

UNREIFE THROMBOZYTEN KLINISCHER NUTZEN

Frühzeitige Erkennung und Risikoprognose unzureichender Thrombozytenaggregationshemmung

Thrombozyten sind Zellen mit einer wichtigen Rolle bei der Reparatur endothelialer Läsionen, der Bildung eines Thrombus nach Gefäßschäden und der Modulation der Wundheilung. Sie sind auch bei der Bildung von Blutgerinnseln bedeutend und tragen so dazu bei, die Fließgeschwindigkeit des Blutkreislaufs herabzusetzen. Die frühzeitige Analyse der Reaktivität der Thrombozyten im Körper ist daher wichtig, um die Entwicklung thrombotischer Ereignisse erkennen zu können. Bei den meisten dieser Patienten helfen diese Analysen auch, zukünftige mögliche Komplikationen vorherzusagen und die Wirksamkeit von gegebenen Thrombozytenaggregationshemmern zu beurteilen.

Patienten mit akutem Koronarsyndrom haben oft eine hohe Konzentration unreifer Thrombozyten [1, 2] die der Körper produziert, um den Verbrauch von Plättchen in den Gerinnseln der Atherosklerose zu kompensieren. Es konnte nachgewiesen werden, dass unreifen Thrombozyten eine wichtige Rolle bei der Risikoprognose und der Therapieüberwachung bei koronarer Herzkrankheit spielen können. Die Konzentration unreifer Thrombozyten (IPF#, Immature Platelet Fraction, absolute count) ist ein neuer diagnosti-

scher Parameter, und der IPF#-Wert spiegelt die absolute Anzahl neu gebildeter Thrombozyten in einem bestimmten Volumen peripheren Blutes wieder.

Unreife Thrombozyten sind reaktiver als reife und haben ein höheres prothrombotisches Potential

Jüngere, unreife Thrombozyten mit einer höheren Dichte und Restmenge an RNA (teilweise auch »retikulierte Plättchen« genannt) sind reaktiver, weil sie größere Mengen an thrombogenen Substanzen produzieren und freisetzen können, beispielsweise Thromboxan TX und mehr spezifische Oberflächenrezeptoren exprimieren (z. B. die Glykoproteine GPIIb/IIIa, P-Selectin (CD62P)). Diese sind wichtige Marker der Thrombozytenaktivierung. Ein größeres prothrombotisches Potential dieser unreifen Thrombozyten konnte in mehreren Publikationen gezeigt werden [3–6].

Eine Studie von Stratz *et al.* (2016) wies nach, dass bei Patienten mit höherer Konzentration unreifer Thrombozyten (IPF#) auch die Thrombozyten-Reaktivität höher war.

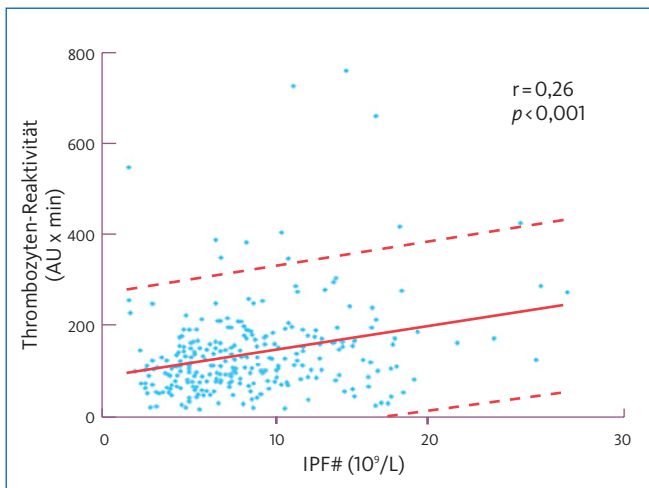


Abb. 1 Korrelation der Konzentration unreifer Thrombozyten (IPF#) mit der Thrombozyten-Reaktivität. Bearbeitet aus Stratz et al. [5].

Zwischen der Konzentration unreifer Thrombozyten und der Reaktivität der Thrombozyten auf Adenosindiphosphat wurde eine signifikante Korrelation beobachtet (Abb. 1) [5].

Guthikonda *et al.* (2008) konnten beobachten, dass der Anteil zirkulierender unreifer Thrombozyten stark mit der Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten korrelierte. 90 Patienten wurden hierzu gemäß ihrer Thrombozytengröße in Terzile stratifiziert und der Anteil unreifer Thrombozyten immun-durchflusszytometrisch bestimmt. In der Gruppe mit den großen Thrombozyten (obere 20 %) fand sich ein größerer Anteil an unreifen Thrombozyten als in der Gruppe mit kleinen Thrombozyten (untere 20 %, Anteil von 15,4 vs. 1,7 %, Abb. 2). Auch eine höhere Expression sowohl von GPIIb/IIIa (5,7 vs. 2,1) als auch P-Selectin (7,8 vs. 4,6) wurden in der Gruppe mit großen Thrombozyten verglichen mit der mit kleinen beobachtet. Die mit Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) bestimmte Thrombozytenaggregation in Reaktion auf 5 µMol/L Adenosindiphosphat (ADP), 1,5 mmol/L Arachidonsäure (arachidonic acid, AA) oder 1 µg/mL Collagen war im oberen Terzil der Thrombozytengröße signifikant größer als im mittleren oder unteren Terzil (Abb. 3) [6].

Die Konzentration unreifer Thrombozyten prognostiziert den Erfolg der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer

Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom (ACS) sind die häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Akutes Koronarsyndrom wird durch einen Thrombus am Ort einer atherosklerotischen Plaque in den Koronararterien verursacht, der die koronare Blutzirkulation blockiert. Auch wenn neuartige Therapien für Atherosklerose in der Entwicklung sind, bleibt gegenwärtig die Thrombozytenaggregationshemmung das Mittel der Wahl für die Therapie von ACS. Grund hierfür ist die umfassende klinische Evidenz für eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch

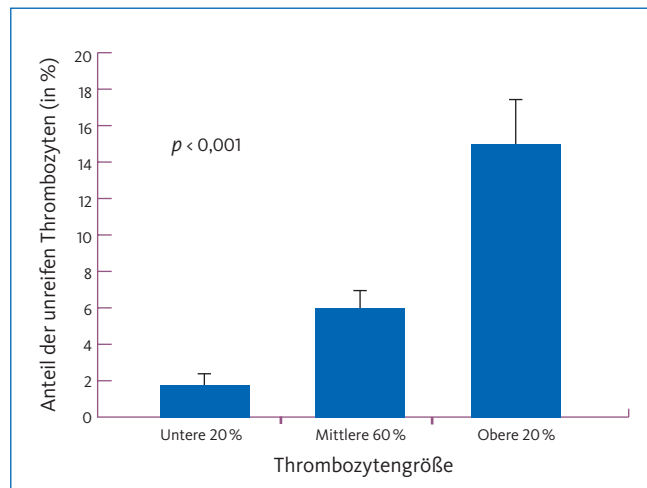


Abb. 2 Anteil unreifer Thrombozyten in der Gruppe der unteren 20 %, mittleren 60 % und oberen 20 %. Bearbeitet aus Guthikonda et al. [6].

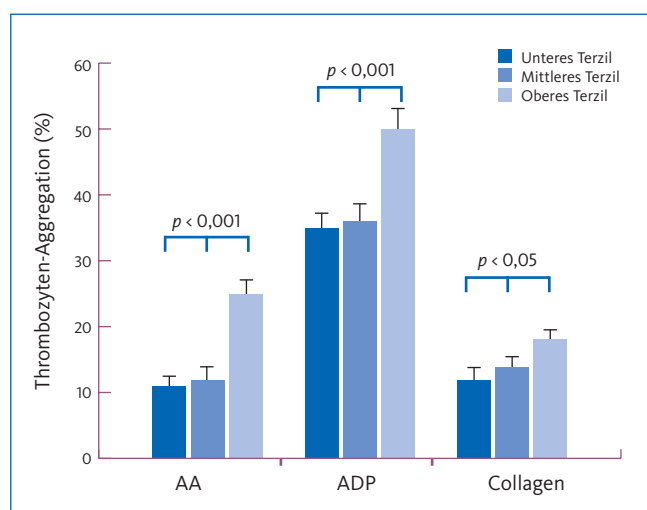


Abb. 3 Thrombozyten-Aggregation in Reaktion auf Arachidonsäure (arachidonic acid, AA), Adenosindiphosphat (ADP) und Collagen. Terzile nach Thrombozytengröße. Wie oben beschrieben bildet das obere Terzil eine höhere Konzentration unreifer Thrombozyten ab. Bearbeitet aus Guthikonda et al. [6].

Thrombozytenaggregationshemmer. Aspirin® allein oder in Kombination mit P2Y₁₂-Inhibitoren (duale oder doppelte antithrombozytäre Therapie) bildet das Fundament der Behandlung und sekundären Prävention von ACS. Thrombozytenaggregationshemmer sind daher ein unverzichtbares präventives Mittel für Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Zahlreiche Studien haben aber die interindividuelle Variabilität im Ansprechen auf Aspirin®-Therapie gezeigt. Für einige Patienten scheint die einmalige Gabe von Aspirin® pro Tag nicht ausreichend zu sein [7], da sich die Thrombozytenfunktion und die Synthese von Thromboxan A₂ innerhalb des 24h-Intervalls regenerieren [7–9]. Hochrisikopatienten (z. B. Diabetiker), Patienten mit starker Atherosklerose oder mit hohem Thrombozytenumsatz

Unreife Thrombozyten sind resistenter gegen eine Hemmung durch Aspirin® und P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten.

könnten von alternativen Behandlungsplänen profitieren [8, 10–12]. Eine erhöhte Konzentration unreifer Thrombozyten konnte als Schlüsselfaktor identifiziert werden, der auf eine unzureichende Hemmung der Thrombozyten durch Aspirin®, Clopidogrel oder Prasugrel hinweist [7, 13–16].

Aspirin® ist 170-mal stärker in seiner Inhibition von COX-1 verglichen mit COX-2. Als mögliche Erklärung für eine Aspirin®-Resistenz wurde eine verbleibende Thromboxan-Synthese über thrombozytäres COX-2 postuliert. Neu gebildete Thrombozyten bilden COX-2 [18]. Dies hat zur Folge, dass unter Bedingungen eines hohen Thrombozytenumsatzes der hohe Anteil an unreifen Thrombozyten einen erhöhten COX-2-Spiegel produziert, der ausreichen könnte, trotz Aspirin®-Therapie nachweisbare Thromboxan-Mengen zu synthetisieren. Mehrere Studien konnten zudem zeigen, dass Patienten mit erhöhter Konzentration unreifer Thrombozyten eine höhere Restaktivität der Thrombozyten aufwiesen als solche, deren Konzentration im Referenzbereich lag [6–7, 10, 13].

Eine Studie von Guthikonda *et al.* (2007) untersuchte die Rolle unreifer Thrombozyten in der Aspirin®-Resistenz. 60 gesunde Freiwillige wurden vor und 24h nach der Gabe einer einzelnen Dosis von 325 mg Aspirin® untersucht. Die Probanden wurden anhand ihres Anteils unreifer Thrombozyten, gemessen in Vollblut mittels Immun-Durchflusssyztometrie, in Terzile eingeteilt. Es konnte gezeigt werden, dass unreife Thrombozyten mit einer verringerten Aggregationshemmung von Aspirin® und einer höheren Resistenz gegen Aspirin® assoziiert waren. Ursächlich waren hierbei eine erhöhte Reaktivität und nicht inhibierte COX-1 und COX-2-Aktivität. Die Inzidenz von Aspirin®-Resistenz war im oberen Terzil (45%) signifikant größer als im unteren (5%) [13].

Eine mögliche interessante Auswirkung dieser reduzierten Wirksamkeit von Aspirin® in Patienten mit hohem Thrombozytenumsatz war, dass kürzere Aspirin®-Dosierungsintervalle für diese Patienten von Vorteil sein könnten, da Aspirin® eine kurze Halbwertszeit hat. Tatsächlich konnten Pascale *et al.* (2012) zeigen, dass eine erhöhte Megakaryopoiese die Wirkungsdauer von niedrig dosiertem Aspirin® verkürzt. Dies geschieht durch schnelleren Wiederanstieg von thrombozytärem COX-1 und -2 und die verringerte Hemmung kann dadurch gelöst werden, dass das Dosierungsintervall von Aspirin® und nicht die Dosis selbst

Tabelle 1 Bei koronarer Herzkrankheit war die Thrombozytenaggregationshemmung von Aspirin® bei Patienten mit erhöhtem IPF# herabgesetzt. AA = Arachidonsäure (arachidonic acid); ADP = Adenosindiphosphat; RPR = verbleibende Thrombozyten-Reaktivität (residual platelet reactivity). Bearbeitet aus Grove *et al.* [10].

AA 1,0 mM	Kein RPR (n = 58)	+ RPR (n = 58)	p-Wert
Thrombozytenkonzentration (10 ⁹ /L)	205 (186–234)	254 (237–305)	< 0,0001
MPV (fL)	10,8 ± 0,9	11,0 ± 0,8	0,038
IPF (%)	3,0 (2,0–4,2)	3,4 (2,3–4,9)	0,256
IPF# (10 ⁹ /L)	6,0 (4,5–9,1)	8,4 (6,4–12,4)	< 0,001
Collagen 1,0 µg / mL	Kein RPR (n = 58)	+ RPR (n = 61)	
Platelet count (10 ⁹ /L)	194 (178–234)	250 (219–309)	< 0,0001
MPV (fL)	10,8 ± 0,8	11,1 ± 0,9	0,055
IPF (%)	3,1 (2,1–4,3)	3,4 (2,5–4,8)	0,207
IPF# (10 ⁹ /L)	6,1 (4,6–8,1)	8,4 (6,1–13,5)	< 0,0001
ADP 10 µM	Kein RPR (n = 58)	+ RPR (n = 61)	
Thrombozytenkonzentration (10 ⁹ /L)	194 (176–215)	262 (234–320)	< 0,0001
MPV (fL)	10,9 ± 0,8	11,0 ± 1,0	0,746
IPF (%)	2,8 (2,2–4,2)	3,4 (2,0–4,8)	0,579
IPF# (10 ⁹ /L)	5,6 (4,5–7,0)	8,4 (5,8–13,6)	< 0,0001
VerifyNow® Aspirin®	Kein RPR (n = 59)	+ RPR (n = 58)	
Thrombozytenkonzentration (10 ⁹ /L)	214 (192–267)	238 (208–283)	0,055
MPV (fL)	11,0 ± 0,9	11,0 ± 0,9	0,860
IPF (%)	3,0 (2,1–4,3)	3,4 (2,5–4,7)	0,245
IPF# (10 ⁹ /L)	6,6 (5,0–8,9)	8,2 (5,4–11,7)	0,060

moduliert werden [14]. Die Autoren fanden heraus, dass eine Gabe von Aspirin® zweimal täglich das Auftreten von Aspirin®-Resistenz gegenüber einer einzelnen täglichen Gabe von Aspirin® reduzieren konnte.

Grove *et al.* (2011) untersuchten die Auswirkung des Thrombozytenumsatzes auf die Aggregationshemmung mit Aspirin® in Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Der Thrombozyten-Umsatz wurde bestimmt durch Messung der unreifen Thrombozyten in 177 Patienten unter Aspirin®-Monotherapie. Wie in Tabelle 1 gezeigt, fand sich eine reduzierte Hemmung durch Aspirin® in Patienten mit erhöhtem IPF# [10].

Stentthrombosen sind eine gefährliche Komplikation bei koronaren Stents. Eine Studie von Wurtz *et al.* (2010) mit 116 Patienten, die zuvor einer perkutanen Koronarintervention unterzogen wurden, zeigte, dass Patienten mit einer aufgetretenen Stentthrombose eine verminderte Aggregationshemmung durch Aspirin® und eine erhöhte Restaggregation der Thrombozyten aufwiesen [7].

Eine Studie von Guthikonda *et al.* (2008) beobachtete, dass der Anteil zirkulierender unreifer Thrombozyten bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit stark korrelierte mit

Die Konzentration unreifer Thrombozyten IPF# ist ein Biomarker für thrombozytäre Restreaktivität und die Prognose des Anspringens auf Thrombozytenaggregationshemmung.

dem Anspringen auf Therapie mit Aggregationshemmern. 90 Patienten wurden anhand ihres Anteils unreifer Thrombozyten (gemäß Immun-Durchflusszytometrie) in Terzile stratifiziert. Wie in Abb. 4 dargestellt war das Auftreten von Aspirin®-Resistenz bei Patienten im oberen Terzil deutlich häufiger (53%) als im mittleren (10%) und unteren Terzil (17%). Die Häufigkeit eines schlechten Anspringens auf Clopidogrel war im oberen Terzil ebenfalls häufiger (50%) als in den anderen Terzilen (20% im mittleren und 13% im unteren) (Abb. 4) [6].

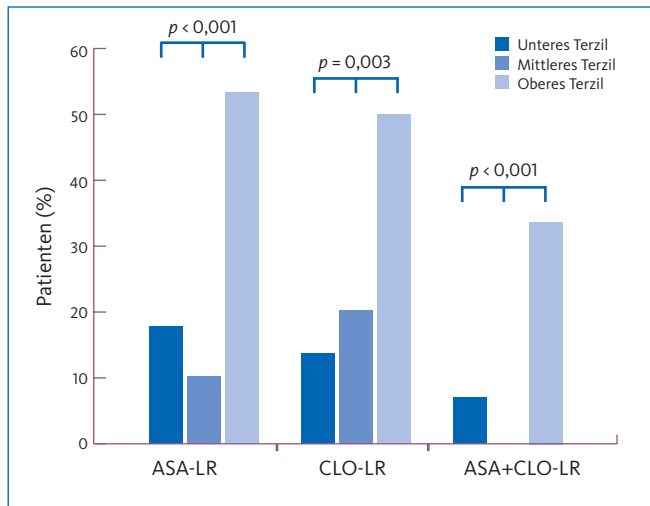


Abb. 4 Procentsatz der Patienten mit schlechtem Anspringen auf Aspirin® (ASA-LR), Clopidogrel (CLO-LR) und sowohl Aspirin® als auch Clopidogrel (ASA+CLO-LR) in Terzilen bezogen auf unreife Thrombozyten. Bearbeitet aus Guthikonda et al. [6].

Um festzustellen, ob unreife Thrombozyten die Aggregationshemmung von Clopidogrel beeinflussen, untersuchten Ibrahim et al. (2012) 29 gesunde Freiwillige vor und nach einer Woche mit täglicher Gabe von 75 mg Clopidogrel. Die Probanden wurden anhand der Konzentration ihrer unreifen Thrombozyten (bestimmt durch Immun-Durch-

flusszytometrie) in Terzile stratifiziert. Ein größerer Anteil von Patienten mit einer schwachen Reaktion auf 5 µL ADP nach Clopidogrel wurde im oberen Terzil gefunden als im unteren (54% vs. 23%) [15].

Ziel einer Studie von Perl et al. (2014) war, festzustellen, ob die Reaktion auf Prasugrel bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) mit dem Anteil unreifer Thrombozyten zusammenhängt. 62 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Zu Beginn zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der Konzentration unreifer Thrombozyten mittels Immun-Durchflusszytometrie und der Thrombozytenreaktivität gemessen durch P2Y₁₂-Assay und Mehrelektrodenaggregometrie. Das obere Terzil der Patienten in Bezug auf unreife Thrombozyten zeigte eine höhere Thrombozytenreaktivität als das mittlere und das untere Terzil. Ähnliche Ergebnisse wurden auch 30 Tage nach einer primären perkutanen Intervention beobachtet (Abb. 5) [16].

Mehrere weitere Studien wurden in den letzten Jahren veröffentlicht, die in ähnlicher Weise eine hohe Korrelation zwischen Thrombozytenaggregation und erhöhten IPF%- oder IPF#-Werten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die mit Ticagrelor, Prasugrel oder dualer Antithrombozytenthherapie behandelt wurden [4, 17 – 18].

Eine erhöhte Konzentration unreifer Thrombozyten ist mit einem Risiko des Auftretens von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen verbunden

Zu den Hauptursachen von Atherothrombose zählen eine gestörte Blutzirkulation, endothelialer Zellschaden und eine erhöhte Gerinnungsneigung. Diese Faktoren können auch zu einem Übergang von einer stabilen koronaren Herzkrankheit zu einem akuten Koronarsyndrom beitragen. Der zugrundeliegende Mechanismus für diese Krankheiten

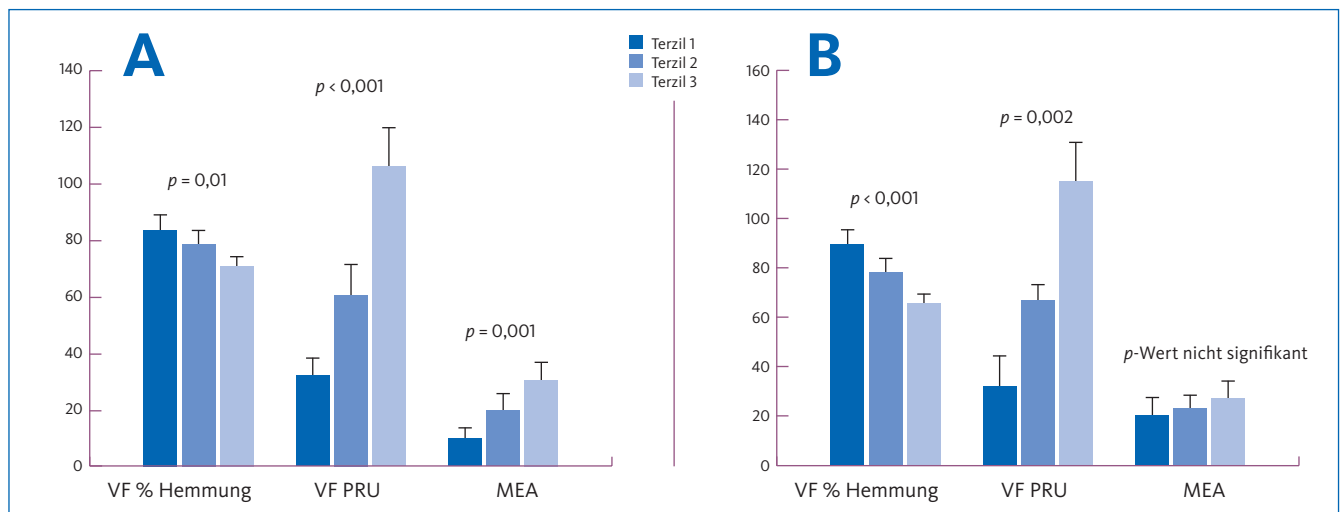


Abb. 5 Beurteilung der Thrombozyten-Reaktivität nach Terzilen unreifer Thrombozyten. Vergleich aller drei Terzile nach perkutaner Intervention: 2–4 Tage (A) und 30 Tage (B). VF: VerifyNow® P2Y₁₂-Thrombozytenfunktionstest; PRU: P2Y₁₂-Reaktionseinheiten; MEA: Mehrelektrodenaggregometrie. Bearbeitet aus Perl et al. [16].

Tabelle 2 IPF# in einem höheren Terzil wies einen Zusammenhang mit einem häufigeren Auftreten schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse auf, verglichen mit dem mittleren und unteren Terzil. Bearbeitet aus Ibrahim et al. [22].

	Gesamt (n = 89)	IPF# Terzile (10 ⁹ /L)			p-Wert
		Unteres (1,364 – 5,836) (n = 30)	Mittleres (5,836 – 9,272) (n = 29)	Oberes (9,272 – 27,520) (n = 30)	
Tod	10 (11,2)	1 (3,3)	3 (10,3)	6 (20)	0,047
NSTEMI	11 (12,4)	1 (3,3)	3 (10,3)	7 (23,3)	0,023
Krankenhauseinweisung aufgrund Angina	7 (7,9)	2 (6,7)	1 (3,4)	4 (13,3)	0,175
Revaskularisation	6 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,4)	4 (13,3)	0,116
MACE (kombiniert)	30 (33,7)	5 (16,7)	7 (24,1)	18 (60)	< 0,001

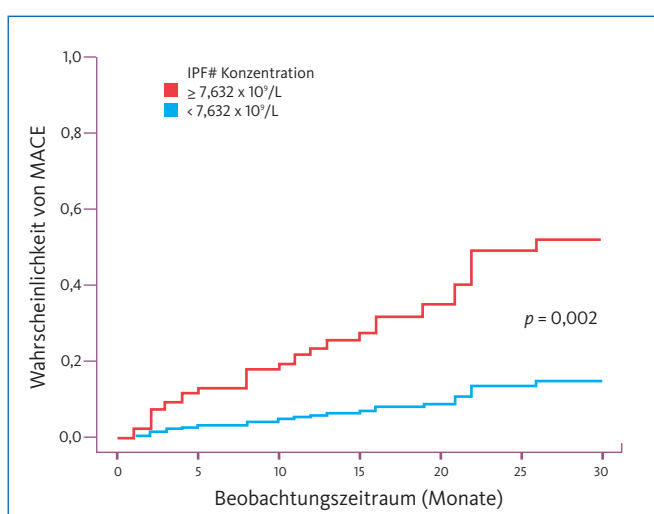


Abb. 6 Die Konzentration unreifer Thrombozyten von IPF# $\geq 7,632 \times 10^9/L$ wies einen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse auf. Bearbeitet aus Ibrahim et al. [22].

beruht auf Atherosklerose. Thrombozyten sind ein Schlüsselement bei akutem Koronarsyndrom und sie sind die Hauptkomponente von Thromben bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Da diese Thrombozyten durch die Bildung eines Thrombus verbraucht werden, wird die Thrombozytenkonzentration durch eine Steigerung der Produktion von Thrombozyten wieder normalisiert. Deshalb werden erhöhte Konzentrationen unreifer Thrombozyten im peripheren Blut beobachtet. Mehrere Autoren berichteten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen unreifer Thrombozyten und einem erhöhten Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse [1 – 2, 19 – 21].

Eine Veröffentlichung von Ibrahim et al. (2012) zeigte einen engen Zusammenhang zwischen IPF# mit schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (major adverse cardiovascular events, MACE) [22]. In einer prospektiven Kohortenstudie in Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden Patienten bis zu einem kombinierten Endpunkt durch MACE beobachtet, definiert als Kombination von Mortalität aller Ursachen, Herzinfarkt, ungeplante Revas-

kularisation oder Krankenhauseinweisung wegen Angina. 89 Patienten wurden über eine mediane Dauer von 31 Monaten beobachtet. Stratifizierung in IPF#-Terzile zeigte einen Zusammenhang zwischen häufigeren Auftreten von MACE bei erhöhtem IPF# verglichen mit mittlerem und unteren Terzil (60 % vs. 24 bzw. 17 %) (Tabelle 2). Die Analyse zeitabhängiger Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven zeigte bei einer Konzentration unreifer Thrombozyten IPF# $\geq 7,632 \times 10^9/L$ eine Sensitivität von 70,7 % und eine Spezifität von 82,1 % für MACE. Patienten mit IPF# $\geq 7,632 \times 10^9/L$ hatten ein deutlich höheres Risiko, ein MACE zu erleiden (Odds Ratio 4,65) (Abb. 6).

Schlussfolgerung und klinische Interpretation

Die Bewertung der Effektivität einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer und die Vorhersage zukünftiger kardiovaskulärer Komplikationen sind für viele Patienten von großer Bedeutung. Unreife Thrombozyten sind reaktiver als reifere Thrombozyten und haben ein höheres prothrombotisches Potential. Thrombozytenumsatz bei der Bildung von Thromben wird durch erhöhte Freisetzung unreifer Thrombozyten mit höherem Aggregationspotential kompensiert. Die höhere Reaktivität der unreifen Thrombozyten vermindert die Fähigkeit mehrerer Aggregationshemmer, das Aggregationspotential der Thrombozyten tatsächlich zu inhibieren. Die erhöhte Konzentration unreifer Thrombozyten IPF# ist ein neuartiger hämatologisch-diagnostischer Parameter, der in der Routinehämatologie gemeinsam mit dem Blutbild gemessen werden kann. IPF# ist ein Biomarker für vermindertes Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer aufgrund von Restaktivität der Thrombozyten und hat einen besseren prädiktiven Nutzen als andere, traditionelle Thrombozytenfunktionstests [23]. Die Konzentration unreifer Thrombozyten kann außerdem dazu genutzt werden, das Risiko des Auftretens von schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen zu beurteilen.

Literatur

- [1] **Grove et al.** (2009): Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost.* 101(1):151–6.
- [2] **Lakkis et al.** (2004): Reticulated platelets in acute coronary syndrome: a marker of platelet activity. *J Am Coll Cardiol.* 44(10):2091–3.
- [3] **McBane et al.** (2014): Propensity for young reticulated platelet recruitment into arterial thrombi. *J Thromb Thrombolysis.* 37(2):148–54.
- [4] **Bernlochner et al.** (2015): Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 36(45):3202–10.
- [5] **Stratz et al.** (2016): Comparison of Immature Platelet Count to Established Predictors of Platelet Reactivity During Thienopyridine Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 68(3):286–93.
- [6] **Guthikonda et al.** (2008): Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 52(9):743–9.
- [7] **Wurtz M et al.** (2014): 24-hour antiplatelet effect of aspirin in patients with previous definite stent thrombosis. *Int J Cardiol.* 175:274–9.
- [8] **Henry P et al.** (2011): 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 105:336–44.
- [9] **Christensen KH et al.** (2014): Reduced antiplatelet effect of aspirin during 24 hours in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Platelets.* 26:230–5.
- [10] **Grove EL et al.** (2011): Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost.* 9:185–91.
- [11] **Capodanno D et al.** (2011): Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 4:180–7.
- [12] **Grove EL et al.** (2014): Can we improve the efficacy of low-dose aspirin? *Thromb Haemost.* 112:1077–8.
- [13] **Guthikonda et al.** (2007): Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost.* 5(3):490–6.
- [14] **Pascale et al.** (2012): Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood.* 119(15):3595–603.
- [15] **Ibrahim et al.** (2012): Immature platelet fraction (IPF) determined with an automated method predicts clopidogrel hyporesponsiveness. *J Thromb Thrombolysis.* 33(2):137–42.
- [16] **Perl et al.** (2014): Response to prasugrel and levels of circulating reticulated platelets in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 63(6):513–7.
- [17] **Cesari et al.** (2008): Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost.* 99(5):930–5.
- [18] **Baaten et al.** (2015): Gradual increase in thrombogenicity of juvenile platelets formed upon offset of prasugrel medication. *Haematologica.* 100(9):1131–8.
- [19] **Grove et al.** (2011): Increased platelet turnover in patients with previous definite stent thrombosis. *J Thromb Haemost.* 9(7):1418–9.
- [20] **Cesari et al.** (2013): Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study. *Thromb Haemost.* 109(5):846–53.
- [21] **Lopez-Jimenez et al.** (2013): Immature platelet fraction: a new prognostic marker in acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 66(2):147–8.
- [22] **Ibrahim et al.** (2014): Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 64(20):2122–9.
- [23] **Freyhofer et al.** (2015): Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thromb Haemost.* 114(3):459–68.

Weitere White Paper stehen Ihnen auf unserer Website zur Verfügung unter www.sysmex.de/whitepaper
www.sysmex.ch/whitepaper
www.sysmex.at/whitepaper

Sysmex Deutschland GmbH

Bornbarch 1, 22848 Norderstedt, Deutschland · Telefon +49 40 534102-0 · Fax +49 40 5232302 · info@sysmex.de · www.sysmex.de

Sysmex Suisse AG

Tödistrasse 50, 8810 Horgen, Schweiz · Telefon +41 44 718 38 38 · Fax +41 44 718 38 39 · info@sysmex.ch · www.sysmex.ch

Sysmex Austria GmbH

Odoakergasse 34–36, 1160 Wien, Österreich · Telefon +43 1 4861631 · Fax +43 1 486163125 · office@sysmex.at · www.sysmex.at

Die für Ihre Region zuständige Sysmex Niederlassung finden Sie unter www.sysmex-europe.com/contacts