

Mario Herkommer, Dr. Tobias Geisler

Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik und Poliklinik
Abteilung Innere Medizin III / Kardiologie und Kreislaufkrankungen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Gawaz
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

mario.herkommer@med.uni-tuebingen.de

Verfahren zur Messung der Thrombozytenfunktion: pro und contra

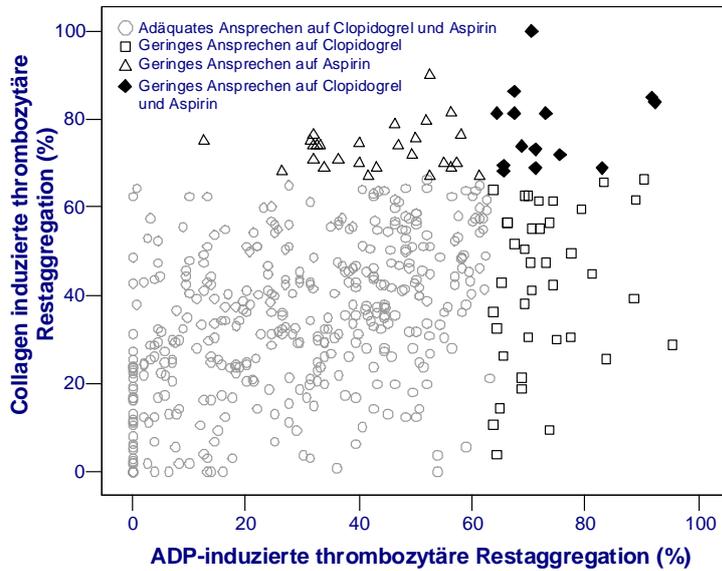
Abstract:

Antiplatelet agents have been demonstrated to be beneficial in preventing atherothrombotic events among patients with atherosclerosis. However, antiplatelet drug response is variable and many patients present with inadequate platelet inhibition leading to an increased risk for ischemic events despite state-of-the-art therapy. Several tests for assessing platelet function are currently available, but none of them has been found most suitable for clinical routine to monitor antiplatelet therapy and predict clinical outcome. In this article we aim to give a review on tests currently available and discuss advantages and drawbacks for routine clinical use.

Der klinische Nutzen einer effektiven Plättchenhemmung zur Prävention artherothrombotischer Ereignisse bei kardiovaskulären Patienten ist mittlerweile gut etabliert. Derzeit sind im wesentlichen drei Substanzklassen im klinischen Einsatz: Azetylsalicylsäure (ASS), Thienopyridine (Clopidogrel und Prasugrel) und Glykoprotein (GP) IIb-IIIa-Antagonisten. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit besteht die Standardtherapie nach perkutaner Koronarintervention (PCI) und akuten Koronarsyndromen in einer langfristigen dualen antithrombozytären Therapie mit ASS + Thienopyridinen, wodurch das Risiko für atherothrombotische Ereignisse signifikant gesenkt wird [1, 2]. Trotz antithrombozytärer Therapie treten jedoch bei einem erheblichen Anteil der Patienten im Verlauf kardiovaskuläre Komplikationen auf. Neben prozeduralen Faktoren, die das interventionelle Ergebnis beeinflussen, ist dies auf eine wesentliche Variabilität des Ansprechens auf die plättchenhemmende Medikation zurückzuführen, welches durch die thrombozytäre Restaggregation (Residual platelet aggregation, RPA) gemessen werden kann [3] (siehe Abbildung 1). In zahlreichen Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass eine hohe RPA mit einer schlechten klinischen Prognose vergesellschaftet ist. So korreliert die Höhe der RPA mit dem Risiko, eine frühe Stent-Thrombose innerhalb von 30 Tagen nach einer PCI zu erleiden [4] (siehe Abbildung 2).

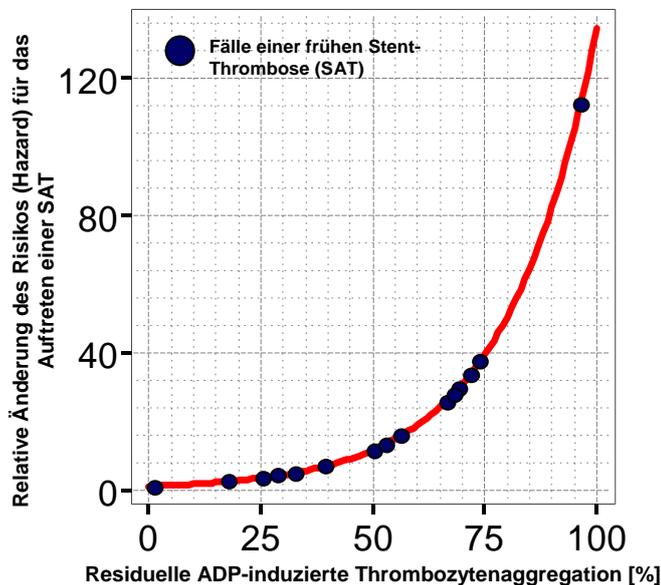
Legende zu Abbildung 1:

Variabilität des Ansprechens auf Aspirin und Clopidogrel gemessen durch Agonisten-induzierte Aggregometrie (Lichttransmission) an einem Kollektiv von 480 Patienten mit koronarer Stentimplantation.



Legende zu Abbildung 2:

Die Abbildung zeigt die Änderung des Risikos für das Auftreten einer frühen Stentthrombose (<30 Tage) in Abhängigkeit vom Grad der thrombozytären Restaggregation unter Therapie mit Clopidogrel und Aspirin.



Modifiziert nach Geisler T, Eur Heart J 2009

Zur Bestimmung der Plättchenfunktion stehen zahlreiche Testverfahren zur Verfügung, welche in biochemische und funktionelle unterteilt werden können. Letztere wiederum lassen sich in laborbasierte und patientennahe, sog. Point-of-Care (POC)-Tests unterteilen. Hierunter versteht man eine patientennahe Labordiagnostik, bei der kein Zentrallabor notwendig ist und welche schnell verfügbar, ohne geringen Aufwand und

patientennah durchführbar ist. Darüber hinaus geben POC-Tests die Möglichkeit der unmittelbaren therapeutischen Intervention.

Merksatz: Point-of-Care (POC) Test: Patientennahe Labordiagnostik, die schnell und ohne großen technischen Aufwand verfügbar ist und die Möglichkeit der sofortigen therapeutischen Intervention gibt.

Im folgenden wird eine orientierende Übersicht über aktuell zur Verfügung stehende Messmethoden und deren Vor- und Nachteile für die klinische Routine gegeben.

Lichttransmissionsaggregometrie (LTA)

Diese Methode gilt gemeinhin als historischer Gold-Standard zur Beurteilung der Plättchenfunktion [5]. Die Messung erfolgt im plättchenreichen Plasma, indem durch Zugabe von Agonisten, wie z.B. ADP, Arachidonsäure, Thrombinrezeptor aktivierendes Peptid (TRAP) oder Kollagen, eine Plättchenaggregation induziert wird. Das Ausmaß der Aggregation wird durch die Zunahme der Lichttransmission nach Aggregatbildung turbidimetrisch quantifiziert. Die LTA ist weit verbreitet und wurde in vielen Studien als Referenzmethode herangezogen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine hohe RPA, die mittels LTA gemessen wurde, ein Risikofaktor für ischämische Ereignisse nach einer PCI darstellt [6, 7, 8].

Als Nachteile ergeben sich, dass nur plättchenreiches Plasma verwendet werden kann, welches zeitaufwendig aufbereitet werden muss. Weiterhin ist die Methode relativ teuer, es werden grössere Probenmengen benötigt und die Messungen sind kaum standardisiert. Aus diesem Grund eignet sich die LTA nur bedingt für die klinische Routinediagnostik.

VerifyNow

Dieses Verfahren basiert ebenfalls auf dem Prinzip der Lichttransmission. In einer Kartusche befinden sich Fibrin-beschichtete Kügelchen, die bei Aktivierung der Thrombozyten ausfallen und eine Änderung der Lichttransmission bewirken. Derzeit stehen drei verschiedene Kartuschen zur Verfügung, mit denen die Empfindlichkeit der Thrombozyten auf Aspirin, Thienopyridine und GP-IIb-IIIa-Antagonisten überprüft werden kann. Es handelt sich um eine POC-Methode, ist also einfach und schnell durchzuführen, es wird eine kleine Probenmenge benötigt und man kann Vollblut verwenden. Ferner wurde gezeigt, dass eine durch VerifyNow ermittelte RPA mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse korreliert [9].

Multiplate

Dieses neue Messverfahren beruht auf dem Prinzip der Impedanz-Aggregometrie. Durch Zugabe von Agonisten in Vollblut werden Thrombozyten aktiviert und aggregieren auf der Oberfläche von Sensordrähten, was wiederum zur Zunahme des elektrischen Widerstands zwischen den Drähten führt. Die Widerstandsänderung wird als Maß für die Thrombozytenaggregation verwendet. Die Methode ist einfach durchzuführen, die Proben müssen nicht zentrifugiert werden und die Messergebnisse stehen innerhalb von 10 Minuten zur Verfügung. Es kann die Wirkung von ASS, Thienopyridinen und GP IIb-IIIa-Antagonisten untersucht werden. Bisher veröffentlichte Ergebnisse weisen auf eine klinische Relevanz dieser Methode hin: es konnte gezeigt werden, dass ein durch Multiplate ermitteltes schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel mit einem erhöhten Risiko einer Stent-Thrombose nach Einsetzen von medikamenten-beschichteten-Stents vergesellschaftet ist [10]. Weiterhin zeigte sich eine gute Korrelation mit den Ergebnissen der LTA [11].

Auf Durchflusszytometrie basierende Methoden

Bei der Durchflusszytometrie passieren Zellen eine Kapillare und werden dabei von einem Laserstrahl bestrahlt. Durch die Emissionseigenschaften lassen sich bestimmte Zellmerkmale, wie z.B. die Oberflächenbeschaffenheit oder Marker der Zellaktivierung, bestimmen.

- **VASP (Vasodilator-stimuliertes Phosphoprotein) Phosphorylierung:** VASP spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation und Konformationsänderung der GP IIb-IIIa-Rezeptoren in die aktive Form. Es kann als phosphorylierte, inaktive Form oder unphosphoryliert und somit aktiv vorliegen. ADP bewirkt über Bindung an den P2Y₁₂-Rezeptor in Anwesenheit von Prostaglandin E2 eine Dephosphorylierung von VASP. Die Blockade des P2Y₁₂-Rezeptors führt zur Zunahme des Anteils der phosphorylierten Form (PRI, Platelet reactivity index), wodurch der Grad der Thrombozytenhemmung gemessen werden kann. Diese Methode ist spezifisch für die P2Y₁₂ Blockade, und somit für die Wirkung von Thienopyridinen. Weiterhin gibt es Hinweise auf eine prognostische Bedeutung dieser Methode [12, 13]. Auf der anderen Seite müssen die Proben aufwendig vorbereitet werden und man benötigt erfahrenes Personal. Unterschiedliche Messprotokolle erschweren zudem eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Zentren.
- **P-Selectin und GP IIb/IIIa auf der Plättchenoberfläche, Leukozyten-Thrombozyten-Aggregate:** Bei diesen Methoden werden die durch Aktivierung bedingten Veränderungen der Plättchenoberfläche beurteilt. Die Vorteile liegen in der geringen Probenmenge und der Möglichkeit, Vollblut zu verwenden. Allerdings müssen die Proben auch hier aufwendig vorbereitet und die Messungen durch geschultes Personal durchgeführt werden.

Impact Cone and Plate(let) Analyzer

Mit Hilfe dieser Methode kann die Plättchenfunktion unter annähernd physiologischen Bedingungen quantifiziert werden. Sie beruht auf dem sog. Cone and Plate-Prinzip, bei dem antikoaguliertes Vollblut auf eine Polystyrol-Oberfläche aufgebracht wird. Ein Kunststoffkegel rotiert mit einer bestimmten Drehzahl gegen die Oberfläche und simuliert so die in Arterien herrschenden Scherkräfte. Letztere führen zu einer Aktivierung von Thrombozyten, darüber hinaus können auch bei diesem Testverfahren Plättchenaktivatoren, wie z.B. Arachidonsäure oder ADP, hinzugefügt werden. Ein nativer Test ohne Zugabe von Agonisten ist ebenfalls möglich. Durch eine optische Einrichtung am Gerät wird der Anteil der bedeckten Oberfläche als Korrelat für die Plättchenadhäsion sowie die durchschnittliche Größe der Aggregate als Parameter der Plättchenaggregation gemessen. Dieses Verfahren ist relativ einfach und schnell durchzuführen und eignet sich als POC-Test. Weiterhin müssen die Proben nicht vorbereitet werden und es bedarf nur einer kleinen Probenmenge. Darüber hinaus kann es zum Screening angeborener primärer Hämostasestörungen (z.B. von-Willebrand-Jürgens-Syndrom) und zur Überwachung einer Therapie mit Desmopressin (Minirin®) herangezogen werden [14]. Als nachteilig ergeben sich eine hohe Variabilität der Testergebnisse, die Ergebnisse korrelieren nur schwach mit der etablierten Methode der LTA, und es zeigte sich nur eine geringe Sensitivität zur Detektion von Patienten, die schlecht auf eine Therapie mit Clopidogrel ansprechen [15].

Plateletworks

Hierbei wird die Thrombozytenzahl zuerst im nativen Gesamtblut, anschließend nach Zugabe eines Agonisten gemessen. Der Agonist (Kollagen, ADP oder Arachidonsäure) bewirkt die Stimulation funktionsfähiger Plättchen und die Bildung von Aggregaten, die bei

der Bestimmung der Plättchenzahl nicht erfasst werden. Die Differenz der Thrombozytenzahlen aus beiden Proben bietet ein Maß für die Plättchenaggregation. Nicht funktionsfähige oder inhibierte Thrombozyten werden mit Hilfe eines Impedanz-Zählers gemessen. Auch bei diesem Verfahren handelt es sich um einen POC-Test. Allerdings ist diese Methode bisher noch nicht weit verbreitet, so dass hierzu noch wenig Erfahrungswerte und Daten zur Verfügung stehen. In einer Anfang des Jahres veröffentlichten Studie zeigte sich jedoch eine Korrelation mit klinischen Ereignissen bei KHK-Patienten nach Stent-Implantation [9].

Platelet Function Analyzer (PFA)-100

Hierbei handelt es sich um eine Methode zur Untersuchung der primären Hämostase. Vollblut fließt durch eine mit einer Membran beschichteten Kapillare, in der sich eine mikroskopische Öffnung befindet. Die Kapillarmembran besteht entweder aus Kollagen/Epinephrin oder Kollagen/ADP. Sowohl der ausgelöste Scherstress, als auch die biochemischen Stimuli bewirken eine Plättchenaktivierung und die Bildung eines Propfes an der Membranöffnung. Die Zeit bis zum Stillstand des Blutflusses wird als Verschlusszeit in Sekunden gemessen.

Die Methode ist geeignet zur Messung der Plättchenfunktion, zum Screening hämostasiologischer Erkrankungen wie dem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, darüber hinaus zur Überwachung einer plättchenhemmenden Therapie und einer Desmopressin-Behandlung [16]. Auch hier handelt es sich um einen POC-Test, der schnell, einfach und kostengünstig durchzuführen ist. Der Test bietet eine gute Sensitivität für verschiedene Störungen der Hämostase. Als globales Verfahren zur Messung der primären Hämostase ist es jedoch nicht spezifisch oder prädiktiv für bestimmte Störungen; hierin liegt die bedeutendste Einschränkung dieser Methode. Des weiteren zeigte sich keine signifikante Korrelation mit etablierten Tests wie VASP oder VerifyNow [9, 17].

Innovance PFA P2Y

Dieser Test basiert auf dem Prinzip des PFA-100. Seit kurzem ist der Innovance PFA P2Y-Test für die Messung des Clopidogrel-Effektes erhältlich. Er erkennt die Blockade des P2Y₁₂-Rezeptors auf Thrombozyten, indem die ADP-induzierte Plättchenadhäsion- und aggregation gemessen wird. Bislang sind nur sehr wenige Studienergebnisse vorhanden, so dass noch keine Aussage über die klinische Relevanz getroffen werden kann.

TEG (Thromboelastographie) Platelet Mapping System

Hierbei wird Vollblut in eine zylindrische Küvette eingebracht, in der ein Stempel Drehbewegungen durchführt. Sobald der Gerinnungsprozess aktiviert wird, bilden sich Fibrinstränge zwischen Zylinder und Stempel und die Bewegung des Stempels wird eingeschränkt. Die Änderung der Viskoelastizität des Blutes wird somit auf den Stempel übertragen und als Funktion der Zeit aufgezeichnet. Als globaler Hämostasetest erlaubt er neben der Beurteilung der Thrombozytenfunktion eine Differenzierung zwischen Faktorenmangel, Hyperfibrinolyse, medikamenteninduzierten Gerinnungsproblemen (z.B. Heparin) und Polymerisationsstörungen [14]. Die Methode kommt vor allem in der perioperativen Gerinnungsdiagnostik zum Einsatz.

Auch hierbei handelt es sich um eine POC-Methode mit den damit verbundenen Vorteilen. Allerdings muss bei dieser Methode pipettiert werden, was entsprechend Personal und Ausrüstung voraussetzt. In einer kleinen prospektiven Studie zeigte sich zum einen eine Korrelation mit der LTA. Zum anderen korrelierte eine hohe ADP-induzierte RPA, die vor einer PCI ermittelt wurde, mit ischämischen Ereignissen innerhalb eines 1-jährigen Follow-Ups [18].

Checkliste

Methode	klinische Relevanz	einfache Durchführbarkeit	patientennahe Durchführbarkeit	überprüfbare Medikamente		
				ASS	Thienopyridine	GP IIb/IIIa-Antagonisten
LTA	✓			✓	✓	✓
VerifyNow	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Multiplate	✓	✓	✓	✓	✓	✓
VASP-Phosphorylierung	✓				✓	
P-Selectin und GP IIb/IIIa auf der Plättchenoberfläche, Leukozyten-Thrombozyten-Aggregate				✓	✓	✓
Impact Cone and Plate(let) Analyzer		✓	✓	✓	✓	n.e.
Plateletworks		✓	✓	✓	✓	✓
PFA-100		✓	✓	✓		
Innovance PFA P2Y	keine Daten vorhanden	✓	✓		✓	
TEG	✓	✓	✓	✓	✓	✓

ASS Azetylsalicylsäure, Gp Glykoprotein, LTA Lichttransmissionsaggregometrie, VASP Vasodilator-stimuliertes Phosphoprotein, PFA Platelet function analyzer, TEG Thrombelastographie, n.e. nicht empfohlen.

Diskussion:

Obwohl bereits vielfach gezeigt wurde, dass ein schlechtes Ansprechen auf eine plättchenhemmende Therapie mit nachteiligen klinischen Ereignissen vergesellschaftet ist, haben Plättchenfunktionstests noch nicht weitreichend in die klinische Praxis Einzug gehalten. Gründe hierfür liegen darin, dass man sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch auf keinen Konsens einigen konnte bzgl. der Cut-off-Werte der einzelnen Methoden. Unterschiedliche Tests korrelieren nur schwach miteinander. Weiterhin werden keine spezifischen Substanzeffekte auf Rezeptorebene nachgewiesen, so dass eine Reihe von anderen Faktoren, wie z.B. fehlende Compliance, eine mangelnde Wirksamkeit vortäuschen kann.

Es gibt bisher nur wenige prospektive Studien mit definierten klinischen Endpunkten und Vergleichen zwischen unterschiedlichen Testverfahren. Die bisherigen Studien waren allesamt monozentrisch, zumeist retrospektiv, untersuchten kleine Patientenkollektive und sind deshalb nur bedingt aussagekräftig. In der Anfang diesen Jahres veröffentlichten POPULAR-Studie wurde ein Kollektiv von 1069 Patienten nach elektivem Koronarstenting prospektiv über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht [9]. Zum Zeitpunkt der Probenentnahme bestand bei allen Patienten eine optimale Clopidogrel-Behandlung (Erhaltungsdosis von 75 mg/d über mindestens fünf Tage vor PCI oder Aufsättigungsdosis von 300 mg mindestens 24 Stunden vor PCI oder 600 mg mindestens 4 Stunden vor PCI). Es zeigte sich eine Korrelation von LTA, VerifyNow und Plateletworks mit dem primären Endpunkt, der sich aus Tod jeglicher Ursache, akutem Myokardinfarkt, Stentthrombose und ischämischem Insult zusammensetzte. Die Scherstress-basierten Tests Impact R und PFA (weder mit der Kollagen/ADP-Kartusche, noch mit der neuen P2Y-Kartusche) zeigten keine Korrelation mit dem primären Endpunkt. Die Aussagekraft dieser Studie wird limitiert durch die Selektion der Testmethoden; sie gibt keinen umfassenden Vergleich aller verfügbaren Tests. Weiterhin wurde zwar eine gleichzeitige Durchführung aller Tests angestrebt, Unterschiede in der zeitlichen Verarbeitung der Blutproben und damit eine artifiziellen Thrombozytenaktivierung können aber nicht

ausgeschlossen werden. Des Weiteren zeigte sich für einige Tests ein Unterschied in der Ereignisrate zwischen Patienten mit normaler und hoher RPA nach 6 Monaten, was eventuell auf eine Modifikation der antithrombozytären Therapie als auf die ursprünglich gemessene Thrombozytenfunktion zurück zu führen ist.

Derzeit existieren noch keine leitliniengerechten Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit hoher residueller Plättchenaktivität. Es werden derzeit mehrere multizentrische, prospektive, randomisierte Studien durchgeführt zur Klärung, ob eine individuell angepasste plättchenhemmende Therapie auf der Grundlage verschiedener Plättchenfunktionstests die klinische Prognose verbessern kann (TRIGGER-PCI, GRAVITAS, ARCTIC, DANTE). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine Empfehlung, den Responder-Status auf ASS oder Clopidogrel zur Therapieänderung heranzuziehen. Dies hat folgende Gründe: 1. Eine einheitliche Definition des Responder-Status auf Grundlage von standardisierten Labortests steht gegenwärtig noch aus. 2. Die korrekte Behandlung von Patienten mit hoher RPA unter antithrombozytärer Therapie ist bisher nicht bekannt, da der Effekt einer Therapieänderung aufgrund eines solchen Befundes unzureichend untersucht ist. Die Leitlinien der ACC/AHA/SCAI empfehlen, dass Patienten, bei denen eine Stentthrombose zu letalen Folgen führen kann, die Clopidogrel-Dosis auf 150 mg/Tag zu erhöhen, sofern eine Thrombozytenhemmung von 50% oder weniger gezeigt werden kann [19]. Dies entspricht der Empfehlungsklasse IIb bzw. dem Evidenzgrad C, d.h. sie spiegelt lediglich die Expertenmeinung wider. Daher sind weitere Studien nötig, um nachzuweisen, welcher Plättchenfunktionstest einfach, schnell und günstig das Risiko für atherothrombotische Ereignisse vorhersagen kann.

Kontra	Pro
Keine einheitlichen, zentrumsübergreifenden Grenzwerte zur Definition des Ansprechens → derzeit fehlender Konsensus zur therapeutischen Konsequenz	Monitoring der antithrombozytären Therapie innerhalb eines Zentrums mit eigenen Referenzwerten möglich
Mangelnde Übertragbarkeit der Ergebnisse für die meisten Testverfahren, intra- und intertest Variabilität	Monitoring der Effektivität der Thrombozytenhemmung nach Umstellung der Therapie bei Risikopatienten für thrombotische Ereignisse (z.B. Patienten mit stattgehabter Stentthrombose)
Anschaffungskosten für Instrumente und Kosten für Verbrauchsmaterialien/Personal	Evaluation des Thromboserisikos
- Kann nicht die prinzipielle Wirksamkeit einer antithrombozytären Substanz auf Rezeptorebene nachweisen, andere Faktoren können das Ergebnis verfälschen (z.B. Compliance, mangelnde Absorption der Substanz bei Intensivpatienten, verzögerte Absorption bei Diabetikern)	Evaluation des Blutungsrisikos vor operativen Eingriffen unter antithrombozytärer Therapie und nach Absetzen
-In der Regel nur Monitoring eines thrombozytären Aktivierungsweges möglich; spiegelt nicht alle physiologischen thrombozytären Aktivierungswege wider	Sicherstellung einer effektiven Thrombozytenhemmung vor komplexen koronaren Interventionen (z.B. Hauptstamminterventionen)

Vor- und Nachteile der Thrombozytenfunktionsmessung als klinisch-diagnostisches Verfahren zum Monitoring der antithrombozytären Therapie

Literatur:

1. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411 – 2420
2. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527 – 533
3. Geisler T, Kapp M, Göhring-Frischholz K et al. Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart* 2008; 94: 743 – 747
4. Geisler T, Zürn C, Simonenko R et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur Heart J* 2010; 31: 59 – 66
5. Braunwald E, Angiolillo D, Bates E et al. Assessing the current role of platelet function testing. *Clin Cardiol* 2008; 31: I10 - I16
6. Geisler T, Langer H, Wydymus M et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27: 2420 – 2425.
7. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 29: 3171 – 3175
8. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1742 – 1750
9. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010; 303: 754 – 762
10. Sibbing D, Braun S, Morath T et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 849 – 856
11. Sibbing D, Braun S, Jawansky S et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost* 2008; 99: 121 – 126.
12. Frere C, Cuisset T, Quilici J et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2007; 98: 838 – 843
13. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1630 – 1636.
14. Shah U, Ma AD: Tests of platelet function. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 432 – 437
15. van Werkum JW, Bouman HJ, Breet NJ et al. The Cone-and-Plate(let) analyzer is not suitable to monitor clopidogrel therapy: a comparison with the flowcytometric VASP assay and optical aggregometry. *Thromb Res* 2010; 126: 44 – 49
16. Falavero EJ: Clinical utility of the PFA-100. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 709 – 733

17. Paniccia R, Antonucci E, Gori AM et al. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1839 – 1847
18. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 657 – 666
19. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: e166 – e286