

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

## Duale Plättchenhemmung: ist die Zeit reif für ein Therapiemonitoring?

AMB 2011, 45, 33

### Duale Plättchenhemmung: ist die Zeit reif für ein Therapiemonitoring?

**Zusammenfassung:** Ergebnisse einer monozentrischen Studie (5) zeigen, dass nach Anlage eines koronaren Stents bei 41,7% der Patienten die Aggregation der Thrombozyten mit der Standardtherapie (100 mg/d ASS plus 75 mg/d Clopidogrel) unzureichend gehemmt ist. Jeder Dritte hat in einem Thrombozytenfunktionstest eine verminderte Clopidogrel- und jeder Fünfte eine verminderte ASS-„Response“. Durch Steigerung der Tagesdosen von ASS bzw. Clopidogrel lässt sich diese „Resistenz“ zum Teil überwinden. Alternativ kommt ein Wechsel auf einen anderen Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor-Blocker in Betracht. Da mit der Dosissteigerung sehr wahrscheinlich auch das UAW-Risiko steigt, raten wir derzeit dazu, solange entsprechende Studien fehlen, Thrombozytenfunktionstests nur bei klinischem Therapieversagen (Stent-Thrombose, Reinfarkte, „Target lesion-Revaskularisation“) oder hohem Risiko für eine Stent-Thrombose (mehrere benachbarte Drug eluting Stents, komplexe Interventionen) durchzuführen und die plättchenhemmende Therapie nach diesen Testergebnissen auszurichten (s. Abb. 1).

Einige Patienten, die nach Anlage koronarer Stents eine duale Plättchenhemmung mit ASS plus einem ADP-Rezeptor-Blocker (Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin) erhalten, sind gegen eine oder sogar beide Wirkstoffklassen „resistent“. Resistent bedeutet, dass bei einem Thrombozytenfunktionstest unter laufender Therapie mehr als 50% der Thrombozyten noch funktionstüchtig sind und aggregieren (1). Diese Patienten werden auch als „Low- oder „Non-Responder“ bezeichnet.

Ein vermindertes In-vitro-Ansprechen auf die Plättchenhemmung ist mit einer schlechteren Prognose von Patienten mit Stent oder nach akutem Koronarsyndrom assoziiert. Nach einer Metaanalyse der publizierten Studien zur „Aspirinresistenz“ errechnet sich eine Odds Ratio von 3,78 (95%-CI: 2,34-6,11) für eine schlechtere kardiovaskuläre Prognose (2). In einer Substudie der TRITON-TIMI 38-Studie (Vergleich von Clopidogrel plus ASS vs. Prasugrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom und Stent)

wurden die Seren von 1744 Patienten auf ein genetisch bedingtes Minderansprechen auf Clopidogrel untersucht (3). Diese Analyse ergab, dass die Merkmalsträger (Clopidogrel-„Low-Responder“) ebenfalls signifikant schlechter abschnitten, sowohl hinsichtlich des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (12,1% vs. 8%) als auch des Risikos, eine Stent-Thrombose zu erleiden (2,6% vs. 0,8%). Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob nicht jeder Patient, der eine duale Plättchenhemmung erhält, nicht nur auf eine „Low- oder No-Response“ auf ASS, sondern auch auf den ADP-Rezeptorblocker untersucht werden muss, um die Therapie nach Maß zu schneiden. Bislang war dies aus zwei Gründen nicht sinnvoll: zum einen, weil es keinen akzeptierten Goldstandard für Thrombozytenfunktionstests gibt und zum anderen, weil unklar ist, wie mit einem „Low-Responder“ umzugehen ist.

Zu den Thrombozytenfunktionstests ist zu bemerken, dass viele angeboten und verwendet werden, jedoch die Rate der „Low-Responder“ je nach verwendetem Test stark variiert (vgl. 4). So fand man bei denselben Seren, die mit sechs verschiedenen Tests untersucht wurden, eine „Aspirinresistenz“ zwischen 6% und 60% (5). Die Validität der Tests ist also sehr in Frage zu stellen. Wie wäre nun mit den „Low-Respondern“ zu verfahren, stünde ein guter Test zur Verfügung?

Eine prospektive monozentrische Interventions-Studie aus Bochum könnte den Weg weisen (6). In dieser als BOCLA-Plan bezeichneten Studie wurde ein fixer Algorithmus bei pathologischen Testergebnissen geprüft. 504 Patienten (mittleres Alter 64,3 Jahre, 30,5% Frauen) erhielten nach koronarer Stent-Implantation, wie allgemein üblich, eine Loading-Dosis (500 mg ASS, 600 mg Clopidogrel) und danach eine Dauertherapie mit täglich 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel. Nach 48, spätestens aber 72 Stunden, erfolgte eine Thrombozytenfunktionsdiagnostik mit der sog. Whole Blood Aggregometry, die nach Angaben der Autoren billig ist und nur zehn Minuten dauert. Hierbei wurden die Thrombozyten der Patienten mit ADP für die „Clopidogrel-Response“ und mit Arachidonsäure für die „ASS-Response“ stimuliert.

Bei 19,4% der Patienten wurde ein vermindertes Ansprechen auf 100 mg ASS gefunden und bei 30,8% auf 75 mg Clopidogrel. 8,5% der Patienten sprachen auf beide Plättchenhemmer schlecht an („doppelte Low-Response“). Risikofaktoren für eine „Low-Response“ waren unter anderem ein akutes Koronarsyndrom (OR: 1,94; CI: 1,08-3,48;  $p = 0,03$ ), Diabetes mellitus (OR: 1,78; CI: 1,08-2,94;  $p = 0,03$ ), eine erhöhte Konzentration des CRP und erhöhte Thrombozytenwerte ( $p = 0,02$ ).

Im Falle einer „Low-Response“ wurde nach einem festen Plan reagiert: Clopidogrel wurde erneut mit 600 mg „geloadet“ und dann die Erhaltungsdosis auf 150 mg/d verdoppelt. Bestand bei Kontrollmessungen weiterhin eine Low Response, wurde auf einen anderen ADP-Rezeptorblocker gewechselt: entweder auf Ticlopidin (Loading 500 mg, Dauertherapie 250 mg/d) oder – nach der

Zulassung – auf Prasugrel (Loading 60 mg, 10 oder 20 mg/d Erhaltungsdosis). Bestand weiterhin eine unzureichende „Response“, wurde die Diagnose „Non-Responder“ gestellt. Bei diesen sollte pragmatisch mit 150 mg/d Clopidogrel weiterbehandelt werden. Alle Patienten, die erhöhte Dosen eines ADP-Rezeptorblockers erhielten, durften wegen der befürchteten höheren Blutungsgefahr die duale Plättchenhemmung nur vier Wochen (Bare metal Stent) bzw. sechs Monate (Drug eluting Stent) einnehmen.

Alle „ASS-Low-Responder“ wurden erneut mit 500 mg ASS geloadet und erhielten dann 300 mg/d ASS und bei weiterbestehendem ungenügendem Ansprechen 500 mg/d. Bestand danach weiterhin keine ausreichende Hemmung, wurde die Diagnose „ASS Non-Responder“ gestellt.

**Ergebnisse:** Ein vermindertes Ansprechen auf ASS konnte bei allen Patienten durch eine Steigerung der Dosis überwunden werden, d.h. es wurden also per Definition keine „ASS-Non-Responder“ gefunden. Eine Clopidogrel-Resistenz konnte dagegen bei 9,5% aller Patienten durch die Verdopplung der Dosis nicht überwunden werden. Durch eine Umstellung von Clopidogrel auf Ticlopidin gelang es jedoch, nochmals bei 3,9% der Patienten die Thrombozyten ausreichend zu hemmen, so dass nur bei 5,6% der Patienten die Diagnose „Non-Responder“ gestellt wurde. Als nach seiner Zulassung Prasugrel anstelle von Ticlopidin verordnet wurde, konnten die Thrombozyten aller Patienten, die auf Clopidogrel nicht ansprachen, adäquat gehemmt werden. In dieser Kohorte gab es keine „Non-Responder“ mehr auf eine ADP-Rezeptor-Blockade.

Kritisch sei angemerkt, dass den Arzneimittelinteraktionen in dieser Studie zu wenig Beachtung geschenkt wurde. So hatten immerhin 40% der „Clopidogrel Low-Responder“ einen Protonenpumpenhemmer als Dauermedikation, der die Aktivierung des Clopidogrels behindert haben könnte. Man hätte vor einer Dosissteigerung zunächst die problematische Komedikation absetzen müssen. Warum sollte man nun nicht gleich alle Patienten mit höherer Dosis ASS und Prasugrel behandeln und auf die Testung verzichten? Erstens, weil nicht jeder Patient so hohe Dosen benötigt und zweitens, weil das Blutungsrisiko mit höherer Dosis steigt. Eine maßgeschneiderte Therapie aus Sicherheits- und ökonomischen Überlegungen heraus erscheint uns als der richtige Weg. Ob aus der von den Autoren vorgeschlagenen Strategie „test and treat“ bei der dualen Plättchenhemmung am Ende auch ein klinischer Nutzen für die Patienten resultiert, müssen laufende randomisierte, prospektive Studien zeigen (7). Solange sollte aus unserer Sicht nur bei Bedarf getestet werden, etwa bei klinischem Therapieversagen oder hohem Risiko für eine Stentthrombose (s. Abb. 1).

## Literatur

1. Smith, S.C., et al.: Circulation 2006, **113**, 156. [Link zur Quelle](#)

2. Snoep, J.D, et al.: Arch.Intern. Med. 2007, 167, 1593. [Link zur Quelle](#)
3. Mega, J.L., et al. (TRITON-TIMI 38 = **T**Rial to assess **I**mprovement in **T**herapeutic **O**utcomes by optimizing platelet **I**nhibition with prasugrel 38 – **T**hrombolysis **I**n **M**ycardial **I**nfarction 38): N. Engl. J. Med. 2009, **360**, 354. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 2002, **36**, 62a [Link zur Quelle](#) und AMB2006, **40**, 16. [Link zur Quelle](#)
5. Lordkipanidzé, M., et al.: Eur.Heart J. 2007, **28**, 1702. [Link zur Quelle](#)
6. Neubauer, H., et al. (BOCLA-Plan = **B**Ochum **C**Lopidogrel and **A**spirin Plan): BMS Med. 2011, **9**, 3. [Link zur Quelle](#)
7. GRAVITAS = **G**auging **R**esponsiveness with **A**verifynow assay-**I**mpact on **T**hrombosis **A**nd **S**afety. [Link zur Quelle](#)
8. Mani, H., et al.: Hämostaseologie 2010, **30**, 217. [Link zur Quelle](#)

Image not found or type unknown



#### Schlagworte zum Artikel:

[Acetylsalicylsäure](#), [Akutes Koronarsyndrom](#), [Angina pectoris](#), [Aspirin-Resistenz](#), [Azetylsalicylsäure](#), [BOCLA-Plan](#), [Clopidogrel](#), [GRAVITAS-Studie](#), [Herzinfarkt](#), [Koronare Herzkrankheit](#), [Myokardinfarkt](#), [Prasugrel](#), [Stent](#), [Thrombozytenaggregationshemmer](#), [Ticlopidin](#), [TRITON-TIMI 38-Studie](#),

#### Verlässliche Daten zu Arzneimitteln

**DER ARZNEIMITTELBRIEF** informiert seit 1967 Ärzte, Medizinstudenten, Apotheker und Angehörige anderer Heilberufe über Nutzen und Risiken von Arzneimitteln.

**DER ARZNEIMITTELBRIEF** erscheint als unabhängige Zeitschrift ohne Werbeanzeigen der Pharmaindustrie. Er wird ausschließlich durch seine Leserinnen und Leser, d. h. durch die Abonnenten, finanziert. Wir bitten Sie deshalb um Verständnis, dass wir aktuelle Artikel nur auszugsweise veröffentlichen können.

**DER ARZNEIMITTELBRIEF  
als Mitherausgeber**

**Gute Pillen – Schlechte Pillen**

- unabhängige Gesundheitsinformationen für interessierte Laien
- Werbefrei und ohne Einfluss der Pharmaindustrie
- neutrale Berichte über Vor- und Nachteile von Therapien
- wissenschaftlich fundiert

**Zuverlässige Fakten finden  
zum Studentenpreis**



**DER ARZNEIMITTELBRIEF  
ist Mitglied in der**



**Werden Sie Abonnent!**

- 12 Ausgaben pro Jahr
- Onlinezugang zum Archiv mit über 3000 Artikeln
- 36 CME Punkte pro Jahr für Ihr Konto bei der Ärztekammer

\*Acetylsalicylsäure, Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Akutes Koronarsyndrom, Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Angina pectoris, Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Aspirin-Resistenz, ASS- und Clopidogrel-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Azetylsalicylsäure, Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*BOCLA-Plan, Alternative bei Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Clopidogrel, Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*GRAVITAS-Studie, Alternative bei Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Herzinfarkt, Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Koronare Herzkrankheit, Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Myokardinfarkt, Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Prasugrel, Alternative bei Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Stent, Alternative bei Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Thrombozytenaggregationshemmer, Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*Ticlopidin, Alternative bei Clopidogrel- und ASS-Resistenz nach Stent-Anlage, Thrombozyten-Laborteste, therapeutisches Vorgehen, Therapie-Monitoring \*TRITON-TIMI 38-Studie, genetisch bedingte Clopidogrel-Resistenz nach Stent-Anlage