

# Kontrolle der individuellen Wirksamkeit einer plättchenhemmenden Therapie – Status Quo

Michael Spannagl

Klinikum der Universität München

Die am häufigsten eingesetzten Plättchenhemmer sind die Zyklooxygenase-hemmende Acetyl-Salicyl-Säure (ASS) sowie der ADP-Rezeptor-Blocker Clopidogrel. Beide Substanzen haben relativ klar umschriebene pharmakologische Effekte die laborchemisch erfasst werden können. Bei der in vitro Kontrolle behandelten Patienten fällt jedoch auf, dass die Hemmung nicht bei allen Patienten gleichermaßen nachweisbar ist. Dies könnte einerseits an einem mangelnden Erfassung des Medikamenteneffektes liegen (fehlende Sensitivität des Assays) oder an einer tatsächlichen fehlenden Hemmwirkung im individuellen Patienten. Letzteres wird in der Literatur häufig als „Non-Response“ bzw. Resistenz bezeichnet. Als Ursache für eine Non-Response kommen in Frage eine mangelnde Compliance, unzureichende Resorption sowie ein erhöhter Thrombozytenumsatz. Da Clopidogrel erst in die aktive Form umgewandelt wird kommt hier eine nicht ausreichende Metabolisierung als potentielle Ursache hinzu.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Studien publiziert, die ein erhöhtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten die in vitro eine Non-Response für Aspirin (Gum 2003, Eikelboom 2002) oder Clopidogrel (Geisler 2006, Hochholzer 2006, Buonamici 2007) gezeigt haben. Eine Non-Response scheint insofern nicht nur einen Laborwert darzustellen, sondern tatsächlich eine Risikoerhöhung anzeigen zu können.

Die klinische Konsequenz einer laborchemischen „Non-Response“ der Plättchenhemmung liegt zunächst in der Aufklärung des Patienten und im Versuch die Wahrscheinlichkeit einer mangelnden Compliance zu minimieren. Hier kann bei der ASS-Medikation eine gastroprotektive Komedikation hilfreich sein. Eine im Vergleich stärkere Thrombozytenhemmung mittels 325 mg vs. 81 mg ASS (Gurbel 2007) bzw. mittels 150 mg vs. 75 mg Clopidogrel (von Beckerath 2007, Angiolillo 2007) ist in der Literatur gezeigt wurden, so dass eine Steigerung der ASS- bzw. Clopidogrel- Dosis bei nachgewiesener Non-Response erwogen werden kann. Ein klinischer Benefit durch eine solche Dosis-Steigerung wurde noch nicht prospektiv nachgewiesen. Der Patient sollte über das durch die Dosissteigerung geringfügig erhöhte Blutungsrisiko aufgeklärt werden.

Unterschiedliche Verfahren wurden bislang für das Monitoring der Plättchenhemmer vorgeschlagen:

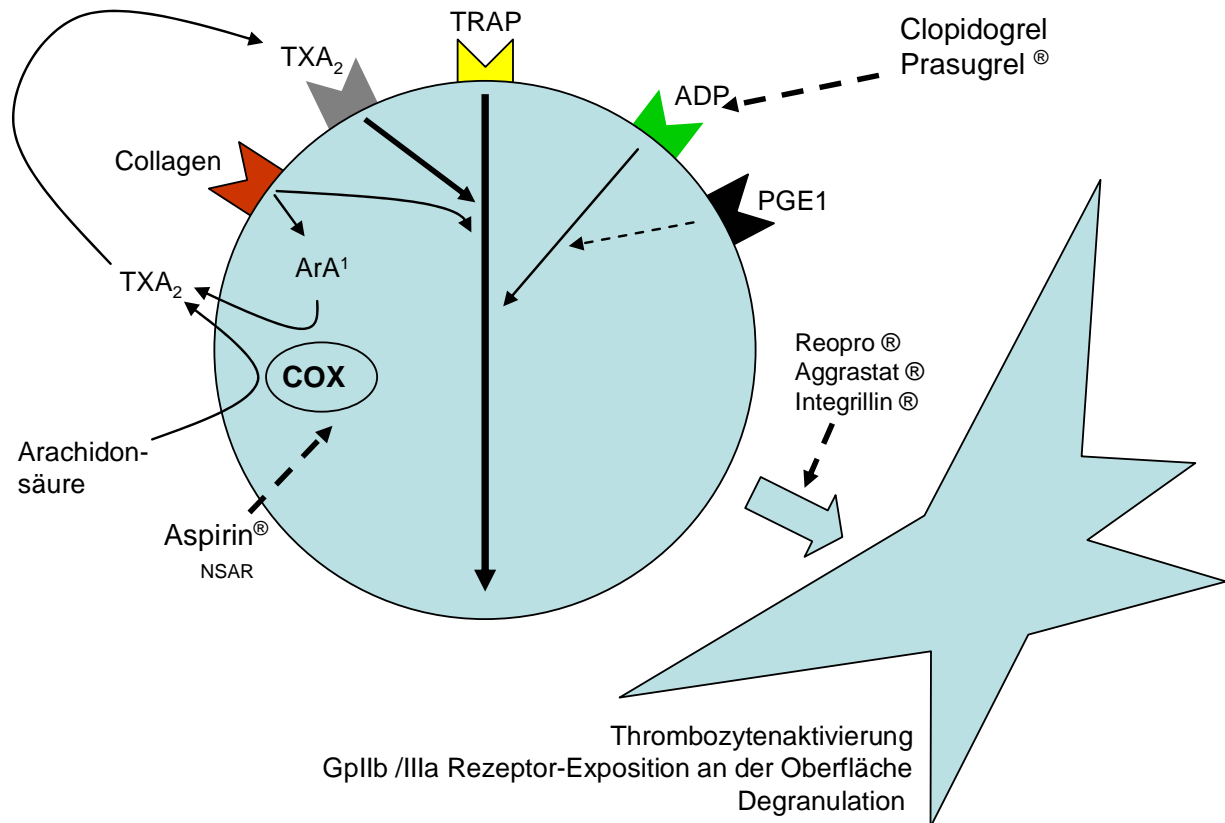
**Aggregationsverfahren** messen die Thrombozytenfunktion über die Aufzeichnung der Thrombozytenaggregation unter niedrigen Scherbelastungen. Dies geschieht entweder optisch im plättchenreichen Plasma oder im Vollblut über die Anheftung der Thrombozyten an metallische Sensoren (Multiplate<sup>®</sup>, Chronolog<sup>®</sup> Vollblutaggregometer) (Toth 2006). Für die Erfassung der ASS-Wirkung werden die Thrombozyten über Kollagen oder Arachidonsäure stimuliert und das Ausmass der Aggregation aufgezeichnet. Die Arachidonsäure stellt direkt das Substrat der Zyklooxygenase dar und ist deshalb spezifischer als Kollagen für die ASS-Wirkung. Für die Erfassung des Clopidogrels erfolgt die Stimulation der Thrombozyten mittels ADP oder einer Kombination von ADP mit dem natürlichen Inhibitor Prostaglandin E1.

Das Verifynow-System (Accumetrics<sup>®</sup>) misst die Thrombozytenaggregation im Vollblut mittels der Messung der Agglutination Fibrinogen-beschichteter Latex-Beads (Smith 1999). Die Aktivierung erfolgt ähnlich wie in den Aggregationstesten mittels Arachidonsäure für die Erfassung von Aspirin bzw. mittels ADP und PGE1 für die Messung von Clopidogrel. Der Test wird in einer Cartridge durchgeführt und ist sehr einfach zu bedienen, ist jedoch sehr kostenaufwändig und wird nur in wenigen Herzkatheterlabors eingesetzt..

Seltener durchgeführte Verfahren sind die Messung des Thromboxan-Metabolite im Urin oder Blut mittels Immunassays für das Monitoring von ASS, bzw. die durchflusszytometrische Messung des VASP-Proteins für die Detektion des Clopidogrels. Das VASP-Protein wird bei Bindung von ADP an den Rezeptor an der Thrombozytenoberfläche aktiviert. Die Thromboxan-Metabolite hingegen

akkumulieren im Blut und Urin von Individuen, die eine intakte Cyclooxygenase-Aktivität der Thrombozyten aufweisen.

Einen eingeschränkten Stellenwert hat hier der Platelet Function Analyzer (PFA), da ein Messen der Clopidogrel Wirkung nicht zuverlässig möglich ist,



Mit einem Vollblutaggregationsverfahren zeigen sich etwa 10 % der ASS Patienten und 15-20 % der Clopidogrel-Behandelten (Tagesdosis 75 mg) hinsichtlich der Funktionalität der Thrombozyten nicht signifikant gehemmt. (Calatzis, Spannagl 2007). Es gibt keine den Autoren bekannte prospektive Interventionsstudie zur Thrombozytendiagnostik, d.h. eine Studie in der gezeigt wurde, dass eine Anpassung der Therapie basierend auf dem Ergebnis eines Thrombozytenfunktionstests ein besseres klinisches Ergebnis gebracht hat. Auf der anderen Seite häufen sich in der Literatur die Hinweise, dass Patienten, die trotz indikationsgerecht verordneter (und eingenommener?) plättchenhemmender Medikation eine normwertige Thrombozytenfunktion aufweisen, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen (Gum 2003, Geisler 2006, Hochholzer 2006, Buonamici 2007). Wir betrachten es insofern auch bei der aktuellen Datenlage für akzeptabel, wenn man bei Hochrisikopatienten oder Patienten mit Therapieversagen basierend auf der in vitro Thrombozytenfunktionstestung reagiert.

Einen Patienten, der unter plättchenhemmender Therapie steht und in vitro eine „Non-Response“ zeigt (normwertige Aggregation), aufzuklären und ihn nach evtl. Nebenwirkungen seiner Medikamente zu befragen, ist auf jeden Fall sinnvoll. Ebenso kann man bei hospitalisierten Patienten die korrekte Applikation der Medikation überprüfen und ggfls. nachholen. Wenn eine gute Compliance wahrscheinlich ist, kann man eine Dosiserhöhung der Medikation erwägen, sofern die erhöhte Dosis für die entsprechende Indikation akzeptabel und sicher ist. Eine Dosiserhöhung von 100 mg ASS auf 300 mg, bzw. von 75 mg Clopidogrel auf 150 mg (von Beckerath 2007, Angiolillo 2007) ist bei einem Patienten, der ein hohes Risiko für Thromboembolien und ein durchschnittliches Blutungsrisiko aufweist, nach aktueller Datenlage als akzeptabel einzuschätzen und wird von vielen Kollegen bei entsprechender klinischer Einschätzung des Patienten auch ohne Laborwert umgesetzt. Hier sollte der Patient über die Dosiserhöhung und das geringfügig erhöhte absolute Blutungsrisiko aufgeklärt werden. Wenn die „Non-Response“ trotz Aufklärung und Dosisanpassung persistiert, kann man den Wechsel auf eine alternative Medikation erwägen, sofern für die klinische Situation des Patienten zugelassene Alternativen bestehen. Im Fall einer ASS-Non-Response wäre eine Alternative für viele Indikationen der Wechsel zu 75 mg Clopidogrel oder die duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel. Bei einer Clopidogrel-Non-Response ist neben der Dosiserhöhung in Einzelfällen auch ein Ansprechen des Patienten auf Ticlopidin beschrieben. Auch hier ist die Aufklärung der Patienten sehr wichtig.

- Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, Zenni MM, Guzman LA, Bass TA, Costa MA. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation*. 2007 Feb 13;115(6):708-16.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
- Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Panicia R, Moschi G, Gori AM, Abbate R, Antoniucci D. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 19;49(24):2312-7.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002 Apr 9;105(14):1650-5.
- Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(20):2420-5.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):961-5. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 7;48(9):1918.
- Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, Gesheff T, Chaganti SK, Etherington A, Tantry US. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007 Jun 26;115(25):3156-64.
- Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Buttner HJ, Neumann FJ. 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 Nov 7;48(9):1742-50.
- Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff AM, Coleman JC, Lee TT, Hillman RS, Collier BS. Rapid platelet-function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation*. 1999 Feb 9;99(5):620-5.
- Toth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost*. 2006 Dec;96(6):781-8.
- von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A, Pogatsa-Murray G, Sibbing D, Graf I, Schomig A. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J*. 2007 Feb 1;
- Calatzis A., Spannagl M. Ist ein Monitoring von Thrombozytenhemmern praktikabel? Ein neuer Ansatz auf der Basis der Vollblutaggregation, DMW 2007 submitted