation nach Fontaine und Rutherford kann die intermittierende Klaudikation bei milder Ausprägung dem Stadium IIa nach Fontaine bzw. der Klasse I/ Kategorie 1 nach

Rutherford zugeordnet werden. Bei mäßiger Ausprägung entspricht sie dem Stadium IIb nach Fontaine und der Klasse I/ Kategorie 2 nach Rutherford. Eine schwere Ausprägung unterscheidet sich in der Klassifikation nach Fontaine nicht von der milden, lediglich bei der Einteilung nach Rutherford spricht man dann von der Klasse I/ Kategorie 3.

Tabelle 1: Klassifikation der pAVK nach Fontaine und Rutherford

FONTAINE		RUTHERFORD		
Stadium	Klinik	Klasse	Kategorie	Klinik
I	Asymptomatisch	0	0	Asymptomatisch
IIa	Leichte Claudikation	I	1	Leichte Claudikation
IIb	Mittlere bis schwere Claudikation	I	2	Mittlere Claudikation
		I	3	Schwere Claudikation
III	Ischämischer Ruheschmerz	II	4	Ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulzeration / Gangrän	III	5	Geringer Gewebsverlust
		III	6	Schwerer Gewebsverlust

Tabelle 1: Modifiziert nach Dormandy, JA, Rutherford, RB. *Management of peripheral arterial disease (PAD)*. TASC Working Group. *TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)*. J Vasc Surg, 2000

Falls Ischämiesymptome der unteren Extremitäten mehr als zwei Wochen anhalten und sich klinisch in Form eines ischämischen Ruheschmerzes mit oder ohne ulzeröse/gangränöse Hautveränderung zeigen, spricht man von einer kritischen Beinischämie. Diese Manifestationen entsprechen nach der Klassifikation von Fontaine dem Stadium III und IV, nach Rutherford der Klasse II und III/Kategorie 4 und 5-6, wobei bei letzterer Einteilung zwischen geringem und schwerem Gewebsverlust unterschieden wird. Durch die stark reduzierte Muskelperfusion, den somit gestörten Muskelstoffwechsel und die Entzündungsreaktion droht in diesem Fall letztlich ohne therapeutische Intervention der Verlust der Gliedmaße. (Vemulapalli 2015)

Die unmittelbare Genese der kritischen Beinischämie liegt häufig in einer lokalen Thrombosierung im Rahmen der pAVK, die zu einem akuten Verschluss eines chronisch arteriosklerotisch vorgeschädigten Gefäßes führt. Ferner kann es zur Entstehung eines arteriellen Embolus im Rahmen einer Herzrhythmusstörung, wie z.B. Vorhofflimmern, kommen. In selteneren Fällen ist ein Trauma oder eine Dissektion des betroffenen Gefäßes die Ursache. Die klinische Ausprägung der akuten arteriellen Okklusion in einer Extremität hängt stark vom zugrunde liegenden Mechanismus ab sowie von einer etwaigen ischämischen Vorschädigung und dem Bestehen eines Kollateralkreislaufes. (Falluji 2014)

A.1.2. Therapiemöglichkeiten

Die Therapiestrategie ist abhängig von dem jeweiligen Stadium, dem Schweregrad der pAVK sowie den kardiovaskulären Komorbiditäten. Dabei ist relevant, dass Patienten mit pAVK im Rahmen einer generalisierten Atherosklerose auch ein deutlich erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung und damit auch ein erhöhtes perioperatives

Risiko aufweisen. (Olin 2016) Um ein Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern, müssen grundlegend kardiovaskuläre Risikofaktoren reduziert bzw. behandelt werden. Medikamentös wird allen Patienten mit pAVK eine antithrombozytäre Monotherapie in der Regel bestehend aus ASS, alternativ aus Clopidogrel, auf Dauer empfohlen. (Alonso-Coello 2012)

Bei insuffizienter konservativer Therapie sowie bei fortgeschrittener pAVK ist den Leitlinien zufolge eine endovaskuläre oder operative Behandlung indiziert. Grundlegend wird zwischen aortoiliakalen, femoropoplitealen und infrapoplitealen/peripheren Interventionen unterschieden. Zu den endovaskulären Verfahren zählen die perkutane transluminale Angioplastie (PTA), die v.a. bei kurzstreckigen Läsionen zur Anwendung kommt, der Einsatz von unbeschichteten Metallstents (BMS), Medikamenten-beschichteten Stents (DES) oder Ballons (DEB) und die Aspirationsthromboembolektomie oder Katheterlyse bei akuten Verschlüssen. (Klein 2016) Zu den operativen Verfahren zählen die offene Atherektomie und venöse Bypass-Operation. Die Entscheidung über eine endovaskuläre minimalinvasive Intervention oder eine operative Versorgung ist letztendlich abhängig von der morphologischen Komplexität entsprechend dem *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease* (TASC) (Jaff 2015) und dem Allgemeinzustand des Patienten. Beide Varianten zeichnen sich weitgehend durch eine gleich hohe Erfolgsrate aus. Aufgrund der reduzierten perioperativen Komplikationsrate aber ist die minimalinvasive endovaskuläre Intervention für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko die zu präferierende Therapiemethode. (Aihara 2014)

A.2. Rolle der Thrombozyten bei Atheroskleroseentstehung und arteriell thrombotischen Ereignissen

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Umgestaltung der Gefäßwand, ausgelöst durch chronische Entzündungsgeschehen. Sie nehmen Einfluss auf die Zelldifferenzierung und -proliferation der Gefäße. (Fuentes Q 2013) Getriggert durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. Nikotin-Abusus und Adipositas entsteht eine erhöhte Konzentration von oxidiertem LDL, welche strukturelle Veränderungen am Gefäßendothel und der glatten Muskulatur des Gefäßes fördert. (Linna 2008) Durch Stimulierung der Endothelzellen zur Sekretion bzw. Expression einer großen Anzahl von proinflammatorischen Mediatoren, Adhäsionsmolekülen, Wachstumsfaktoren und Chemokinen entsteht eine fibroproliferative Entzündungsreaktion mit atherosklerotischer Plaquebildung. Gleichzeitig inhibiert oxidiertes LDL die NO-Produktion. Die dadurch hervorgerufene endotheliale Dysfunktion begünstigt wiederum die Interaktion von Thrombozyten aus dem Blutstrom mit dem Endothel und den exprimierten Rezeptoren. (Shi 2000) Über die Ausschüttung von Chemokinen werden weitere Leukozyten angelockt und die atherosklerotischen Plaques destabilisiert. (Duchene 2015) Im Falle einer Plaque-Ruptur werden durch Expression weiterer Moleküle sowohl die Gerinnungskaskade angekurbelt als auch erneut Thrombozyten aktiviert. Die Blutplättchen werden gegenüber Von-Willebrand-Faktor (vWF), Kollagen, Thrombin und Thromboxan A₂ (TxA₂) exponiert. Dies führt zur Thrombozytenadhäsion und in Folge zu granulärer ADP-Freisetzung. Das sezernierte ADP aktiviert wiederum die thrombozytären P₂Y₁₂-Rezeptoren, die so das Wachstum und die Stabilität des Thrombus beeinflussen. Thrombozyten werden erneut rekrutiert

und die Gesamtreaktion wird potenziert. (Dorsam 2004) (s. **Abbildung 1**) Dieser Kreislauf kann zu einem prothrombotischen Zustand mit Koagulation, Fibrinablagerung und letztendlich zu einer thrombotischen Okklusion führen. Durch vollständigen Verschluss eines Endolumens sind die Blutplättchen so auch an der Verursachung akuter thrombotischer Komplikationen beteiligt. (Popović 2012)

Abbildung 1: Mechanismen der Thrombozytenaktivierung und -hemmung

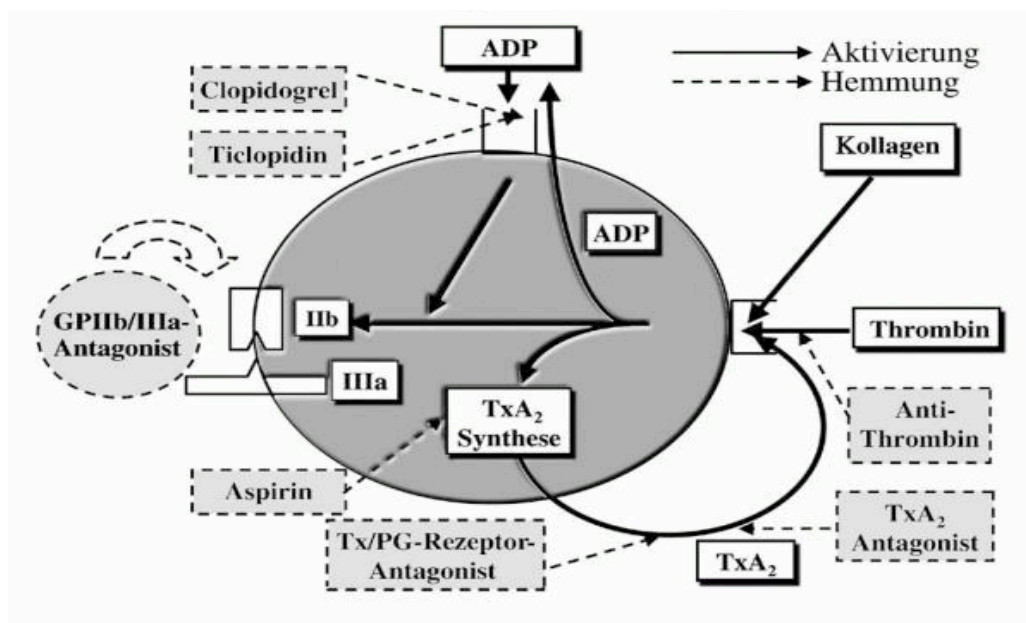


Abbildung 1: Huber K et al., Journal für Kardiologie 2003; 10 (12): 554-560

A.3. Duale Plättchenhemmung bei Patienten mit pAVK nach peripherer endovaskulärer Intervention

Nach peripherer endovaskulärer Intervention wird eine duale Plättchenhemmung bestehend aus Aspirin und einem P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten empfohlen; hierbei vor

allem Clopidogrel und in seltenen Fällen auch neuere P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten wie Prasugrel oder Ticagrelor. (Hirsch 2006, Norgren 2007) Die Dauer dieser Therapie ist in erster Linie abhängig von der Art der Intervention (PTA vs. BMS vs. DES vs. DEB) sowie von der Lokalisation (iliaca vs. femoropopliteal vs. infrapopliteal/peripher). (Allemang 2013) Hierbei gilt hervorzuheben, dass der postinterventionelle, plättchenhemmende Behandlungsstandard von pAVK-Patienten auf einer sehr inkonsistenten und begrenzten Studienlage beruht, weshalb sich das verbreitete Therapieregime vor allem auf das von KHK-Patienten stützt. Unter Berücksichtigung des individuellen Blutungs- und Ischämierisikos beträgt nach aktuellen Leitlinien die Dauer der Therapie mindestens 4 Wochen (z.B. nach einfacher PTA oder BMS-Implantation iliakal oder femoropopliteal) bis zu 12 Monate (nach DES oder DEB). (Giacoppo 2014) Besonders die Gefahr einer postinterventionellen Stentthrombose sollte durch diese intensivierete Thrombozytenhemmung bestehend aus ASS und einem P2Y₁₂-Inhibitor eingedämmt werden. (Leunissen 2016)

A.4. Assoziation zwischen hoher Plättchenreaktivität (HPR) und unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen

Eine klare Assoziation zwischen einer insuffizienten P2Y₁₂-Rezeptorantagonisierung, auch genannt hohe Plättchenreaktivität (*high platelet reactivity* oder HPR), und unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen existiert bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK). (Aradi 2015) Zu den unerwünschten Ereignissen zählen hierbei v.a. die akute Stentthrombose, ebenso wie das Auftreten von Myokardinfarkten

und Schlaganfällen. Anders verhält es sich bei der Beziehung zwischen HPR und Restenoserate. (Sibbing 2009, Aradi 2010) Obwohl präklinische Studien eine Beziehung zwischen HPR und der Entstehung einer Neointima der endothelialen glatten Muskelzellen nach Endotheldefekt für gegeben halten (Unterberg 1995, Evans 2009), konnte die Mehrheit der klinischen Studien über Patienten mit KHK keine Assoziation zwischen HPR und Restenoserate aufzeigen. (Taylor 1991, Kastrati 1997, Schulz 2010) Bei Patienten mit pAVK existieren insgesamt nur sehr wenige Studien, welche eine Assoziation zwischen HPR und unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen untersucht haben. Auf der einen Seite wurden Daten veröffentlicht, die wissenschaftlich nachweisen konnten, dass ein signifikanter Einfluss einer HPR auf die Restenoserate bzw. *target lesion revascularization* (TLR) des primär betroffenen Gefäßes bestehe. (Spiliopoulos 2013) Auf der anderen Seite konnte in weiteren wissenschaftlichen Studien dieser Zusammenhang zwischen HPR und Restenose bei Patienten, die sich einer peripheren Angioplastie unterzogen hatten, nicht beschrieben werden. (Gremmel 2014) Hier liegen konträre Behauptungen bezüglich der klinischen Auswirkung der HPR vor. Es ist demnach bisher unklar, ob tatsächlich eine HPR, die durch die Messung der Thrombozytenaggregation bestimmt wird, in Zusammenhang mit unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen nach peripherer endovaskulärer Intervention bei Patienten mit pAVK steht.

B. ZIELSETZUNG

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Thrombozytenaggregation unter Therapie mit den P2Y₁₂-Rezeptorinhibitoren Clopidogrel bzw. Prasugrel hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse inklusive Restenosierung und TLR in einem umfassenden multizentrischen Register von Patienten zu erheben, die an einer pAVK litten und sich erfolgreich interventionellen Revaskularisierungsprozeduren unterzogen. Darüberhinaus sollten unabhängige Prädiktionsparameter für eine TLR definiert werden.

C. METHODEN

C.1. Studiendesign

Alle Patienten mit pAVK, die im Zeitraum von Dezember 2008 bis März 2013 in einer der beiden Kliniken, I. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar in München und Deutsches Herzzentrum München, an einer Beckenarterie, femoropoplitealen oder peripheren Unterschenkelarterie erfolgreich interveniert worden waren, wurden für die retrospektive Kohortenanalyse in Erwägung gezogen (n=1118). Einschlusskriterium für die Analyse war eine periinterventionelle Messung der Adenosin-Diphosphat (ADP) -induzierten Thrombozytenaggregation unter dualer Plättchenhemmung mittels Plättchenfunktionstestung (PFT) (n=518, s. [Abbildung 2](#)). Von diesen 518 Patienten konnte bei 19 Personen keine erfolgreiche Intervention durchgeführt werden und bei weiteren 104 Patienten hatte sich nicht mindestens eine *follow-up* Untersuchung im Bereich der behandelten Läsion innerhalb eines Jahres nach Intervention ergeben. Für die erforderlichen Kontrolluntersuchungen wurden die Patienten alle drei bis sechs Monate in die Ambulanzsprechstunde der angiologischen Abteilung der I. Med. Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar und des Deutschen Herzzentrums bestellt. Unter Berücksichtigung dessen ergab sich in unserer endgültigen Registerdatenbank eine Patientenzahl von n=395. (s. [Abbildung 2](#))

Abbildung 2: Ein- & Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die aktuelle Studie

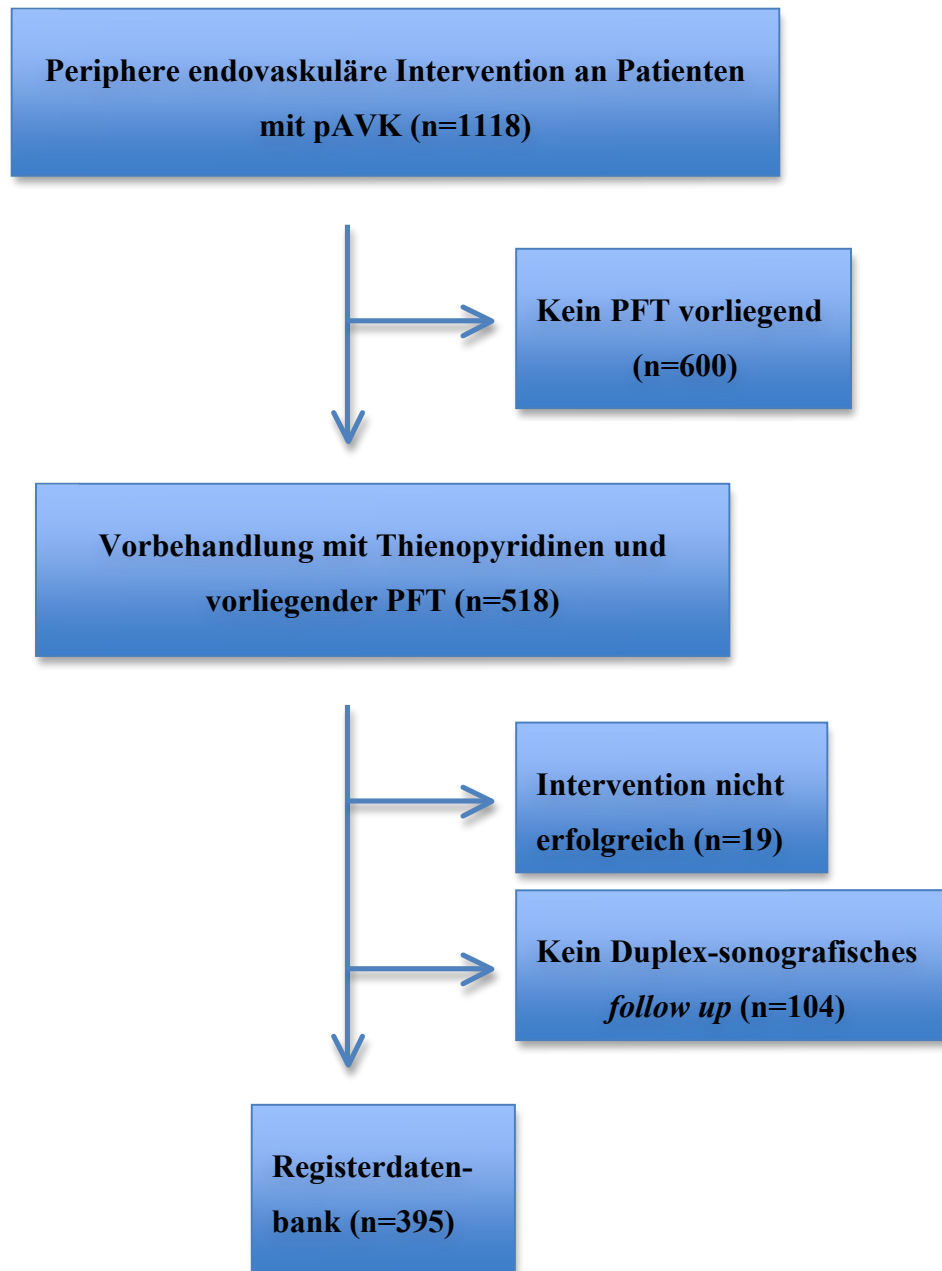


Abbildung 2: Studiendesign – Ein- & Ausschlusskriterien für die aktuelle Studie;

Von diesen 395 Patienten der Registerdatenbank erhielten 214 Patienten bereits bei stationärer Aufnahme eine Dauertherapie mit Thienopyridinen (Clopidogrel 75mg/d oder Prasugrel 10mg/d), eine kleinere Patientengruppe (n=181) Clopidogrel oder

Prasugrel erstmals als *loading*-Dosis kurz vor der Intervention. Somit wurde die ADP-induzierte Plättchenaggregation zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Die ADP-Werte der Patienten unter Thienopyridin-Dauertherapie wurden kurz vor der Intervention gemessen. Bei Patienten, welche eine *loading*-Dosis erhalten hatten, erfolgte die Messung unmittelbar postinterventionell. Hierbei wurde auf ein ausreichend großes Zeitintervall (>2h) zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahme geachtet. In Abhängigkeit der Komplexität der Läsion, der interventionellen Behandlungsmethode und der Komorbiditäten und Komedikation der Patienten (z.B. zusätzliche Antikoagulation) wurde eine duale plättchenhemmende Therapie bestehend aus ASS 100mg und Clopidogrel 75mg oder Prasugrel 10mg für Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter für einen Zeitraum von 1-12 Monaten, den aktuellen Leitlinien entsprechend, angeordnet. (Hirsch 2006, Norgren 2007)

C.2. Messung der Thrombozytenaggregation und *cut off*-Werte für eine HPR

Es gibt verschiedene Messmethoden für die Bestimmung der Thrombozytenaggregation unter plättchenhemmender Medikation. Am Weitesten verbreitet im klinischen Alltag ist die Messung im Vollblut mittels Multiplate® Analyzer und Verify Now. Unsere Messung der P2Y₁₂-rezeptorabhängigen (oder ADP-induzierten) Thrombozytenaggregation erfolgte mittels Multiplate® Analyzer von der Firma Roche (s. [Abbildung 4](#)), welche auf einer Impedanzaggregometrie basiert. Diese Methode wurde als erstes von Cardinal und Flower beschrieben und eignet sich für die

Therapiekontrolle verschiedener Thrombozytenaggregationshemmer. (Penz 2010) Die Plättchenaggregometrie mit multiplen Elektroden funktioniert über die Messung eines zeitbezogenen Anstiegs des Widerstands zwischen zwei Elektroden durch Plättchenaggregation an eben diesen nach pharmakologischer Aktivierung. (Hanke 2010) Die Messung der P2Y₁₂-rezeptorspezifischen Thrombozytenaggregation erfolgt über die Zugabe von ADP, welches als spezifischer Agonist des P2Y₁₂-Rezeptors dient. (Amann 2016) Die grafische Darstellung erfolgt durch die Gegenüberstellung der Aggregations- und Zeiteinheiten im Koordinatensystem. (s. **Abbildung 3**) Die Einheit U (U=Unit) entsteht aus 10AU x min. (AU=Aggregation Unit), was wiederum der AUC (*Area Under the Curve*, s. **Abbildung 3**) entspricht. (Brar 2011) Je höher die Plättchenaggregation desto höher der Impedanzwert und desto schwächer die Wirkung von Clopidogrel.

Abbildung 3: Multiplate® Analyzer von Cobas by Roche und Messprinzip

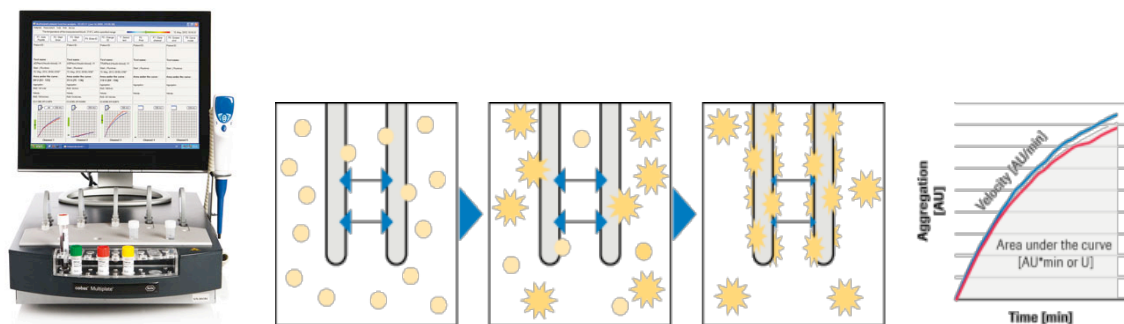


Abbildung 3: Cobas via roche.com

Bislang wurden je nach Messmethode verschiedene Analysen angewandt, um *cut off*-Werte für eine HPR zu bestimmen, z.B. die Quartilen- bzw. Quintilen-

Verteilungsanalyse oder Roc-Kurven-Analyse. Bei Patienten mit KHK hat sich beim Einsatz des Multiplate® Analyzers nach derzeitigen Studien ein *cut off*-Wert nach Quintilen-Verteilungsanalyse etabliert, welcher bei $> 46U$ liegt. Bei Patienten mit pAVK existiert bislang kein etablierter *cut off*-Wert für HPR.

C.3. Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Analyse lag bei der Notwendigkeit einer TLR aufgrund von Restenose, Rethrombose oder Reokklusion der Arterie innerhalb von 12 Monaten nach peripherer endovaskulärer Gefäßintervention. Sekundärer Endpunkt war eine relevante Restenose ($\geq 75\%$) im Interventionsgebiet, die während der Kontrolluntersuchungen im Verlauf der 12 Monate nach dem Indexereignis duplexsonografisch nachgewiesen werden konnte. Außerdem gehörten das Auftreten von Blutungsereignissen, die während des stationären Aufenthaltes aufgetreten waren, sowie ein tödlicher Verlauf innerhalb der ersten 12 Monate nach initialer Intervention zu den sekundären Endpunkten. Eine Blutung wurde entsprechend der *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) -Kriterien definiert. Demnach handelt es sich um eine TIMI *major*-Blutung im Fall einer intrakraniellen Blutung oder eines Hämoglobin-Abfalls von mehr als 5g/dl (oder Hämatokrit-Abfall $> 15\%$). Von einer TIMI *minor*-Blutung spricht man, falls die Blutung spontan auftritt und eine massive Hämaturie oder Hämatemesis vorliegt oder eine Blutung objektivierbar ist, entweder spontan oder nicht-spontan, welche einen Hämoglobin-Abfall von $> 3g/dl$ (oder Hämatokrit-Abfall $> 10\%$) verursacht. (Mehran 2011)

C.4. Datenverarbeitung, Patientennachsorge und Statistik

Bezugnehmend auf die Datensammlung diverser Datenbanken wie der angiologischen Datenbank der I. Medizinischen Klinik am Klinikum Rechts der Isar in München und des Deutschen Herzzentrums München, des Filemakers und des SAP-Programmes konnten die entscheidenden Patienteninformationen in einer gesonderten Datei sortiert werden. Besonders wichtig waren neben der Sicherstellung der exakten Patientendaten und der genauen Angaben zur Katheterintervention die Erhebung des Datums und der Uhrzeit der prä- und postinterventionellen Blutabnahmen und der ADP-Wertmessungen sowie die genaue antithrombozytäre Therapievereinbarung (Angabe des P2Y₁₂-Antagonistens, Datums, Zeitpunktes, der Dosis und Dauer der Medikation). Die prozedurale Charakteristik ist bestehend aus Ort und Art der Läsion sowie Art der Intervention. Es wurde sowohl örtlich zwischen iliakaler, femoropoplitealer und peripherer Intervention unterschieden als auch hinsichtlich Genese und Länge der Läsion. Es handelte sich entweder um eine de novo Läsion, Restenose oder chronische Gefäßokklusion. Dabei wurde mittels BMS, DES, DEB, PTA oder Atherektomie interveniert. Alle Patienten erhielten mindestens eine Kontrolluntersuchung der behandelten Primärläsion(en) im Gefäß mittels einer Duplexsonografie während des ersten Jahres des *follow-up*-Zeitraumes. In diesem Rahmen wurden Daten bezüglich der klinischen Endpunkte erhoben. Sämtliche angiografische Verlaufskontrollen sowie alle duplexsonografischen Kontrolluntersuchungen mit den Intervallen von 3, 6, 9 und 12 Monaten innerhalb eines Jahres nach initialer Beinarterienintervention wurden hinsichtlich einer Gefäßrestenose oder -okklusion ausgewertet.

Die Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (*standard deviation* = SD)

angegeben, als Zahl unter Prozentangabe und als Median unter Angabe des Interquartilenabstandes (*interquartile range* = IQR). Kategoriale Variablen wurden miteinander verglichen unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Tests), kontinuierliche Daten dagegen mittels zweiseitigem t-Test im Falle der Normalverteilung. Andernfalls wurden sie durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert. Die Kaplan-Meier-Methode wurde angewandt, um die Rate unerwünschter Ereignisse innerhalb eines Jahres zu berechnen. Die uni- und multivariablen Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) waren nötig, um eine Assoziation zwischen multiplen Variablen und dem primären Endpunkt der TLR zu erheben. Ein zweiseitiger P-Wert ($p < 0.05$) wurde erwogen, um eine statistische Signifikanz aufzuzeigen. Alle statistischen Analysen wurden mit der SPSS Statistik 22-Software (IBM SPSS, Inc.) und dem Software-Paket S-PLUS (TIBCO Software Inc., USA) durchgeführt.

D. ERGEBNISSE

D.1. ADP-induzierte Plättchenaggregation und Bestimmung der HPR nach Quintilenverteilungsanalyse

Der Medianwert der ADP-induzierten Plättchenaggregation der an der Studie teilnehmenden Patienten (n=395) war 209 [133 - 369] AU x min. Die obere Quintile (20%) der Plättchenaggregationswerte wurde definiert als HPR. Gemäß dieser Definition wurden Patienten mit Plättchenaggregationswerten ≥ 411 AU x min als Patienten mit HPR (n =79) eingestuft. Patienten mit Werten < 411 AU x min wurden als Patienten ohne HPR gewertet.

D.2. Charakteristika der Studienpopulation

Die klinischen Basischarakteristika der Kohorten mit HPR und ohne HPR sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Signifikant unterschieden sich die beiden Studienkohorten in Bezug auf die Hypercholesterinämie und die Einnahme von Statinen: beides bestand häufiger in der Gruppe mit HPR. Die übrige Verteilung der klinischen Basischarakteristika war zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen. Die meisten Probanden stellten sich mit KHK als Komorbidität vor (81% in der Gruppe mit HPR und 74.7% in der Gruppe ohne HPR). Der Anteil der Patienten, der eine kritische Extremitätenischämie aufwies, war in beiden Kohorten gleich groß (5.1% bei Probanden mit HPR vs. 6.6% bei Probanden ohne HPR, P=0.61). Der Großteil der

Patienten wurde zur P2Y₁₂- Rezeptorhemmung mit Clopidogrel behandelt (98.8% in der Kohorte mit HPR und 97.2% in der Kohorte ohne HPR, P=1.00), wohingegen nur wenige Patienten eingeschlossen waren, die eine medikamentöse Therapie mit Prasugrel erhielten (1.3% der Patienten mit HPR und 2.8% der Patienten ohne HPR, P=0.70). Eine zusätzliche orale Antikoagulation war bei 10 (12.7%) der Probanden mit HPR beschrieben und bei 57 (18.0%) der Patienten ohne HPR, P=0.25 (s. **Tabelle 2**). Die mittlere Dauer der Einnahme von P2Y₁₂- Rezeptorantagonisten unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (7 [1.5-12] Monate vs. 6 [3-12] Monate bei Patienten mit HPR vs. ohne HPR, P=0.92).

D.3. Angiografische und verfahrenstechnische Charakteristika

In **Tabelle 3** werden detaillierte Informationen über die angiografischen und prozeduralen Charakteristika der beiden Studienkohorten aufgezeigt. Die meisten Patienten wurden an de novo Läsionen behandelt. Die Rekanalisation eines chronischen Gefäßverschlusses trat signifikant häufiger in der Kohorte ohne HPR auf im Vergleich zu der mit HPR (37.7% vs. 24.1%, P=0.02). Der Großteil der Patienten wurde an den femoropoplitealen Arterien interventionell behandelt (79.7% der Patienten mit HPR vs. 78.8% der Patienten ohne HPR, P=0.85), gefolgt von iliacaalen Interventionen (27.8 % der Patienten mit HPR vs. 26.9% der Patienten ohne HPR, P= 0.87). Hingegen erhielten 29 Patienten beide Behandlungsformen, die der Iliacalgefäße und der femoropoplitealen Arterien in einer Sitzung.

Tabelle 2: Basis-Charakteristika

Charakteristika	Patienten mit HPR (n=79)	Patienten ohne HPR (n=316)	P-Wert
Alter – J.	67.0 ± 9.4	67.8 ± 9.9	0.39
Weibliches Geschlecht – n (%)	18 (22.8)	99 (31.3)	0.14
Diabetes mellitus – n (%)	30 (38.0)	107 (33.9)	0.47
Arterielle Hypertension – n (%)	76 (96.0)	292 (92.4)	0.23
Hypercholesterinämie – n (%)	72 (91.1)	256 (81.0)	0.03
Aktive Raucher – n (%)	26 (32.9)	108 (34.2)	0.83
<i>Body Mass Index</i> (BMI) (kg/m ²)	27.4 ± 3.6	26.5 ± 4.7	0.11
Niereninsuffizienz (Kreatinin ≥1.3 mg/dl)	15 (19.0)	48 (15.2)	0.41
Koronare Herzerkrankung – n (%)	64 (81.0)	236 (74.7)	0.52
Chronische Beinischämie – n (%)	4 (5.1)	21 (6.6)	0.61
Protonenpumpeninhibitoren – n (%)	33 (41.8)	99 (31.3)	0.08
Statine – n (%)	74 (93.7)	259 (82.0)	0.01
P2Y ₁₂ -Rezeptorantagonist			
Clopidogrel – n (%)	78 (98.8)	307 (97.2)	1.00
Prasugrel – n (%)	1 (1.3)	9 (2.8)	0.70
Orale Antikoagulation – n (%)	10 (12.7)	57 (18.0)	0.25

Tabelle 2: Die Tabelle zeigt die Basis-Charakteristika der Studienpopulation. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte ± SD oder Zahlen der Patienten (Prozentwerte). HPR, hohe Plättchenreaktivität; SD, Standardabweichung.

Die Mehrzahl der Interventionen an peripheren Arterien wurde zusätzlich zu einer Behandlung der femoropoplitealen oder iliacalen Gefäße durchgeführt. Im Gesamten traten diese mit gleicher Häufigkeit in den beiden Kohorten auf. Sechs Patienten (alle

aus der Gruppe ohne HPR) erhielten eine primäre Intervention der peripheren Arterien unabhängig von einer Behandlung der femoropoplitealen oder iliacaalen Gefäße. Die meisten Patienten wurden mit unbeschichteten *bare metal stents* behandelt, am zweithäufigsten mit einer konventionellen Ballon-Angioplastie.

Tabelle 3: Angiografische und prozedurale Charakteristika

Characteristika	Patienten mit HPR (n=79)	Patienten ohne HPR (n=316)	P-Wert
De novo Läsion – n (%)	70 (88.6)	281 (88.9)	0.94
Restenotische Läsion – n (%)	9 (11.4)	35 (11.1)	0.90
Chronischer Gefäßverschluss – n (%)	19 (24.1)	119 (37.7)	0.02
Iliacale Intervention – n (%)	22 (27.8)	85 (26.9)	0.87
Femoropopliteale Intervention– n (%)	63 (79.7)	249 (78.8)	0.85
Periphere Intervention – n (%)	6 (7.6)	38 (12.0)	0.26
Läsionslänge, mm – Median [IQR]	60 [40-170]	80 [40-180]	0.27
Platzierung eines BMS – n (%)	45 (57.0)	201 (63.6)	0.28
Platzierung eines DES – n (%)	5 (6.3)	14 (4.4)	0.48
Ballon-Angioplastie – n (%)	25 (31.6)	81 (25.6)	0.28
DEB-Angioplastie – n (%)	10 (12.7)	56 (17.7)	0.28
Atherektomie – n (%)	14 (17.7)	27 (8.5)	0.02

Tabelle 3: Die Tabelle zeigt angiografische und prozedurale Charakteristika der Patienten. Die Lokalisation der Gefäßläsionen der Patienten war gegebenenfalls unterschiedlich sowie die interventionellen Techniken während einer interventionellen Prozedur. Für den Fall, dass multiple Läsionen interveniert wurden, ist die Läsionslänge als Summe aller behandelten Läsionen aufgelistet. Die aufgeführten Daten sind als Zahlen (Prozentwerte) oder als Mediane [IQR] aufgeführt. IQR, *interquartile range*; HPR, hohe Plättchenreaktivität.

Eine relevante Anzahl von Patienten erhielt eine weiterführende interventionelle Behandlungsoption bestehend aus einer Medikamente freisetzenden Ballon-Angioplastie (12.7% der Patienten mit HPR vs. 17.7% der Patienten ohne HPR, $P=0.28$) und der Atherektomie, einer Technik, die signifikant häufiger in der Patientengruppe mit HPR angewandt wurde (17.7% der Patienten mit HPR vs. 8.5% der Patienten ohne HPR, $P=0.02$). Die kombinierte Anwendung von mehreren interventionellen Behandlungsregimen an mehreren Läsionsorten fand bei 78 Patienten statt.

D.4. Klinische Resultate nach 1 Jahr

Die TLR unterschied sich nicht in den beiden Gruppen (13.9% der Patienten mit HPR vs. 13.0% der Patienten ohne HPR, HR 1.00, 95% CI 0.52-1.95, $P=0.99$) (s. **Abbildung 4, Tabelle 4**). Die überwiegende Mehrheit der Revaskularisierungen der Primärläsion ereignete sich aufgrund von Restenose (s. **Tabelle 4**). Ein thrombotisches Ereignis am Zielgefäß fand bei einem Patienten aus der Gruppe mit HPR statt (1.2%) und bei 10 Patienten aus der Gruppe ohne HPR (3.2%) (HR 0.39, 95% CI 0.05-3.03, $P=0.37$). Eine TLR, der eine komplette Gefäß-Reokklusion zugrunde lag, war außerdem zwischen beiden Studienkohorten gleichmäßig verteilt (7.6% der Patienten mit HPR vs. 8.2% der Patienten ohne HPR, HR 0.80 95% CI 0.27-2.34, $P=0.68$) (s. **Tabelle 4**).

Abbildung 4: 1-Jahres-Inzidenz einer TLR

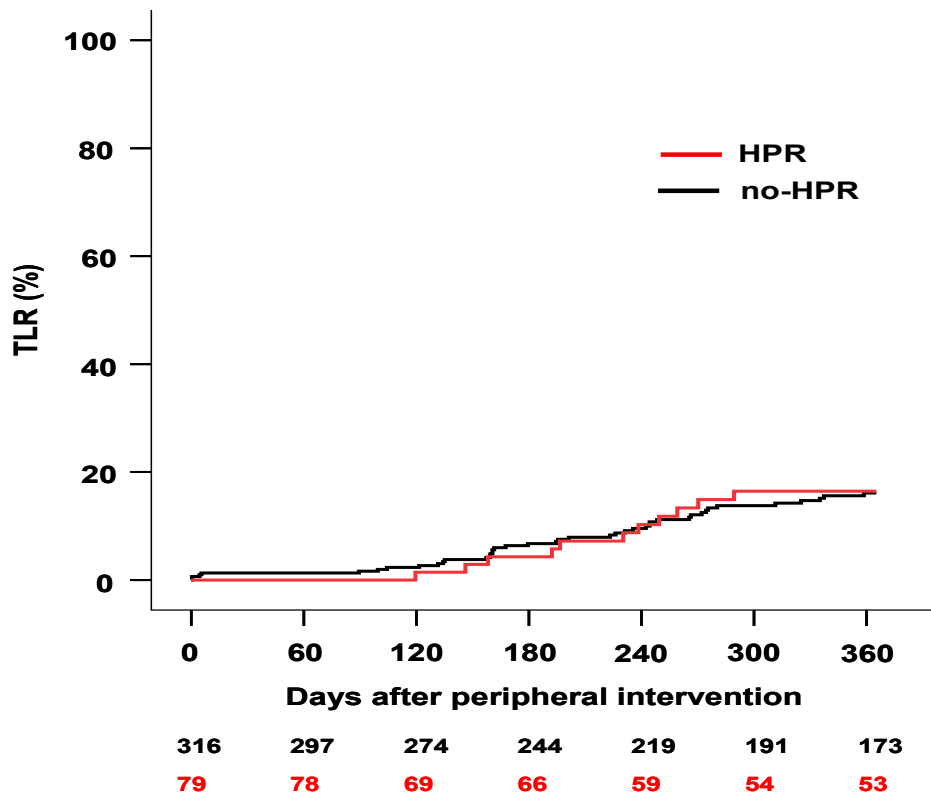


Abbildung 4: Die Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven der Inzidenz einer TLR während eines *follow-up*-Zeitraumes von 1 Jahr bezogen auf Patienten mit HPR (rote Linie) versus Patienten ohne HPR (schwarze Linie). Die Anzahl der Patienten der jeweiligen Gruppe, die nach 0, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 Tagen an der Analyse teilgenommen haben, sind entsprechend unterhalb der jeweiligen Zeiteinheit in der entsprechenden Farbe gelistet. HPR, hohe Plättchenreaktivität; TLR, *target lesion revascularization*.

Eine klinisch relevante Restenose ($\geq 75\%$) in der Duplexsonografie trat in 15.2% der Patienten mit HPR und in 17.1% der Patienten ohne HPR auf (HR 0.83, 95% CI 0.44-1.55, $P=0.55$, s. [Abbildung 5](#) und [Tabelle 4](#)) und war damit ebenfalls nicht unterschiedlich in beiden Gruppen.

Abbildung 5: 1-Jahres-Inzidenz einer Restenose in der Duplex-Sonografie

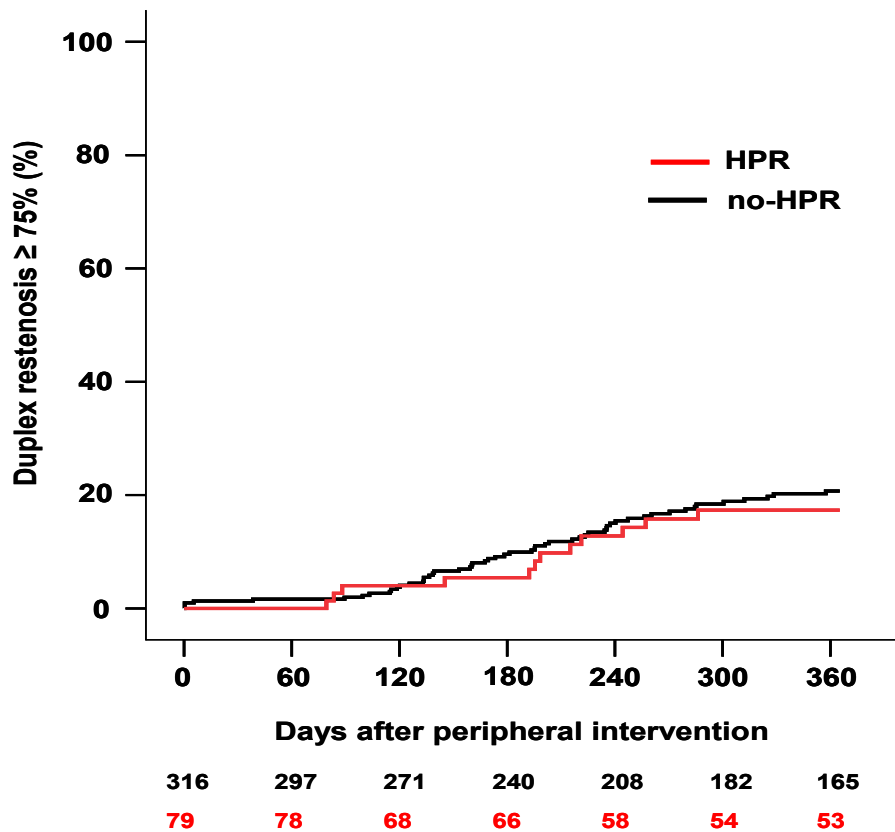


Abbildung 5: Die Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven der Inzidenzen einer Restenose von $\geq 75\%$ in der Duplexsonografie während der *follow-up*-Periode von einem Jahr bezüglich Patienten mit HPR (rote Linie) versus Patienten ohne HPR (schwarze Linie). Jede Grafik zeigt die entsprechenden Patientenzahlen der beiden Gruppen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, nach 0, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 Tagen unterhalb der x-Koordinate in der zugehörigen Farbe. HPR, *high platelet reactivity*.

Die Mortalität innerhalb eines Jahres war nicht signifikant verschieden innerhalb der beiden Gruppen (1.3% vs. 1.6%, HR 0.78, 95% CI 0.09-6.68, s. Tabelle 4). Außerdem waren die während des Krankenhaus-Aufenthaltes stationär aufgetretenen klinisch relevanten leichteren Blutungsereignisse (TIMI *minor*) ähnlich häufig bei Patienten mit HPR wie bei Patienten ohne HPR (2.5% vs. 2.2%, HR 0.24, 95% CI 0.24-5.45, P=0.88).

Es gab lediglich eine schwere Blutungskomplikation (TIMI *major*) während des Krankenhaus-Aufenthaltes bei einem Patienten der Gruppe ohne HPR. Dieser Patient hatte eine duale Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel erhalten und der periinterventionell erhobene Wert der ADP-induzierten Plättchenaggregation lag bei 218 AU x min.

Tabelle 4: Klinische Ergebnisse nach 1 Jahr

Ereignisse	Patienten mit HPR (n=79)	Patienten ohne HPR (n= 316)	HR (95% CI)	P-Wert
TLR – n (%)	11 (13.9)	41 (13.0)	1.00 (0.52-1.95)	0.99
Restenose – n (%)	10 (12.7)	31 (9.8)	1.20 (0.59-2.44)	0.62
Thrombose – n (%)	1 (1.2)	10 (3.2)	0.39 (0.05-3.03)	0.37
Gefäß-Reokklusion – n (%)	6 (7.6)	26 (8.2)	0.80 (0.27-2.34)	0.68
Duplex-Restenose \geq 75% – n (%)	12 (15.2)	54 (17.1)	0.83 (0.44-1.55)	0.55
Stationäre TIMI <i>minor</i> -Blutung – n (%)	2 (2.5)	7 (2.2)	1.13 (0.24-5.45)	0.88
Stationäre TIMI <i>major</i> -Blutung – n (%)	0	1 (0.3)	-	0.76
Tod – n (%)	1 (1.3)	5 (1.6)	0.78 (0.09-6.68)	0.82

Tabelle 4: Die Tabelle zeigt klinische Resultate der Kohorte mit HPR und der ohne HPR nach 1 Jahr. Die Daten stellen Patientenzahlen (Prozentwerte) dar. CI, Konfidenzintervall; HPR, hohe Plättchenreaktivität; HR, *hazard ratio*; TIMI, Thrombolyse bei myokardialem Infarkt; TLR *target lesion revascularization*.

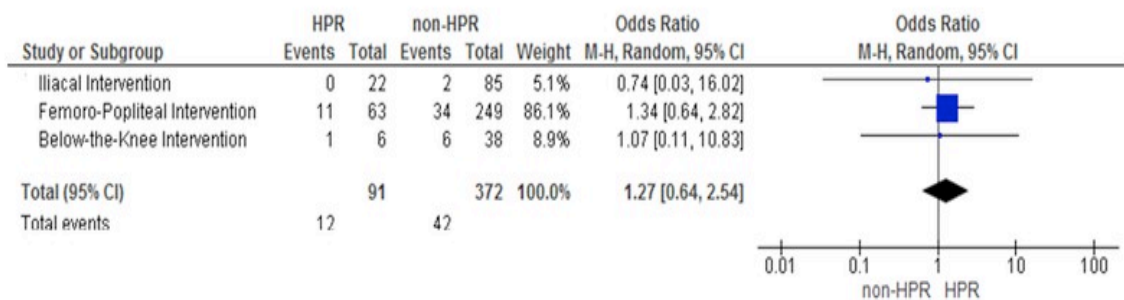
D.5. Subgruppenanalysen zur Lokalisation der behandelten Läsion

Da die Restenoserate zwischen verschiedenen Gefäßbetten variieren kann, haben wir den Einfluss der HPR in Abhängigkeit von der Lokalisation der behandelten Läsion

(iliacal vs. femoropopliteal vs. peripher) in den entsprechenden Subgruppen untersucht. Diese Analysen legten dar, dass die HPR weder nach einer iliacaalen noch nach einer femoropoplitealen oder peripheren Intervention einen relevanten Einfluss auf die TLR hatte. (OR 0.63 [0.07-5.50] vs. 0.99 [0.49-1.99] vs. 0.64 [0.07-6.26], P=0.49, s. **Abbildung 6A**). Ähnliche Resultate wurden hinsichtlich einer relevanten Restenose ($\geq 75\%$) in der Duplexsonografie beobachtet (OR 0.74 [0.03-16.02] vs. 1.34 [0.64-2.82] vs. 1.07 [0.11-10.83], P=0.79, s. **Abbildung 6B**).

Abbildung 6: Subgruppen-Analyse

A



B

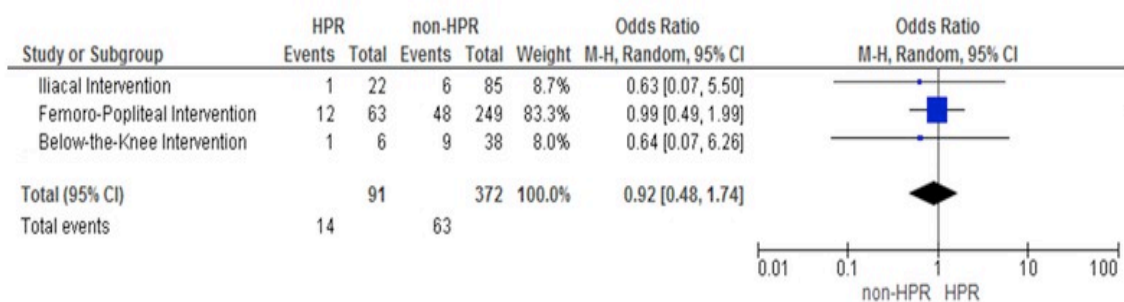


Abbildung 6: Die Abbildung zeigt die Subgruppenanalyse über den Einfluss der HPR auf **A)** eine TLR und **B)** eine Restenoserate $\geq 75\%$ in der Duplexsonografie während der *follow-up*-Periode von 1 Jahr in Abhängigkeit von der Lokalisation der behandelten Läsion. CI, *confidence interval*; HPR, *high platelet reactivity*; TLR, *target lesion revascularization*.

D.6. Multivariable Analyse

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich eine CLI, die Behandlung einer restenotierten Läsion sowie eines chronischen Gefäßverschlusses als unabhängige Prädiktoren für eine TLR. Hingegen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer HPR und einer TLR (HR 1.07, 95% CI 0.55-2.10, $p=0,84$, s. [Tabelle 5](#)).

Tabelle 5: Multivariable Cox-Regressionsanalyse

Variable	HR (95% CI)	P-Wert
HPR	1.07 (0.55-2.10)	0.84
CLI	2.43 (1.12-5.35)	0.03
Restenotische Läsion	2.44 (1.28-4.67)	0.01
Chronische Gefäß-Okklusion	3.65 (2.04-6.51)	<0.001

Tabelle 5: Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressions-Analyse mit TLR als der abhängigen dichotomen Variablen. Die unabhängigen Variablen waren: CI, Konfidenzintervall; CLI, kritische Beinischämie; HPR, hohe Plättchenreaktivität; HR, *hazard ratio*; TLR, *target lesion revascularization*.

E. DISKUSSION

Das primäre Ziel der aktuellen Studie war es, den Einfluss der hohen Plättchenreaktivität (*high platelet reactivity*, HPR) unter P2Y₁₂-Rezeptorinhibition auf die Restenoserate und das *outcome* (klinische Ereignisse) bei Patienten mit pAVK und Zustand nach peripherer endovaskulärer Intervention an einer großen Patientenkohorte (n=395) zu untersuchen. Die Kernaussage unserer Untersuchung ist, dass eine periinterventionell gemessene HPR bis zu einem Zeitraum von 12 Monaten nach endovaskulärer Intervention keinen signifikanten Einfluss auf die Restenoserate und die damit verbundene TLR zeigt; ferner auch nicht auf Todesfall oder TIMI *major/minor*-Blutungen.

Es existiert eine klare Assoziation zwischen HPR und unerwarteten kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Bei Patienten mit pAVK bestehen jedoch konträre Studienergebnisse in Bezug auf Restenose und damit verbundener TLR im behandelten Gefäßbett. (Spiliopoulos 2013, Gremmel 2014) (Schulz 2010) Studien an Tieren, die sich mit der Bildung einer Neointima nach einer vaskulären Verletzung des Endothels beschäftigten, haben ergeben, dass ein indirekt proportionaler Zusammenhang zwischen der P2Y₁₂-Rezeptorhemmung und neointimalen Neubildung besteht. (Evans 2009, Patil 2010) Klinische Studien, die Patienten mit einer koronaren Gefäßerkrankung einschlossen und verschiedene Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin, Aspirin, Abciximab) hinsichtlich der Restenoserate untersuchten, konnten die experimentellen Resultate aus Tierversuchen allerdings bisher nicht bestätigen. (Taylor 1991, Kastrati 1997, Schulz 2010) (Savage 1995, Investigators 1999) Auch in unserer Patientengruppe mit pAVK

wurde kein Zusammenhang zwischen einer Thrombose, Restenose oder TLR und der gemessenen HPR nachgewiesen. Dabei wurde strikt auf eine suffiziente Vorbehandlung mit einem P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten und ASS geachtet, um die periinterventionelle Plättchenhemmung zu optimieren, von welcher angenommen wird, für die Ausbildung einer Neointima und damit für die Restenose von besonderer Bedeutung zu sein. Auch postinterventionell wurde für einen mittleren Zeitraum von 6 Monaten die antithrombozytäre Medikation beibehalten, um auch die postinterventionelle Hemmung der Thrombozytenaggregation zu gewährleisten.

Widersprüchlich zu vorherigen Studienergebnissen und zum Resultat unserer aktuellen Studie zeigte Spiliopoulos et al. eine signifikante Assoziation zwischen einer HPR und der Restenosrate bei pAVK-Patienten nach einem Jahr, welche sich einer peripheren endovaskulären Behandlung an den femoropoplitealen Gefäßen mittels konventioneller Ballon-Angioplastie oder eines BMS unterzogen hatten. (Spiliopoulos 2013)

Unterschiede zeigten sich allerdings besonders im Messzeitpunkt, Messverfahren, in der medikamentösen Therapie, Definition einer HPR und Therapiemethode. Im Unterschied zu unserer Studie wurde die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation in dieser Studie ausschließlich vor der endovaskulären peripheren Intervention mit dem *Verify Now* P2Y₁₂-Testverfahren und nicht mit dem Multiplate® Analyser gemessen. Das Messprinzip des *Verify Now*-Testverfahrens basiert auf einer Kollagen-induzierten Plättchenmessung. Anhand von differenzierten Einmal-Kassetten wird nach einem optischen Verfahren die Plättchenfunktion in Gegenwart von in diesem Fall P2Y₁₂-Inhibitoren gemessen. (Can 2010) Ferner wurden die Patienten alle vor der Intervention für vier Wochen mit Clopidogrel (75mg/d) oder Prasugrel (10mg/d) zusätzlich zu ASS vorbehandelt. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten unserer Studie direkt vor der

peripheren endovaskulären Intervention mit einer *loading*-Dosis von 600mg Clopidogrel oder 60mg Prasugrel behandelt, um eine besonders starke Hemmung der Thrombozytenaggregation während der endovaskulären Intervention zu gewährleisten. Diese prophylaktische Medikamentengabe entspricht dabei einem Behandlungsregime, welches sich bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung als vorteilhaft erwiesen hat, um bei ihnen nach einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) die Gefahr einer ischämischen Komplikation zu reduzieren. (Mangiacastra 2010, Mehta 2010) Die Unterschiede im antithrombozytären Therapieregime sowie in der Messmethode der Thrombozytenaggregationshemmung könnten für die diskrepanten Ergebnisse der Studien verantwortlich sein. Des Weiteren haben möglicherweise unterschiedliche Zeitpunkte der Blutentnahme und voneinander abweichende Definitionen einer HPR dazu beigetragen, divergente Studienergebnisse hervorzubringen. Hervorzuheben ist dabei, dass unsere Grenzwerte bezüglich der Definition einer hohen Plättchenreaktivität in der oberen Quintile der ADP-induzierten Plättchenaggregationswerte bereits bei Patienten mit KHK nach perkutaner Intervention in vorherigen Studien nachweislich signifikant mit thrombotischen ischämischen Ereignissen assoziiert waren (Sibbing 2009), nicht aber mit einer Restenose. (Schulz 2010) Außerdem brachten wir im Gegensatz zu Spiliopoulos et al., welche ausschließlich BMS verwendeten, fortgeschrittene interventionelle Therapiemethoden zur Anwendung, wie zum Beispiel die Atherektomie, medikamentenbeschichtete Stents und Ballons, welche durch die lokale Freisetzung von antiproliferativen Substanzen an der veränderten Gefäßwand dem progredienten Wiederverschluss des Lumens entgegenwirken. Diese therapeutischen endovaskulären Behandlungstechniken gehören im Bereich der KHK bereits zum Goldstandard bei der Prävention einer Restenose und können auf die

Behandlung von Patienten mit pAVK erweitert werden. (Werner 2014) Schlussendlich ist zu erwähnen, dass in unserer Patientengruppe nicht nur femorale Läsionen behandelt wurden, sondern eine relevante Anzahl an Patienten mit iliakalen Gefäßläsionen eingeschlossen wurde. Die Lokalisation dieser Läsionen ist im Gegensatz zu femoropoplitealen Läsionen nachweislich weniger anfällig für eine restenotische Komplikation; es handele sich um eine Restenoserate von 10% (Kudo 2005, Koizumi 2009) im Gegensatz zu einer Restenoserate femoropoplitealer vaskulärer Defekte von 19-37%. (Schillinger 2006, Laird 2010) Diese Tatsache ist möglicherweise ursächlich für die vergleichsweise niedrige Anzahl einer TLR und in der Duplexsonografie relevanter ($\geq 75\%$) Restenosen in unserer aktuellen Studie. Die Subgruppen-Analysen unserer Studie haben in der Tat ergeben, dass die Lokalisation der Gefäßläsion keinen Einfluss darauf hatte, ob eine Assoziation zwischen HPR und der TLR oder Restenose in der Duplexsonografie bestand. Somit zeigte sich auch an Patienten, welche ausschließlich an femoralen Läsionen behandelt wurden, keine Assoziation zwischen HPR und Restenose. Allerdings war unsere retrospektive Studie nicht primär darauf ausgelegt, die Unterschiede in der interventionellen Behandlung oder in der Lokalisation des Gefäßdefektes im Hinblick auf eine TLR oder relevante sonografisch erfassbare Restenose zu bewerten.

In unserer mehrdimensionalen Cox-Regressions-Analyse konnte gezeigt werden, dass der interventionelle Eingriff an restenotischen Läsionen, die Rekanalisation von kompletten Gefäßverschlüssen und die kritische Extremitätenischämie die einzigen unabhängigen Prädiktoren für eine periphere Restenose und Thrombose bei pAVK-Patienten darstellen, nicht aber die HPR. Es ist denkbar, dass sowohl im Rahmen der pAVK als auch der KHK lokale Einflussfaktoren auf die Gefäßwand zusammen mit

lokalen antiproliferativen Medikamenten einen deutlich wichtigeren Stellenwert in Bezug auf restenotische Prozesse in der Peripherie einnehmen als die systemische Thrombozytenreaktivität im Blut.

Zu den Limitationen der Studie gehört das retrospektive Design der Analyse. Außerdem wurde die Plättchenreaktivität unter der medikamentösen Behandlung nur mit einem, allerdings standardisierten patientennahen Labordiagnostikverfahren, dem Multiplate® Analyser, erhoben. Da die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation nur zu einem bestimmten Zeitpunkt periinterventionell gemessen wurde, konnte zudem keine Veränderung der Plättchenantwort über einen Zeitraum hinweg aufgedeckt werden. Schlussendlich war außerdem die Dauer der Medikamentengabe von Clopidogrel bzw. Prasugrel bei den Patienten nicht ganz einheitlich, obwohl sich die mittlere Dauer der P2Y₁₂-Rezeptorinhibition mit 6 bzw. 7 Monaten nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschied und über einen ausreichend langen Zeitraum bestand, um die antithrombotische und antirestenotische Wirksamkeit zu gewährleisten.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluss einer hohen Plättchenreaktivität (*high platelet reactivity*, HPR) auf die Restenoserate nach peripherer endovaskulärer Intervention bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) wurde bisher kontrovers diskutiert. Aus diesem Grund war das primäre Ziel dieser retrospektiven Studie, in die 395 Patienten eingeschlossen wurden, den Einfluss der HPR auf die Restenoserate und den damit verbundenen Revaskularisierungen der Zielläsion (*target lesion revascularization*, TLR) in duplexsonografischer Darstellung nach einem Jahr aufzuzeigen. Das wichtigste Ergebnis der Studie ist, dass die HPR keinen signifikanten Einfluss auf die Restenose im Zeitraum von einem Jahr nach perkutaner endovaskulärer Intervention bei Patienten mit pAVK hatte. Damit sind die Ergebnisse kongruent mit bisherigen Studienergebnissen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um den Einfluss der HPR auch unter neueren P2Y₁₂-Rezeptorinhibitoren, wie Ticagrelor und Cangrelor, auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit pAVK zu untersuchen.

G. SUMMARY

High platelet reactivity (HPR) is a known predictor of adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease (CAD). However, conflicting data concerning the association between ADP-induced platelet aggregation and outcomes in patients with peripheral arterial disease (PAD) exist. The aim of this study was to assess the influence of high on treatment platelet reactivity (HPR) on outcomes of patients with PAD after percutaneous endovascular procedures. A total of 395 patients with PAD and successful percutaneous endovascular procedure were included in this analysis. All patients received aspirin and a P2Y₁₂ receptor antagonist and platelet function was assessed on a Multiplate analyzer. The primary endpoint was target lesion revascularisation (TLR) at one year. Restenosis ($\geq 75\%$) in duplex sonography was a secondary endpoint. We also aimed at the identification of independent predictors of TLR. Rates of TLR were similar in HPR and no-HPR patients (13.9 % vs. 13.0%, hazard rate (HR) 1.00, 95% CI 0.52-1.95, P=0.99) and restenosis ($\geq 75\%$) in duplex sonography did not differ between the two study groups (15.2% vs. 17.1%, HR 0.83, 95% CI 0.44-1.55, P=0.55). Independent predictors of TLR were intervention of restenotic lesions, total vessel occlusions and critical limb ischemia (CLI) but not HPR (adjusted HR 1.07, 95% CI 0.55-2.10, P=0.84).

In conclusion, in patients with PAD, HPR did not have a significant impact on outcomes within the first year after percutaneous endovascular intervention.

H. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation der pAVK nach Fontaine und Rutherford.....	2
Tabelle 2: Basis-Charakteristika.....	19
Tabelle 3: Angiografische und prozedurale Charakteristika.....	20
Tabelle 4: Klinische Ergebnisse nach 1 Jahr.....	24
Tabelle 5: Multivariable Cox-Regressionsanalyse.....	26

I. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Mechanismen der Thrombozytenaktivierung und -hemmung.....	6
Abbildung 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die aktuelle Studie.	11
Abbildung 3: Multiplate® Analyzer von Cobas der Firma Roche und Messprinzip..	13
Abbildung 4: 1-Jahres-Inzidenz einer TLR.....	22
Abbildung 5: 1-Jahres-Inzidenz einer Restenose in der Duplex-Sonografie.....	23
Abbildung 6: Subgruppen-Analyse.....	25

J. LITERATURVERZEICHNIS

Aihara, H., Soga, Y., Mii, S., Okazaki, J., Yamaoka, T., Kamoi, D., Shintani, Y., Ishikawa, T. and on behalf of the, R. R. I. (2014). "Comparison of Long-Term Outcome After Endovascular Therapy Versus Bypass Surgery in Claudication Patients With Trans-Atlantic Inter-Society Consensus-II C and D Femoropopliteal Disease." *Circulation Journal* **78**(2): 457-464.

Allemang, M. T., Rajani, R. R., Nelson, P. R., Hingorani, A. and Kashyap, V. S. (2013). "Prescribing patterns of antiplatelet agents are highly variable after lower extremity endovascular procedures." *Ann Vasc Surg* **27**(1): 62-67.

Alonso-Coello, P., Bellmunt, S., McGorrian, C., Anand, S. S., Guzman, R., Criqui, M. H., Akl, E. A., Olav Vandvik, P., Lansberg, M. G., Guyatt, G. H. and Spencer, F. A. (2012). "Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." *Chest* **141**(2 Suppl): e669S-e690S.

Amann, M., Ferenc, M., Valina, C. M., Bömicke, T., Stratz, C., Leggewie, S., Trenk, D., Neumann, F.-J. and Hochholzer, W. (2016). "Validation of a P2Y12-receptor specific whole blood platelet aggregation assay." *Platelets* **27**(7):668-672

Aradi, D., Kirtane, A., Bonello, L., Gurbel, P. A., Tantry, U. S., Huber, K., Freynhofer, M. K., ten Berg, J., Janssen, P., Angiolillo, D. J., Siller-Matula, J. M., Marcucci, R., Patti, G., Mangiacapra, F., Valgimigli, M., Morel, O., Palmerini, T., Price, M. J., Cuisset, T., Kastrati, A., Stone, G. W. and Sibbing, D. (2015). "Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention." *Eur Heart J* **36**(27): 1762-1771.

Aradi, D., Komócsi, A., Vorobcsuk, A., Rideg, O., Tökés-Füzesi, M., Magyarlaki, T., Horváth, I. G. and Serebruany, V. L. (2010). "Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis." *American Heart Journal* **160**(3): 543-551.

Brar, S. S., Ten Berg, J., Marcucci, R., Price, M. J., Valgimigli, M., Kim, H. S., Patti, G., Breet, N. J., Disciascio, G., Cuisset, T. and Dangas, G. (2011). "Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: A collaborative meta-analysis of individual participant data." *Journal of the American College of Cardiology* **58**(19): 1945-1954.

Can, M. M., Tanboga, I. H., Turkyilmaz, E., Karabay, C. Y., Akgun, T., Koca, F., Tokgoz, H. C., Keles, N., Ozkan, A., Bezgin, T., Ozveren, O., Sonmez, K., Saglam, M., Ozdemir, N. and Kaymaz, C. (2010). "The risk of false results in the assessment of platelet function in the absence of antiplatelet medication: comparison of the PFA-100, multiplate electrical impedance aggregometry and verify now assays." *Thromb Res* **125**(4): e132-137.

Diehm, C., Kareem, S. and Lawall, H. (2004). "Epidemiology of peripheral arterial disease." *Vasa* **33**(4): 183-189.

- Dorsam, R. T. and Kunapuli, S. P. (2004). "Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation." Journal of Clinical Investigation **113**(3): 340-345.
- Duchene, J. and von Hundelshausen, P. (2015). "Platelet-derived chemokines in atherosclerosis." Hämostaseologie **35**(2): 137-141.
- Eraso, L. H., Fukaya, E., Mohler, E. R., Xie, D., Sha, D. and Berger, J. S. (2014). "Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis." European journal of preventive cardiology **21**(6): 704-711.
- Evans, D. J. W., Jackman, L. E., Chamberlain, J., Crosdale, D. J., Judge, H. M., Jetha, K., Norman, K. E., Francis, S. E. and Storey, R. F. (2009). "Platelet P2Y₁₂ Receptor Influences the Vessel Wall Response to Arterial Injury and Thrombosis." Circulation **119**(1): 116-122.
- Falluji, N. and Mukherjee, D. (2014). "Critical and Acute Limb Ischemia: An Overview." Angiology **65**(2): 137-146.
- Fuentes Q, E., Fuentes Q, F., Andrés, V., Pello, O. M., de Mora, J. F. and Palomo G, I. (2013). "Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis." Platelets **24**(4): 255-262.
- Giacoppo, D., Baber, U. and Mehran, R. (2014). "Current developments in dual antiplatelet therapy after stenting." Minerva Cardioangiol **62**(3): 261-276.
- Gremmel, T., Steiner, S., Seidinger, D., Kopp, C. W., Koppensteiner, R. and Panzer, S. (2014). "In vivo and protease-activated receptor-1-mediated platelet activation but not response to antiplatelet therapy predict two-year outcomes after peripheral angioplasty with stent implantation." Thromb Haemost **111**:474-182.
- Hanke, A. A., Roberg, K., Monaca, E., Sellmann, T., Weber, C. F., Rahe-Meyer, N. and Görlinger, K. (2010). "Impact of platelet count on results obtained from multiple electrode platelet aggregometry (Multiplate™)." European Journal of Medical Research **15**(5): 214-219.
- Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzner, N. R., Bakal, C. W., Creager, M. A., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Murphy, W. R. C., Olin, J. W., Puschett, J. B., Rosenfield, K. A., Sacks, D., Stanley, J. C., Taylor Jr, L. M., White, C. J., White, J., White, R. A., Antman, E. M., Smith Jr, S. C., Adams, C. D., Anderson, J. L., Faxon, D. P., Fuster, V., Gibbons, R. J., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Jacobs, A. K., Nishimura, R., Ornato, J. P., Page, R. L. and Riegel, B. (2006). "ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Executive Summary A Collaborative Report From the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation." Journal of the American College of Cardiology **47**(6): 1239-1312.
- Investigators, T. E. (1999). "Acute Platelet Inhibition With Abciximab Does Not

Reduce In-Stent Restenosis (ERASER Study)." Circulation **100**(8): 799-806.

Jaff, M. R., White, C. J., Hiatt, W. R., Fowkes, G. R., Dormandy, J., Razavi, M., Reekers, J. and Norgren, L. (2015). "An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II): The TASC Steering Committee(*)." Annals of Vascular Diseases **8**(4): 343-357.

Kastrati, A., Schühlen, H., Hausleiter, J., Walter, H., Zitzmann-Roth, E., Hadamitzky, M., Elezi, S., Ulm, K., Dirschinger, J., Neumann, F. J. and Schömig, A. (1997). "Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) Trial." Circulation **96**:462-467.

Klein, A. J. and Ross, C. B. (2016). "Endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease." Trends in Cardiovascular Medicine **26**(6):495-512.

Koizumi, A., Kumakura, H., Kanai, H., Araki, Y., Kasama, S., Sumino, H., Ichikawa, S. and Kurabayashi, M. (2009). "Ten-Year Patency and Factors Causing Restenosis After Endovascular Treatment of Iliac Artery Lesions." Circulation Journal **73**(5): 860-866.

Kudo, T., Chandra, F. A. and Ahn, S. S. (2005). "Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting." Journal of Vascular Surgery **42**(3): 466.e461-466.e413.

Laird, J. R., Katzen, B. T., Scheinert, D., Lammer, J., Carpenter, J., Buchbinder, M., Dave, R., Ansel, G., Lansky, A., Cristea, E., Collins, T. J., Goldstein, J., Jaff, M. R. and Investigators, f. t. R. (2010). "Nitinol Stent Implantation Versus Balloon Angioplasty for Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal Artery: Twelve-Month Results From the RESILIENT Randomized Trial." Circulation: Cardiovascular Interventions **3**(3): 267-276.

Leunissen, T. C., Peeters Weem, S. M., Urbanus, R. T., den Ruijter, H. M., Moll, F. L., Asselbergs, F. W. and de Borst, G. J. (2016). "High On-Treatment Platelet Reactivity in Peripheral Arterial Disease: A Pilot Study to Find the Optimal Test and Cut Off Values." European Journal of Vascular and Endovascular Surgery **52**(2):198-204

Linna, M. S., Ahotupa, M., Irjala, K., Pollanen, P., Huhtaniemi, I., Mäkinen, J., Perheentupa, A. and Vasankari, T. J. (2008). "Smoking and low serum testosterone associates with high concentration of oxidized LDL." Ann Med **40**(8): 634-640.

Mangiacastra, F., Müller, O., Ntalianis, A., Trana, C., Heyndrickx, G. R., Bartunek, J., Vanderheyden, M., Wijns, W., De Bruyne, B. and Barbato, E. (2010). "Comparison of 600 Versus 300-mg Clopidogrel Loading Dose in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Angioplasty." The American Journal of Cardiology **106**(9): 1208-1211.

Mehran, R., Rao, S. V., Bhatt, D. L., Gibson, C. M., Caixeta, A., Eikelboom, J., Kaul, S., Wiviott, S. D., Menon, V., Nikolsky, E., Serebruany, V., Valgimigli, M., Vranckx, P., Taggart, D., Sabik, J. F., Cutlip, D. E., Krucoff, M. W., Ohman, E. M., Steg, P. G. and White, H. (2011). "Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials." Circulation **123**(23): 2736-2747.

- Mehta, S. R., Tanguay, J. F., Eikelboom, J. W., Jolly, S. S., Joyner, C. D., Granger, C. B., Faxon, D. P., Rupprecht, H. J., Budaj, A., Avezum, A., Widimsky, P., Steg, P. G., Bassand, J. P., Montalescot, G., Macaya, C., Di Pasquale, G., Niemela, K., Ajani, A. E., White, H. D., Chrolavicius, S., Gao, P., Fox, K. A. and Yusuf, S. (2010). "Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial." Lancet **376**(9748):1233-1243.
- Norgren, L., Hiatt, W., Dormandy, J., Nehler, M., Harris, K. and Fowkes, F. (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)." J Vasc Surg **45**: S5 - S67.
- Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A. and Fowkes, F. G. R. (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)." European Journal of Vascular and Endovascular Surgery **33**(1, Supplement): S1-S75.
- Olin, J. W., White, C. J., Armstrong, E. J., Kadian-Dodov, D. and Hiatt, W. R. (2016). "Peripheral Artery Disease: Evolving Role of Exercise, Medical Therapy, and Endovascular Options." Journal of the American College of Cardiology **67**(11): 1338-1357.
- Patil, S. B., Jackman, L. E., Francis, S. E., Judge, H. M., Nylander, S. and Storey, R. F. (2010). "Ticagrelor Effectively and Reversibly Blocks Murine Platelet P2Y12-Mediated Thrombosis and Demonstrates a Requirement for Sustained P2Y12 Inhibition to Prevent Subsequent Neointima." Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology **30**(12): 2385-2391.
- Penz, S., Bernlochner, I., Toth, O., Lorenz, R., Calatzis, A. and Siess, W. (2010). "Selective and rapid monitoring of dual platelet inhibition by aspirin and P2Y12 antagonists by using multiple electrode aggregometry." Thrombosis Journal **8**(1): 9.
- Popović, M., Smiljanić, K., Dobutović, B., Syrovets, T., Simmet, T. and Isenović, E. R. (2012). "Thrombin and vascular inflammation." Molecular and Cellular Biochemistry **359**(1): 301-313.
- Savage, M. P., Goldberg, S., Bove, A. A., Deutsch, E., Vetrovec, G., Macdonald, R. G., Bass, T., Margolis, J. R., Whitworth, H. B., Taussig, A., Hirshfeld, J. W., Cowley, M., Hill, J. A., Marks, R. G., Fischman, D. L., Handberg, E., Herrmann, H., Pepine, C. J. and Group, f. t. M.-H. I. S. (1995). "Effect of Thromboxane A2 Blockade on Clinical Outcome and Restenosis After Successful Coronary Angioplasty : Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II)." Circulation **92**(11): 3194-3200.
- Schillinger, M., Sabeti, S., Loewe, C., Dick, P., Amighi, J., Mlekusch, W., Schlager, O., Cejna, M., Lammer, J. and Minar, E. (2006). "Balloon Angioplasty versus Implantation of Nitinol Stents in the Superficial Femoral Artery." New England Journal of Medicine **354**(18): 1879-1888.
- Schulz, S., Sibbing, D., Braun, S., Morath, T., Mehilli, J., Massberg, S., Byrne, R. A., Schömig, A. and Kastrati, A. (2010). "Platelet response to clopidogrel and restenosis in patients treated predominantly with drug-eluting stents." Am Heart J **160**(2):355-161.
- Shi, W., Haberland, M. E., Jien, M. L., Shih, D. M. and Lusis, A. J. (2000). "Endothelial responses to oxidized lipoproteins determine genetic susceptibility to atherosclerosis in

mice." Circulation **102**(1): 75-81.

Sibbing, D., Braun, S., Morath, T., Mehilli, J., Vogt, W., Schömig, A., Kastrati, A. and 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): 849-856.

Spiliopoulos, S., Pastromas, G., Katsanos, K., Kitrou, P., Karnabatidis, D. and Siablis, D. (2013). "Platelet Responsiveness to Clopidogrel Treatment After Peripheral Endovascular Procedures: The PRECLOP Study: Clinical Impact and Optimal Cutoff Value of On-Treatment High Platelet Reactivity." Journal of the American College of Cardiology **61**(24): 2428-2434.

Taylor, R. R., Gibbons, F. A., Cope, G. D., Cumpston, G. N., Mews, G. C. and Luke, P. (1991). "Effects of low-dose aspirin on restenosis after coronary angioplasty." American Journal of Cardiology **68**(9): 874-878.

Unterberg, C., Sandrock, D., Nebendahl, K. and Buchwald, A. B. (1995). "Reduced acute thrombus formation results in decreased neointimal proliferation after coronary angioplasty." Journal of the American College of Cardiology **26**(7): 1747-1754.

Vemulapalli, S., Patel, M. and Jones, W. S. (2015). "Limb Ischemia: Cardiovascular Diagnosis and Management from Head to Toe." Current Cardiology Reports **17**(7): 1-12.

Werner, M. and Scheinert, D. (2014). "Drug eluting devices for critically ill patients: Can we apply lessons learned from the treatment of peripheral artery disease?" Advanced Drug Delivery Reviews **77**(0): 32-39.

K. LEBENSLAUF

- Angaben entfernt -