

Evidenzreport Thrombozyten-Funktionstests

Fragestellung:

Nützt der Einsatz von Thrombozyten-Funktionstests, um die Clopidogrel-Dosis entsprechend anzupassen, hinsichtlich der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen?

Systematische Literaturrecherche:

Recherche nach Studien in MEDLINE am 18.8.2013, am 11.11.2013 und am 6.2.2015 sowie in Cochrane am 18.8.2013, Aktualisierungs-Recherche am 16.1.2018 mit Recherche-Zeitraum 6.2.2015-16.1.2019, in Cochrane am 2.11.2018 ohne Begrenzung des Recherche-Zeitraums.

Suchworte Platelet function tests [Mesh] AND (myocardial infarction [Mesh] OR acute coronary syndrome [Mesh]) (Limits: RCTs, Metaanalysen und Syst. Reviews, Untersuchungen an Menschen), in der Cochrane-Suche nur Platelet function tests.

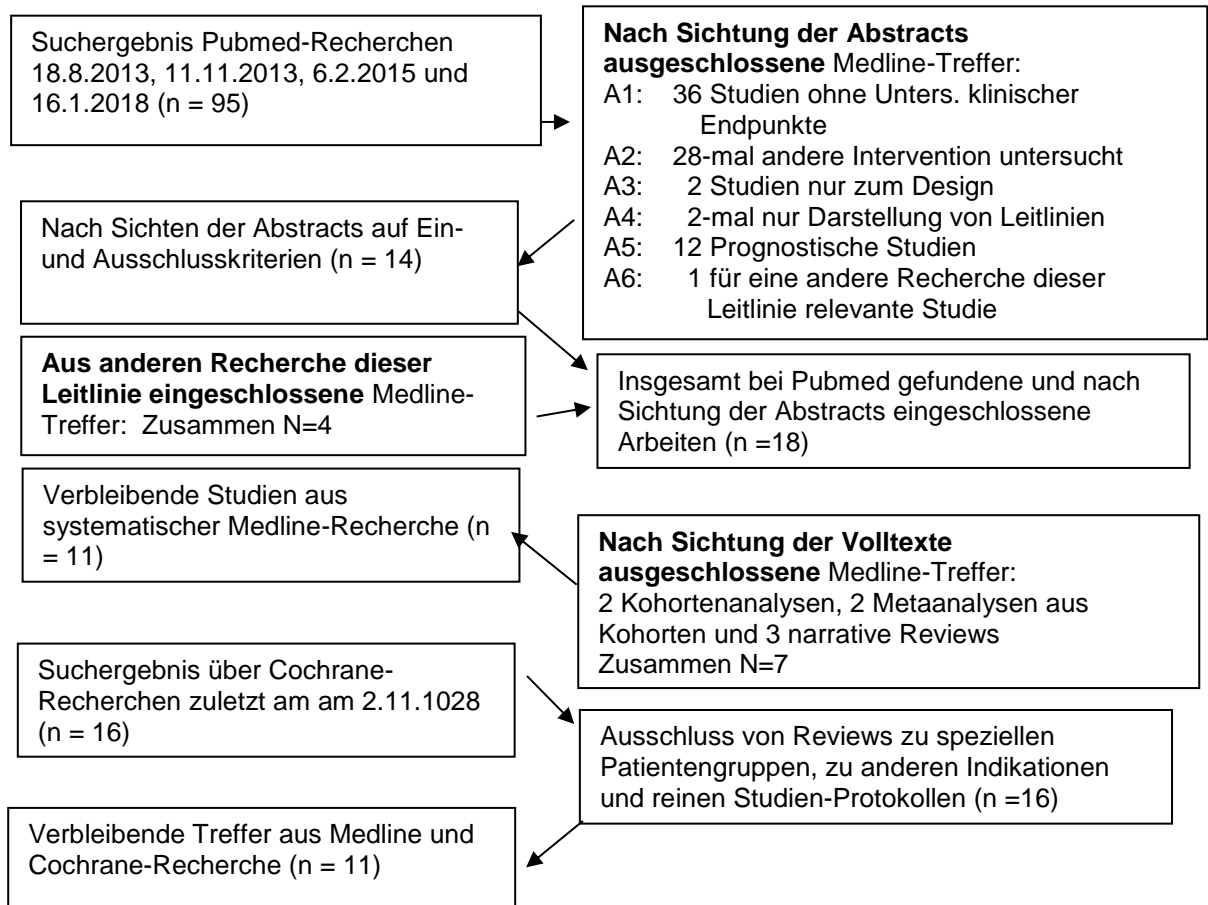
Die gefundenen Treffer wurden nach Ein-und Ausschlusskriterien (Tabelle 1) untersucht. Zunächst wurde ein Titel und Abstract-Screening durchgeführt, dann wurden die Volltexte und von beiden Leitlinien-Autoren unabhängig voneinander bewertet. Insgesamt wurden in Medline 95 und in Cochrane 16 Artikel durch die systematische Recherche identifiziert.

Einen Überblick über die Literaturrecherche gibt die Abbildung.

Tabelle 1: Ein-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien (E)	
	Population: Personen mit akutem koronarem Syndrom oder hohem kardiovask. Risiko
	Intervention: Anpassung der Clopidogrel-Dosis je nach Ergebnis von Plättchenfunktionstests
	Control: Clopidogrel in Standard-Dosis
	Outcome: kardiovaskuläre Ereignisse, Tod, größere Blutungen
Ausschlusskriterien (A): keine Untersuchung klinischer Endpunkte (A1), Andere Interventionen untersucht (A2), Studien ausschließlich zum Design (A3), Darstellung nur von Leitlinien (A4), Prognostische Studien (A5), Studien zu anderen Recherchen dieser Leitlinie (A6)	

Abbildung: Flowchart Literaturrecherche



Zusammenfassung Rechercheergebnisse:

Die Recherche in Pubmed, per Handsuche und in der Cochrane-Datenbank schloss 11 Arbeiten zum Nutzen von Thrombozyten-Funktionstests mit entsprechend angepasster Dosis des Thrombozytenaggregationshemmers hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte ein. Es wurden in den Studien etwas unterschiedliche Gegenstände untersucht: 3 RCTs mit insgesamt 3.660 Patienten untersuchten die Strategie, bei Patienten mit erhöhter Plättchenreagibilität durch eine Erhöhung der Clopidogrel-Dosis die Wirksamkeit hinsichtlich ischämischer Ereignisse zu verbessern..

In einer Arbeit [8] wurde ein entsprechendes Vorgehen mit Prasugrel untersucht.

3 RCTs mit insgesamt 19.659 Patienten untersuchten die Auswirkung einer Verdoppelung entweder nur der loading- oder der dauerhaften Dosierung von Clopidogrel.

2 Arbeiten schließlich verglichen unterschiedliche ASS-Dosierungen - die Anpassung der ASS-Dosis hatte keinen Nutzen.

Grundlage der Empfehlung zur Anpassung der Clopidogrel-Dosis waren 4 RCTs mit insgesamt 22.109 Patienten. Die Studienlaufzeit betrug zwischen 6 und 12 Monaten. Eine – teilweise durch unterschiedliche Gen-Polymorphismen bei den Zytochrom-p-Eigenschaften bedingte - erhöhte Plättchen-Reagibilität ist zwar mit einer erhöhten Rate an Myokardinfarkten und In-stent-Thrombosen assoziiert. Der Effekt einer an die Thrombozytenfunktion angepassten Clopidogrel-Dosis hatte aber hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse keinerlei Nutzen.

Eine einfache Erhöhung der Clopidogrel-Dosis war vor allem in der größten dies untersuchenden Studie (4) zwar mit einer erniedrigten Rate an Stent-Thrombosen, aber auch mit einer höheren Rate an schweren Blutungen assoziiert (2,5% vs. 2,0%), und der primäre Sammelpunkt wurde nicht beeinflusst, so dass kein Netto-Nutzen gefunden werden konnte. Die mit 192 Probanden kleinste Studie (3) fand einen Nutzen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei 5,4% der Teilnehmer – allerdings ohne über Blutungen zu berichten.

Eine Metaanalyse [7] von 17 Studien mit 4.822 Patienten fand nach PCI eine deutliche Senkung kardialer Ereignisse unter Clopidogrel-Hochdosis für eine Dauer von etwa 4 Wochen im Vergleich zu einer Standarddosierung. Blutungen waren nicht vermehrt. Dabei war aber kein Einfluss der Plättchen-Reagibilität gegenüber Clopidogrel auf die Ereignisrate feststellbar.

Zusammenfassung:

Der Nutzen eines Einsatzes von Thrombozytenfunktionstests, um die ASS-Dosis für die Patienten individuell anzupassen, ist nicht erwiesen. Der Nutzen einer Anpassung der Clopidogrel-Dosis an die Plättchenreaktivität ist nach derzeitiger Datenlage nicht bewiesen. Eine höhere Initial- und Tagesdosis Clopidogrel für 1 bis 4 Wochen nach elektiver oder PCI bei AKS scheint kardiale Ereignisse unabhängig von einer Bestimmung der Plättchenreaktivität unter Clopidogrel zu vermindern. Die höhere Dosis von Clopidogrel ist hierfür jedoch nicht zugelassen.

Anhang: Evidenztabelle

Tabelle 2: RCTs, Metaanalysen und/oder systematische Reviews zum Thema Thrombozyten-Funktionstests

(Die Ziffer oben in der linken Spalte verweist auf die Reihenfolge der Treffer in der Pubmed-Recherche (hierher link zur Datei Pubmed-Recherche Trombozytentests))

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
27. Kojuri (1) 2010 Iran	Prospektive Kohorte und RCT; 106 Patienten nach PTCA erhielten unterschiedliche ASS-Dosen zwischen 80 und 500 mg täglich für 6 Monate.	Plättchen-Reagibilität. Kardiovaskuläre Outcomes wurden nach 6 Monaten registriert.	In beiden Gruppen waren 30% der Probanden resistent gegenüber ASS. Weder wurde ein Einfluss der ASS-Dosis auf die ASS-Resistenz noch auf den klinischen Outcome gefunden.
24. Price (2) 2011	RCT (GRAVITAS-Studie); 2.214 Patienten nach PTCA mit Clopidogrel-Resistenz erhielten eine loading dose von 600 mg gefolgt von 150 mg Clopidogrel täglich vs. keine loading dose und von Beginn an 75 mg täglich. In dieser Studie wurde die Clopidogrel-Dosis nicht an die Plättchen-Reagibilität angepasst, sondern in festen Dosierungen verabreicht.	Kardiovaskulärer Tod, Infarkt oder In-Stent-Thrombose nach 6 Monaten sowie als Sicherheits-Endpunkt Blutungen	Identisch viele Patienten (jeweils 2,3%) erlitten nach 6 Monaten den Sammelendpunkt unter erhöhter (25 von 1109 Patienten) wie unter Standard-Dosierung Clopidogrel (25 von 1105 Patienten). Schwere oder mäßig starke Blutungen ereigneten sich unter der Standard-Dosierung nicht signifikant seltener (1,4 vs. 2,3%, HR 0,50%, 95% CI 0,31-1,11; p=0,10)
16. Hazarbasanov (3) 2012 Ungarn	RCT; 192 mit PTCA erhielten eine an die Plättchen-Aktivität adjustierte (600 mg loading dose und weiter 150 mg/d Clopidogrel) oder eine Standard-Dosis Clopidogrel	Kardialer Tod, Infarkt, Insult oder In-Stent-Thrombose nach 6 Monaten	Der Sammelendpunkt kam nur in der Gruppe mit höherer Clopidogrel-Dosis vor (5,4% vs. 0%, p=0,03). Über Blutungen wurde nicht berichtet
Mehta (4) 2012	RCT CURRENT OASIS 7; 17.263 Patienten mit akutem koronarem Syndrom und früher PTCA erhielten eine doppelte (einmalig 600, weiter 150 mg täglich) oder eine Standard-Dosis (einmalig 300, weiter 75 mg täglich) Clopidogrel - sowie eine höhere (300-325 mg/d) und eine niedrige (75-100 mg) ASS. In dieser Studie wurden die Dosierungen von ASS und Clopidogrel-Dosis nicht an die Plättchen-Reagibilität angepasst, sondern in festen Dosierungen verabreicht.	Kardiovaskulärer Tod, Infarkt oder Insult nach 30 Tagen	Unter der doppelten Clopidogrel-Dosis ereignete sich der Sammel-Endpunkt seltener (3,9 vs. 4,5%; HR 0,86; CI 0,74-0,99, p=0,039). Unter den beiden ASS-Dosen fand sich kein Unterschied, auch nicht bei den Blutungen. Größere Blutungen kamen unter der höheren Clopidogrel-Dosis häufiger vor (1,6 vs. 1,1%; HR 1,41; 95% CI 1,09-1,83; p=0,009).

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
Mehta ⁽⁵⁾ 2012	Im 2-fach faktoriellen Design erhielten 25.086 Patienten Clopidogrel und ASS je in einer höheren und der Standard-Dosierung Diese Arbeit ist eine Doublette zu (4).	Kardiovaskulärer Tod, Infarkt oder Insult nach 30 Tagen; sekundärer Outcome In-stent-Thrombosen	Der Endpunkt ereignete sich bei 4,2% vs. 4,4% der Patienten mit höherer vs. Standard-Clopidogrel-Dosierung (HR 0,94; 95% CI 0,83-1,06; p=0,30). Größere Blutungen ereigneten sich bei 2,5% vs. 2,0% (HR 1,24; 95% CI 1,05-1,46; p=0,01). Unter der doppelten Clopidogrel-Dosis kam es zu signifikant weniger In-Stent-Thrombosen (1.6% vs. 2.3%; HR 0,68; 95% CI 0,55-0,85; p=0,001). Der Outcome bei den beiden ASS-Dosen unterschied sich nicht.
Collet ⁽⁶⁾ 2012	RCT (ARTIC-Studie); 2.440 Patienten erhielten zum Stent eine nach Plättchenaktivität adjustierte oder eine Standard-Dosis Clopidogrel	Tod, Infarkt, In-stent-Thrombose, Insult oder dringende Revaskularisation innerhalb eines Jahres.	Der Endpunkt ereignete sich bei 34,6% vs. 31,1% (HR 1,13; 95% CI 0,98-1,29; p=0,10). Zu In-stent-Thrombosen kam es bei 4,9% vs. 4,6%; HR 1,06; 95% CI 0,84-1,52; p=0,99). Die Rate größerer Blutungen divergierte nicht signifikant.
Ma ⁽⁷⁾ 2014	Metaanalyse zu 17 Studien mit 4.822 Patienten, die eine PTCA erhielten. Untersucht wurde eine Clopidogrel-Hochdosis im Vergleich zu einer Standarddosierung ohne Berücksichtigung der Plättchen-Reagibilität vor der Randomisierung.	Größere kardiale Ereignisse und Blutungen	Die höhere Clopidogrel-Dosis war mit selteneren kardialen Ereignissen assoziiert (OR 0,52; CI 0,39-0,71, p<0,001). Hinsichtlich aller Blutungen wurde kein Unterschied gefunden. Ein Einfluss der Plättchen-Reaktivität gegenüber Clopidogrel auf die Ergebnisse war nicht feststellbar.
7 Cayla ⁽⁸⁾ 2016	RCT mit 877 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, die nach akutem Koronarsyndrom eine Standard-Dosis von 5 mg oder eine an Plättchentests adaptierte Prasugrel-Dosis erhielten.	Sammelendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Infarkt, Insult, Stent-Thrombose, Revaskularisation und größeren Blutungen	Es gab beim primären Sammelendpunkt keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (28 vs. 28%, HR 1,003, CI 0,78-1,29, p=0,98). Auch hinsichtlich größerer Blutungen gab es keinen signifikanten Unterschied.

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
2 Zhou ⁽⁹⁾ 2017	Metaanalyse zu 13 RCTs mit 7.290 Patienten, in denen Clopidogrel in Standard- mit an Funktionstests angepasster ggfs. höherer Dosierung verglichen wurde	Kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulärer Tod, Stent-Thrombose und Revaskularisation	Es kam unter an Funktionstests angepasster Clopidogrel-Dosis zu signifikant weniger kardiovaskulären Ereignissen (RR 0,55, CI 0,36-0,84, p=0,005), kardiovask. Sterbefällen (RR 0,60, CI 0,38-0,96, p=0,03), Stent-Thrombosen (RR 0,58, CI 0,36-0,93, p=0,02) und Revaskularisationen (RR 0,33, CI 0,14-0,76, p=0,009). Diese Metaanalyse lässt relevante methodische Fragen offen, und die Ergebnisse sind nicht nachvollziehbar. Die 3 größten erfassten RCTs (76% der Patienten) fielen negativ aus (RR 1,00-1,11), wurden aber deutlich zu gering gewichtet. Bei naiver Berechnung der Ereignisraten kommt man nur auf 13,96 vs. 14,67%.
Aus anderer Recherche Collet ⁽¹⁰⁾ 2015	RCT mit 1.394 Patienten, die nach PCI eine genetische Testung hinsichtlich CYP2C19 erhielten	Sammelendpunkt aus Tod, Infarkt, Stent-Thrombose, Insult, dringende Revaskularisation	Nach einem Jahr unterschied sich der primäre Sammelendpunkt nicht zwischen langsamen und schnellen Metabolisierern (HR 0,988, CI 0,812-1,202, p=0,90) – also war der klinische Outcome nicht verbessert, obwohl genetische Testungen das Ansprechen der Funktion auf Thrombozyten-Aggregationshemmer voraussagen konnten.
Aus anderer Recherche Zhang ⁽¹¹⁾ 2016	RCT mit 181 Patienten mit ACS, die mäßige oder schlechte Metabolisierer waren und eine verdoppelte Loading dose Clopidogrel (600 mg, weiter 75 mg) oder Ticagrelor (erst 2x180 und dann weiter 2x90 mg/d) erhielten.	Sammelendpunkt aus Tod, Infarkt, Stent-Thrombose und Insult	Nach 6 Monaten war der primäre Sammelendpunkt deutlich seltener unter Ticagrelor als unter hoch dosiertem Clopidogrel (4,4 vs. 20,0%, p<0,001). Die Häufigkeit schwerer Blutungen divergierte nicht signifikant. Diese Studie trägt keine Erkenntnis zur Frage bei, ob eine Veränderung der Clopidogrel-Dosis in Abhängigkeit von der Plättchen-Reaktivität einen Benefit hat. Dass Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel beim ACS überlegen ist, ist ohnehin bekannt.
Aus anderer Recherche Lim ⁽¹²⁾ 2015	Syst. Review zu 93 Studien, die die Prädiktion unterschiedlicher Plättchen-Reaktivität nach Insult/TIA untersuchten		Es wurden keine Studien eingeschlossen, die eine auf eine veränderte Plättchen-Reaktivität folgende Intervention und deren klinische Folgen untersuchte.

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
Tang ⁽¹³⁾ 2018	RCT mit 1.078 Patienten mit im Thrombelastogramm gemessener geringer Reaktion auf Clopidogrel erhielten Standard-DAPT, DAPT mit doppelter Clopidogrel-Dosis oder noch Cilostazol hinzu.	Sammelendpunkt aus Tod, Infarkt, Revaskularisation und Insult nach 18 Monaten, Sicherheitsendpunkt waren größere Blutungen	Eine doppelte Dosis Clopidogrel konnte den Sammelendpunkt nicht signifikant senken (10,6 vs. 14,4%, HR 0,72, CI 0,474-1,094). Die Hinzufügung von Cilostazol dagegen senkte die Häufigkeit des Sammelendpunktes (8,5 vs. 14,4%, HR 0,55, CI 0,349-0,866). Größere Blutungen gab es vergleichbar häufig (Standard-DAPT 1,93%, hoch dos. Clopidogrel 3,34%, Zusammen mit Cilostazol 2,53% - doppelte Clopi-Dosis vs. Standard-DAPT p=0,33, Cilostazol vs. Standard p=0,24). Es wirkt äußerst suspekt, dass die der Studie zugrunde liegenden Daten wegen einer entsprechenden Verpflichtungserklärung gegenüber dem Studien-Sponsor der Öffentlichkeit nicht zur Verfügung gestellt werden. Es handelt sich nur um eine single-center-Studie aus dem ostasiatischen Raum, Cilostazol ist in Deutschland nur periphere AVK zugelassen.

Cochrane-Suche Thrombozytentests

Cochrane-Suche 2.11.2018

Mit den Suchbegriffen „platelet function tests“ AND „myocardial infarction“ OR „acute coronary syndrome“

Von den gefundenen 16 Cochrane-Reviews konnte kein einziges in den Evidenzreport eingeschlossen werden – alle beschäftigten sich mit anderen Interventionen als der hier behandelten.

Nr.	Arbeit	Ein-schluss	Begründung
1	<u>Statins for acute coronary syndrome</u> Noah Vale, Alain J Nordmann, Gregory G Schwartz, James de Lemos, Furio Colivicchi, Frank den Hartog, Petr Ostadal, Stella M Macin, Anho H Liem, Edward J Mills, Neera Bhatnagar, Heiner C Bucher, Matthias Briel Intervention Review 1 September 2014	Nein	Andere Intervention
2	<u>Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome</u> Michael H Bennett, Jan P Lehm, Nigel Jepson Intervention Review 23 July 2015	Nein	Andere Intervention
3	<u>Factor Xa inhibitors for acute coronary syndromes</u> Viviana Brito, Agustín Ciapponi, Joey Kwong Intervention Review 19 January 2011	Nein	Andere Intervention
4	<u>Heparin versus placebo for non-ST elevation acute coronary syndromes</u> Carlos A Andrade-Castellanos, Luis E Colunga-Lozano, Netzahualpilli Delgado-Figueroa, Kirk Magee Intervention Review 27 June 2014	Nein	Andere Intervention
5	<u>Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes</u> Juliet Hockenfull, Janette Greenhalgh, Rumona C Dickson, Mark Ricciardi, Amisha Patel Intervention Review 20 October 2015	Nein	Andere Intervention
6	<u>Drug-eluting stents versus bare-metal stents for acute coronary syndrome</u> Joshua Feinberg, Emil Eik Nielsen, Janette Greenhalgh, Juliet Hounsborne, Naqash J Sethi, Sanam Safi, Christian Gluud, Janus C Jakobsen Intervention Review 23 August 2017	Nein	Andere Intervention
7	<u>Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes</u> Kirk Magee, William W Sevcik, David Moher, Brian H Rowe Intervention Review 20 January 2003	Nein	Andere Intervention
8	<u>Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stents versus coronary artery bypass grafting for people with stable angina or acute coronary syndromes</u> Ameet Bakhai, Ruaraidh A Hill, Yenel Dundar, Rumona C Dickson, Tom Walley Intervention Review 24 January 2005	Nein	Andere Intervention
9	<u>Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment</u>	Nein	Andere Intervention

	<u>elevation acute coronary syndromes</u> Xavier Bosch, Jaume Marrugat, Juan Sanchis Intervention Review 8 November 2013		
10	<u>Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption</u> Kate Frazer, Joanne E Callinan, Jack McHugh, Susan van Baarsel, Anna Clarke, Kirsten Doherty, Cecily Kelleher Review 4 February 2016	Nein	Andere Intervention
11	<u>Prophylactic lidocaine for myocardial infarction</u> Arturo J Martí-Carvajal, Daniel Simancas-Racines, Vidhu Anand, Shrikant Bangdiwala Intervention Review 21 August 2015	Nein	Andere Intervention
12	<u>Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome</u> Julia Schumann, Eva C Henrich, Hellen Strobl, Roland Prondzinsky, Sophie Weiche, Holger Thiele, Karl Werdan, Stefan Frantz, Susanne Unverzagt Intervention Review 29 January 2018	Nein	Andere Intervention
13	<u>Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke</u> Alfonso Ciccone, Cristina Motto, Iosief Abraha, Francesco Cozzolino, Ignazio Santilli Intervention Review 8 March 2014	Nein	Andere Intervention
14	<u>Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion</u> Jeffrey L Carson, Simon J Stanworth, Nareg Roubinian, Dean A Fergusson, Darrell Triulzi, Carolyn Doree, Paul C Hebert Intervention Review 12 October 2016	Nein	Andere Intervention
15	<u>Nitrates for acute heart failure syndromes</u> Abel Wakai, Aileen McCabe, Rachel Kidney, Steven C Brooks, Rawle A Seupaul, Deborah B Diercks, Nigel Salter, Gregory J Fermann, Caroline Pospisil Intervention Review 6 August 2013	Nein	Andere Intervention
16	<u>Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery</u> Sharon R Lewis, Michael W Pritchard, Oliver J Schofield-Robinson, Phil Alderson, Andrew F Smith Intervention Review 18 July 2018	Nein	Andere Intervention

Pubmed-Suche Thrombozytentests

Es wurden insgesamt 4 Pubmed-Suchen durchgeführt: am 18.8.2013, am 11.11.2013, am 6.2.2015 und eine Aktualisierungs-Recherche am 16.1.2018

Bei den 4 Suchen wurden insgesamt 90 Treffer gefunden:

Ein- und Ausschluss der gefundenen 20 Studien:

Ausschluss:

Andere Interventionen wurden untersucht	28
Studien ausschließlich zum Design	2
Kein relevanter Endpunkt untersucht	36
Rein prognostische Studien	12
Nur Darstellung von Leitlinien	2
Eingeschlossene Studien (in der Tabelle gelb, 1 Studie, die für andere Fragestellungen relevant ist, ist rot markiert)	9
	<hr/>
	90

Nachrecherche am 16.1.2018

Ein- und Ausschluss der gefundenen 20 Studien:

Ausschluss:

Andere Interventionen wurden untersucht	3
Studien ausschließlich zum Design	1
Kein relevanter Endpunkt untersucht	8
Rein prognostische Studien	5
Eingeschlossene Studien (in der Tabelle gelb, 1 Studie, die für andere Fragestellungen relevant ist, ist rot markiert)	2
	<hr/>
	20

History

[Download history](#)[Clear history](#)

Recent queries

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#13	Add	Search (platelet function tests) AND ((myocardial infarction) OR acute coronary syndrome) Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Publication date from 2016/02/06 to 2018/01/16; Humans; English; German	20	05:31:54
#12	Add	Search (platelet function tests) AND ((myocardial infarction) OR acute coronary syndrome) Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Humans; English; German	172	05:31:20
#11	Add	Search (platelet function tests) AND ((myocardial infarction) OR acute coronary syndrome) Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial; Humans; English; German	172	05:31:13
#10	Add	Search (platelet function tests) AND ((myocardial infarction) OR acute coronary syndrome) Filters: Systematic Reviews; Humans; English; German	23	05:31:07
#9	Add	Search (platelet function tests) AND ((myocardial	1084	05:30:47

Recent queries

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
		infarction) OR acute coronary syndrome) Filters: Humans; English; German		
#8	Add	Search (platelet function tests) AND ((myocardial infarction) OR acute coronary syndrome) Filters: Humans; English	1062	05:30:41
#7	Add	Search (platelet function tests) AND ((myocardial infarction) OR acute coronary syndrome) Filters: Humans	1149	05:30:20
#6	Add	Search (platelet function tests) AND ((myocardial infarction) OR acute coronary syndrome)	1237	05:30:13
#5	Add	Search (myocardial infarction) OR acute coronary syndrome	242408	05:29:54
#4	Add	Search platelet function tests	29320	05:29:42
#3	Add	Search acute coronary syndrome	26814	05:29:24
#2	Add	Search myocardial infarction	227255	05:29:13

Nr.	Arbeit	Ein-schluss	Begründung
1c)	Can J Cardiol. Liu Antiplatelet Effect of Different Loading Doses of Ticagrelor in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The APELOT Trial. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.09.002	Nein	A1
2c)	BMC Cardiovasc Disord. Zhou Individualized dual antiplatelet therapy based on platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. DOI: 10.1186/s12872-017-0582-6	Ja	
3c)	J Am Heart Assoc. Lindholm Growth Differentiation Factor 15 at 1 Month After an Acute Coronary Syndrome Is Associated With Increased Risk of Major Bleeding. DOI: 10.1161/JAHA.117.005580	Nein	A5
4c)	Kardiol Pol. Li The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. DOI: 10.5603/KP.a2017.0068	Nein	A5
5c)	Am J Cardiol. Lee Optimal Same-Day Platelet Inhibition in Patients Receiving Drug-Eluting Stents With or Without Previous Maintenance Thienopyridine Therapy: from the Evaluation of Platelet Inhibition in Patients Having A VerifyNow Assay (EPIPHANY) Trial. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.11.057	Nein	A1
6c)	J Cardiovasc Magn Reson. Reinstadler Antecedent hypertension and myocardial injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction. DOI: 10.1186/s12968-016-0299-1	Nein	A4

7c)	Lancet . Cayla Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31323-X	Ja	
8c)	Thromb Res . Oikonomou The effect of in-hospital acquired thrombocytopenia on the outcome of patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.09.026	Nein	A4
9c)	Platelets . Koh Pharmacodynamic effects of a new fixed-dose clopidogrel-aspirin combination compared with separate administration of clopidogrel and aspirin in patients treated with coronary stents: The ACCEL-COMBO trial. DOI: 10.1080/09537104.2016.1206197	Nein	A1
10c)	Clin Cardiol . Jackson Dual Antiplatelet Therapy and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes Managed Medically Without Revascularization: Insights From the TRILOGY ACS Trial. DOI: 10.1002/clc.22562	Nein	A6
11c)	Am J Hum Genet . Eicher Platelet-Related Variants Identified by Exomechip Meta-analysis in 157,293 Individuals. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.005	Nein	A1
12c)	Cardiovasc Ther . Xu Safety and efficacy of policosanol in patients with high on-treatment platelet reactivity after drug-eluting stent implantation: two-year follow-up results. DOI: 10.1111/1755-5922.12204	Nein	A1
13c)	Cardiovasc Ther . Holmes A randomized trial assessing the impact of three different glycoprotein IIb/IIIa antagonists on glycoprotein IIb/IIIa platelet receptor inhibition and clinical endpoints in patients with acute coronary syndromes. DOI: 10.1111/1755-5922.12203	Nein	A2
14c)	Medicine (Baltimore) . Liu Design and Rationale of the APELOT Trial: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase IV Study to Evaluate the Antiplatelet Effect of Different Loading Dose of Ticagrelor in Patients With Non-ST Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. DOI: 10.1097/MD.0000000000003756	Nein	A3
15c)	Resuscitation . Litjens Impaired biological response to aspirin in therapeutic hypothermia comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.04.027	Nein	A2
16c)	JACC Cardiovasc Interv . Franchi Pharmacodynamic Effects of Switching From Prasugrel to Ticagrelor: Results of the Prospective, Randomized SWAP-3 Study. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.02.039	Nein	A1
17c)	JACC Cardiovasc Interv . Montalescot Effect of Pre-Hospital Ticagrelor During the First 24 h After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The ATLANTIC-H²⁴ Analysis. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.12.024	Nein	A1
18c)	J Am Coll Cardiol . Doll Impact of CYP2C19 Metabolizer Status on Patients With ACS Treated With Prasugrel Versus Clopidogrel.	Nein	A4

	DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.036		
19c)	J Am Coll Cardiol. Angiolillo Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Troponin-Negative Patients With Low-Risk ACS Undergoing Ad Hoc PCI. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.044	Nein	A1
20c)	Clin Res Cardiol. Hohl Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. DOI: 10.1007/s00392-015-0927-z	Nein	A2

Bei anderen Recherchen zur Aktualisierung der Leitlinie 2018 gefundene Treffer

11 9	<p>Eur J Clin Pharmacol. 2015 Nov;71(11):1315-24. doi: 10.1007/s00228-015-1917-9. Epub 2015 Aug 13.</p> <p>Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: the ARCTIC-GENE study. Collet JP¹, Hulot JS¹, Cuisset T², Rangé G³, Cayla G⁴, Van Belle E⁵, Elhadad S⁶, Rousseau H^{7,8}, Sabouret P¹, O'Connor SA¹, Abtan J¹, Kerneis M¹, Saint-Etienne C⁹, Barthélémy O¹, Beygui F¹⁰, Silvain J¹, Vicaut E^{7,8}, Montalescot G¹¹; ARCTIC investigators.</p> <p>Collaborators (44)</p> <p>Author information</p> <p>Abstract</p> <p>BACKGROUND:</p> <p>The ARCTIC study randomized 2440 patients scheduled for stent implantation to a strategy of platelet function monitoring with drug adjustment in patients who had a poor response to antiplatelet therapy or to a conventional strategy without monitoring and drug adjustment. No significant improvement in clinical outcomes with platelet function monitoring was observed.</p> <p>OBJECTIVE:</p> <p>The purpose of this study is to assess the relationships between CYP2C19 genotypes, clopidogrel pharmacodynamic response, and clinical outcome.</p> <p>METHODS AND RESULTS:</p> <p>In the ARCTIC-GENE study, 1394 patients were genotyped for loss- and gain-of-function CYP2C19 alleles. Randomization of treatment strategy was well balanced. Slow metabolizers identified as carriers of at least one loss-of-function allele CYP2C19*2 (n = 459) were more likely poor responders at randomization (41.6 vs. 31.6%, p = 0.0112) and 14 days later (23.8 vs. 10.4%, p < 0.0001) and more frequently on prasugrel (11.5</p>	Nein	Gehört zu einer anderen Recherche
---------	--	------	-----------------------------------

	<p>vs. 8.1%, p = 0.039) as compared with rapid metabolizers (n = 935). Intensification of antiplatelet treatment did not differ between slow and rapid metabolizers according to the study algorithm based on platelet function only. The primary study outcome defined as the composite of death, myocardial infarction, stent thrombosis, stroke, or urgent revascularization 1 year after stent implantation did not differ between slow and rapid metabolizers (HR 0.988, 95% CI [0.812;1.202], p = 0.90). Likewise, the primary safety outcome did not differ between rapid and slow metabolizer phenotype.</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>The genetic clopidogrel profile was a good marker of platelet function response on clopidogrel but was not related to clinical outcome suggesting that the genetic added little to the pharmacodynamic information used in the study to adjust antiplatelet therapy. ClinicalTrials.gov: NCT00827411.</p> <p>KEYWORDS:</p> <p>Antiplatelet therapy; Clopidogrel; Pharmacogenetic; Platelet reactivity; Stent thrombosis</p> <p>PMID: 26265231</p> <p>DOI: 10.1007/s00228-015-1917-9</p>		
12 8	<p>Platelets. 2015;26(5):402-12. doi: 10.3109/09537104.2015.1049139. Epub 2015 Jun 4.</p> <p>Platelet function testing in transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A comprehensive systematic review of the literature. Lim ST¹, Coughlan CA, Murphy SJ, Fernandez-Cadenas I, Montaner J, Thijs V, Marquardt L, McCabe DJ.</p> <p>Author information</p> <p>Abstract</p> <p>The majority of patients with ischaemic cerebrovascular disease (CVD) are not protected from further vascular events with antiplatelet therapy. Measurement of inhibition of platelet function ex vivo on antiplatelet therapy, using laboratory tests that correlate with the clinical effectiveness of these agents, would potentially enable physicians to tailor antiplatelet therapy to suit individuals. A systematic review of the literature was performed to collate all available data on ex vivo platelet function/reactivity in CVD patients, especially those treated with aspirin, dipyridamole or clopidogrel. Particular emphasis was paid to information from commonly available whole blood platelet function analysers (PFA-100®, VerifyNow® and Multiplate®). Data on pharmacogenetic mechanisms potentially influencing high on-treatment platelet reactivity (HTPR) on antiplatelet therapy in CVD were reviewed. Two-hundred forty-nine potentially relevant articles were identified; 93 manuscripts</p>	Nein	Gehört zu einer anderen Recherche

	<p>met criteria for inclusion. The prevalence of ex vivo HTPR in CVD varies between 3-62% with aspirin monotherapy, 8-61% with clopidogrel monotherapy and 56-59% when dipyridamole is added to aspirin in the early, subacute or late phases after TIA/stroke onset. The prevalence of HTPR on aspirin was higher on the PFA-100 than on the VerifyNow in one study ($p < 0.001$). Furthermore, the prevalence of HTPR on aspirin was lower when one used 'novel longitudinal' rather than 'cross-sectional, case-control' definitions of HTPR on the PFA early after TIA or stroke ($p = 0.003$; 1 study). Studies assessing the influence of genetic polymorphisms on HTPR in CVD patients are limited, and need validation in large multicentre studies. Available data illustrate that an important proportion of CVD patients have ex vivo HTPR on their prescribed antiplatelet regimen, and that the prevalence varies depending on the definition and assay used. Large, adequately-sized, prospective multicentre collaborative studies are urgently needed to determine whether comprehensive assessment of HTPR at high and low shear stress with a range of user-friendly whole blood platelet function testing platforms, in conjunction with pharmacogenetic data, improves our ability to predict the risk of recurrent vascular events in CVD patients, and thus enhance secondary prevention following TIA or ischaemic stroke.</p> <p>KEYWORDS:</p> <p>Ischaemic stroke; pharmacogenetic influences; platelet function; systematic review; transient ischaemic attack</p> <p>PMID: 26042726</p> <p>DOI: 10.3109/09537104.2015.1049139</p>		
12 2	<p>Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8(4):411-21. doi: 10.1586/17512433.2015.1057571. Epub 2015 Jun 19.</p> <p>Review of clopidogrel dose escalation in the current era of potent P2Y12 inhibitors. Howell LA¹, Stouffer GA, Polasek M, Rossi JS.</p> <p>Author information</p> <p>Abstract</p> <p>Dual anti-platelet therapy with aspirin and a P2Y12 inhibitor is the standard of care for patients with acute coronary syndromes (ACS) and for patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Clopidogrel is associated with increased risk of high on-treatment platelet reactivity (HTPR) compared to ticagrelor and prasugrel. Investigators have therefore sought to "escalate" clopidogrel dosing to overcome HTPR to reduce ischemic/thrombotic events. In this review, we will summarize the evidence for dose escalation in the context of genetic determinants of resistance and platelet function data. We will review contemporary clinical trials that have sought to improve</p>	Nein	Andere Recherche

<p>delivery of dual antiplatelet therapy to patients with coronary artery disease and discuss the potential of clopidogrel dose escalation in specific populations.</p> <p>KEYWORDS:</p> <p>clopidogrel; genetic testing; individualized therapy; pharmacogenomics; platelet function testing</p> <p>PMID: 26092217</p> <p>DOI: 10.1586/17512433.2015.1057571</p>			
---	--	--	--

Pubmed-Suche Plättchen-Funktionstests mit erneuter Nachrecherche am 6.2.2015

History

[Download history](#)[Clear history](#)

Recent queries

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#6	Add	Search (((myocardial infarction[MeSH Terms]) OR acute coronary syndrome[MeSH Terms]) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND ("2013/11/11"[PDat] : "2015/02/06"[PDat]) AND Humans[Mesh]))) AND (platelet function tests[MeSH Terms]	6	03:58:27
#5	Add	Search (((myocardial infarction[MeSH Terms]) OR acute coronary syndrome[MeSH Terms]) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND ("2013/11/11"[PDat] : "2015/02/06"[PDat]) AND Humans[Mesh]))) AND (platelet function tests[MeSH Terms]	6	03:58:27
#4	Add	Search platelet function tests[MeSH Terms]	22990	03:57:56
#3	Add	Search platelet function tests[MeSH Terms] Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Publication date from 2013/11/11 to 2015/02/06; Humans	42	03:57:56
#2	Add	Search (myocardial infarction[MeSH Terms]) OR acute coronary syndrome[MeSH Terms]	154200	03:57:35
#1	Add	Search (myocardial infarction[MeSH Terms]) OR acute coronary syndrome[MeSH Terms] Filters:	475	03:57:35

Recent queries

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
		Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Publication date from 2013/11/11 to 2015/02/06; Humans		
Ein- und Ausschluss der in den Recherchen am 18.8.2013, am 11.11.2013 und am 6.2.2015 gefundenen 70 Studien:				
Ausschluss:				
		Keine Untersuchung klinisch relevanter Endpunkte	28	
		Untersuchung einer anderen Intervention	25	
		Rein prognostische Studien	7	
		Leitlinien	2	
		nur Studien-Design	1	
		Eingeschlossene Studien	7	
			<hr/>	
			70	

Pubmed-Suche Plättchen-Funktionstests, bei erneuter Nachrecherche am 6.2.2015 mit zusätzlichen 6 Treffern

Ausschluss der bei der Nachrecherche gefundenen 3 Studien:

Ausschluss:				
		Keine Untersuchung klinisch relevanter Endpunkte	3	
		Leitlinien	2	
		Nur Studien-Design	1	
		Eingeschlossene Studien	0	
			<hr/>	
			6	

Nr	Arbeit	Ein-schluss	Begründung
1b)	Am Heart J. Cayla Platelet function monitoring in elderly patients on prasugrel after stenting for an acute coronary syndrome: design of the randomized antarctic study. PMID: 25440795	Nein	A3
2 b)	ScientificWorldJournal. Gianetti Von Willebrand factor antigen predicts response to double dose of aspirin and clopidogrel by PFA-100 in patients undergoing primary angioplasty for ST elevation myocardial infarction. PMID: 24453831 PMCID: PMC3881667	Nein	A1
3 b)	Circ Cardiovasc Interv. Caiazzo Administration of a loading dose has no additive effect on platelet aggregation during the switch from ongoing	Nein	A1

	clopidogrel treatment to ticagrelor in patients with acute coronary syndrome. PMID: 24449597		
4 b)	Thromb Haemost. Laine Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. A pharmacodynamic randomised study. PMID: 24154787	Nein	A1
5 b)	J Am Coll Cardiol. Tantry Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. PMID: 24076493	Nein	A4
6 b)	Eur Heart J. Aradi Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. PMID: 24067509 PMCID: PMC3896861	Nein	A4

Pubmed-Suche Plättchen-Funktionstests, bei erneuter Nachrecherche am 11.11.2013 mit zusätzlichen 3 Treffern

Ausschluss der bei der Nachrecherche gefundenen 3 Studien:

Ausschluss:

Keine Untersuchung klinisch relevanter Endpunkte

3

Eingeschlossene Studien

0

3

Nr	Arbeit	Ein- schluss	Begründung
1a)	Thromb Haemost. Saucedo <u>Decrease in high on-treatment platelet reactivity (HPR) prevalence on switching from clopidogrel to prasugrel: insights from the switching anti-platelet (SWAP) study.</u> PMID: 23223867	Nein	A1
2a)	J Thromb Haemost. Alexopoulos <u>Pretreatment platelet reactivity contribution to residual, post-treatment platelet reactivity in prasugrel-treated and ticagrelor-treated patients.</u> PMID: 23216658	Nein	A1
3a)	J Thromb Thrombolysis. Vivas <u>Influence of HbA1c levels on platelet function profiles associated with tight glycemic control in patients presenting with hyperglycemia and an acute coronary syndrome. A subanalysis of the CHIPS Study ("Control de HIperglucemia y</u>	Nein	A1

Aktivität Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo"). PMID: 23114538		
--	--	--

Pubmed-SuchePlättchen-Funktionstests am 18.8.2013

History

[Download history](#)[Clear history](#)

		Recent queries	
Search	Add to builder	Query	Items found Time
#13	Add	Search ("Platelet Function Tests"[Mesh] AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh])) AND (((myocardial infarction[MeSH Terms]) OR acute coronary syndrome[MeSH Terms]) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh])) Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans	61 05:06:13
#12	Add	Search (myocardial infarction[MeSH Terms]) OR acute coronary syndrome[MeSH Terms] Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans	9787 05:05:27
#11	Add	Search myocardial infarction[MeSH Terms] Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans	9113 05:04:17
#10	Add	Search "Platelet Function Tests"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans	1400 05:03:57
#9	Add	Search "Platelet Function Tests"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Humans	1283 05:03:45
#8	Add	Search "Platelet Function Tests"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Humans	1251 05:03:19
#7	Add	Search "Platelet Function Tests"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial	1258 05:03:13
#6	Add	Search "Platelet Function Tests"[Mesh]	21778 05:02:49

Ein- und Ausschluss der gefundenen 61 Studien:

Ausschluss:

Keine Untersuchung klinisch relevanter Endpunkte	23
Untersuchung einer anderen Intervention	26
Prognostische Studien	6
Eingeschlossene Studien	6

Nr	Arbeit	Ein- schluss	Begründung
1	J Am Coll Cardiol . Parodi Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. PMID: 23500251	Nein	A1
2	Br J Haematol . Kuter Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. PMID: 23432528	Nein	A2
3	JACC Cardiovasc Interv . Ferreiro Impact of prasugrel reload dosing regimens on high on-treatment platelet reactivity rates in patients on maintenance prasugrel therapy. PMID: 23428011	Nein	A1
4	Clin Ther . Park Comparison of antiplatelet efficacy and tolerability of clopidogrel napadisilate with clopidogrel bisulfate in coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention: a prospective, multicenter, randomized, open-label, phase IV, noninferiority trial. PMID: 23328268	Nein	A1
5	Am Heart J . Alexopoulos Pharmacodynamic effect of prasugrel 5 mg vs clopidogrel 150 mg in elderly patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. PMID: 23237136	Nein	A1
6	Circ Cardiovasc Interv . Alexopoulos Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. PMID: 23169985	Nein	A1
7	JAMA . Gurbel Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. PMID: 23117779	Nein	A1
8	Circ J . Yano Influence of omeprazole and famotidine on the antiplatelet effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes: a prospective, randomized, multicenter study. PMID: 22864179	Nein	A2
9	J Thromb Haemost . Sibbing The impact of smoking on the antiplatelet action of	Nein	A1

	clopidogrel in non-ST-elevation myocardial infarction patients: results from the ISAR-REACT 4 platelet substudy. PMID:22845802		
10.	Curr Pharm Des. Laine Tailoring antiplatelet therapy: a step toward individualized therapy to improve clinical outcome? PMID: 22724420	Ja	
11.	J Am Coll Cardiol. Sibbing Prognostic value of a high on-clopidogrel treatment platelet reactivity in bivalirudin versus abciximab treated non-ST-segment elevation myocardial infarction patients. ISAR-REACT 4 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-4) platelet substudy. PMID: 22682553	Nein	A2
12.	J Am Coll Cardiol. Price Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. PMID: 22624833	Nein	A1
13.	JACC Cardiovasc Interv. Valgimigli Prasugrel versus tirofiban bolus with or without short post-bolus infusion with or without concomitant prasugrel administration in patients with myocardial infarction undergoing coronary stenting: the FABOLUS PRO (Facilitation through Aggrastat By drOpping or shortening Infusion Line in patients with ST-segment elevation myocardial infarction compared to or on top of PRasugrel given at loading dOse) trial. PMID: 22440491	Nein	A2
14.	Vasc Health Risk Manag. Sharma Evolving role of platelet function testing in coronary artery interventions. PMID: 22371653 PMCID: PMC3282607	Ja	
15.	Circ J. Wu Baseline platelet count and clinical outcome in acute coronary syndrome. PMID: 22277319	Nein	A5
16.	J Thromb Thrombolysis. Hazarbasanov Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. PMID: 22249353	Ja	
17.	Clin Res Cardiol. Desch Platelet inhibition and GP IIb/IIIa receptor occupancy by	Nein	A2

	intracoronary versus intravenous bolus administration of abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction. PMID: 22015616		
18.	Circ Cardiovasc Interv. Hulot CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in post-myocardial infarction patients. PMID: 21972404	Nein	A5
19.	Circulation. Price Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. PMID: 21875913	Ja	
20.	J Thromb Haemost. Fernando Randomized double-blind placebo-controlled crossover study to determine the effects of esomeprazole on inhibition of platelet function by clopidogrel. PMID: 21696537	Nein	A2
21.	Thromb Haemost. Schäfer Early determination of clopidogrel responsiveness by platelet reactivity index identifies patients at risk for cardiovascular events after myocardial infarction. PMID: 21655677	Nein	A1
22.	JACC Cardiovasc Interv. Collet High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). PMID: 21511218	Nein	A1
23.	JACC Cardiovasc Interv. Kim Platelet inhibition by adjunctive cilostazol versus high maintenance-dose clopidogrel in patients with acute myocardial infarction according to cytochrome P450 2C19 genotype. PMID: 21511217	Nein	A1
24.	JAMA. Price Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. PMID: 21406646	Ja	
25.	Heart. Smitt Prehospital triple antiplatelet therapy in patients with acute ST elevation myocardial infarction leads to better platelet aggregation inhibition and clinical outcome than dual antiplatelet therapy.	Nein	A1

	PMID: 20889993		
26.	Am Heart J. Aradi Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. PMID: 20826265	Ja	
27.	Cardiovasc Ther. Kojouri Dose-related effect of aspirin on laboratory-defined platelet aggregation and clinical outcome after coronary stenting. PMID: 20557313	Ja	
28.	Crit Care Med. Fuchs Platelet hyperfunction is decreased by additional aspirin loading in patients presenting with myocardial infarction on daily aspirin therapy. PMID: 20400900	Nein	A1
29.	Thromb Haemost. Montalescot Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. PMID: 20062936	Nein	A1
30.	Cardiol J. Kasprzak Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome. PMID: 19950090	Nein	A2
31.	Am J Cardiol. Bertrand Impact of final activated clotting time after transradial coronary stenting with maximal antiplatelet therapy. PMID: 19840568	Nein	A1
32.	Clin Ther. Choi Assessment of the bioequivalence of brand and biogeneric formulations of abciximab for the treatment of acute coronary syndrome: a prospective, open-label, randomized, controlled study in Korean patients. PMID: 19808139	Nein	A2
33.	J Thromb Haemost. Chu Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. PMID: 19691485	Nein	A5
34.	Eur J Clin Invest. Smit Iron-induced platelet aggregation measurement: a novel method to measure platelet function in stenting for ST segment elevation myocardial infarction. PMID: 19200163	Nein	A1
35.	Crit Care. Link Tirofiban preserves platelet loss during continuous renal replacement therapy in a randomised prospective open-blinded pilot study. PMID: 18759963 PMCID: PMC2575600	Nein	A2

36.	J Thromb Thrombolysis . Solinas <u>Comparison of the effects of pretreatment with tirofiban, clopidogrel or both on the inhibition of platelet aggregation and activation in patients with acute coronary syndromes.</u> PMID: 18049795	Nein	A1
37.	Circulation . Gilbert <u>First-in-human evaluation of anti von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers.</u> PMID: 18025536	Nein	A2
38.	Thromb Haemost . Iijima <u>Relationship between platelet count and 30-day clinical outcomes after percutaneous coronary interventions. Pooled analysis of four ISAR trials.</u> PMID: 17938811	Nein	A2
39.	Can J Cardiol . Labinaz <u>Meta-analysis of clinical efficacy and bleeding risk with intravenous glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary intervention.</u> PMID: 17932572 PMCID: PMC2651419	Nein	A2
40.	Am J Cardiol . Nikolsky <u>Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial).</u> PMID: 17437727	Nein	A5
41.	Clin Drug Investig . Wang <u>Use of unfractionated heparin and a low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction.</u> PMID: 17163268	Nein	A2
42.	Am J Cardiol . Marcucci <u>Usefulness of aspirin resistance after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in predicting one-year major adverse coronary events.</u> PMID: 17056317	Nein	A5
42.	Heart Vessels . Bilsel <u>Single high-dose bolus tirofiban with high-loading-dose clopidogrel in primary coronary angioplasty.</u> PMID: 16550311	Nein	A2
44.	Ann Thorac Surg . Poston <u>Aprotinin shows both hemostatic and antithrombotic effects during off-pump coronary artery bypass grafting.</u> PMID: 16368345	Nein	A2
45.	Nat Clin Pract Cardiovasc Med . Kleiman <u>Could clopidogrel's platelet inhibition be enhanced by an increased loading dose and eptifibatide?</u> PMID: 16265559	Nein	A2
46.	Ital Heart J . Trapolin <u>Delayed profound</u>	Nein	A2

	thrombocytopenia after abciximab administration for coronary stenting in acute coronary syndrome. Case reports and review of the literature. PMID: 16161498		
47.	Am J Cardiol. Nikolsky Impact of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. PMID: 16098296	Nein	A5
48.	Thromb Res. Andersen Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. PMID: 12586130	Nein	A1
49.	Clin Cardiol. Gebalska Isosorbide dinitrate inhibits platelet adhesion and aggregation in nonthrombolized patients with acute myocardial infarction. PMID: 11097131	Nein	A1
50.	Scand Cardiovasc J. Gurbel Baseline platelet aggregation and major receptor expression predict subsequent activity following thrombolysis for acute myocardial infarction. PMID: 10816061	Nein	A1
51.	Circulation. Schulman Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial. PMID: 8901655	Nein	A2
52.	Eur J Vasc Endovasc Surg. Thompson Intraoperative heparinisation, blood loss and myocardial infarction during aortic aneurysm surgery: a Joint Vascular Research Group study. PMID: 8696904	Nein	A2
53.	Zhonghua Nei Ke Za Zhi. Jin [The effect of low dose aspirin on the platelet function in patients with acute myocardial infarction]. [Article in Chinese] PMID: 8269785	Nein	A1
54.	J Cardiothorac Vasc Anesth. Marquez Repeated dose administration of desmopressin acetate in uncomplicated cardiac surgery: a prospective, blinded, randomized study. PMID: 1472662	Nein	A2
55.	Eur Heart J. Burr Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the diet and reinfarction trial (DART). PMID: 1313369	Nein	A5
56.	Postgrad Med J. Kubik A serial study of platelet reactivity throughout the first six months after	Nein	A2

	myocardial infarction: <u>its modification by sulphinpyrazone.</u> PMID: 3118351 PMCID: PMC2428456		
57.	<u>Thromb Haemost.</u> De Caterina <u>Equal antiplatelet effects of aspirin 50 or 324 mg/day in patients after acute myocardial infarction.</u> PMID: 4082090	Nein	A1
58.	<u>Thromb Res.</u> Kristensen <u>Verapamil does not alter platelet function in patients with recent myocardial infarction.</u> PMID: 6658721	Nein	A2
59.	<u>Am J Cardiol.</u> Latour <u>Sulfinpyrazone decreases epinephrine-induced platelet aggregation after myocardial infarction.</u> PMID: 6753559	Nein	A2
60.	<u>Thromb Haemost.</u> Peters <u>The incidence of deep venous thrombosis in patients with an acute myocardial infarction treated with acenocoumarol or indobufen.</u> PMID: 7179201	Nein	A2
61.	<u>Acta Med Scand.</u> Gormsen <u>Biochemical evaluation of low dose of urokinase in acute myocardial infarction. A double-blind study.</u> PMID: 4583532	Nein	A2

¹ Kojuri J, Mahmood Y, Zangbar Sabegh B, Jannati M, Mahboodi A, Khalili A. Dose-related effect of aspirin on laboratory-defined platelet aggregation and clinical outcome after coronary stenting. *Cardiovasc Ther.* 2010;28:147-52

² Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al for the GRAVITAS investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305:1097-10

³ Hazarbasanov D, Velchev V, Finkov B Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34:85-90

⁴ Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al for the CURRENT OASIS 7 investigators. 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* 2010; 376: 1233–43

⁵ Mehta R, Bassand JP, Chrolavicius S et al for the CURRENT-OASIS 7-investigators. Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42

⁶ Collet JP, Cuisset T, Rangé G et al for the ARCTIC investigators. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med* 2012; 367:2100-2109

⁷ Ma W, Liang Y, Zhu J, Wang Y, Wang X. Meta-Analysis Appraising High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention With and Without High On-Clopidogrel Platelet Reactivity. *Am J Cardiol* 2015;115:592e601

-
- ⁸ Cayla G, Cuisset T, Silvain J et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016;388:2015-2022
- ⁹ Zhou Y, Wang Y, Wu Y et al. Individualized dual antiplatelet therapy based on platelet function. testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc. Disord* 2018;17:157
- ¹⁰ Collet JP, Hulot JS, Cuisset T et al. Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: the ARCTIC-GENE study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:1315-24
- ¹¹ Zhang Y, Zhao Y, Pang M et al. High-dose clopidogrel versus ticagrelor for treatment of acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention in CYP219 intermediate or poor metabolizers: a prospective, randomized, open-label, single-central trial. *Acta cardiol* 2016;71:309-316
- ¹² Lim ST, Coughlan C, Murphy S et al. Platelet function testing in transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A comprehensive systematic review of the literature. *Platelets*, 2015; 26: 402–412
- ¹³ Tang YD, Wang W, Wang M et al. Randomized Comparisons of Double-Dose Clopidogrel or Adjunctive Cilostazol versus Standard Dual Anti-platelet in Patients with High Post-Treatment Platelet Reactivity: Results of the CREATIVE Trial (Clopidogrel Response Evaluation and Anti-platelet InterVention in High Thrombotic Risk PCI Patients.) *Circulation.* 2018;137:2231-224