



Labor im Dialog

April 2009

Von „Resistenz“ oder „Nichtansprechen“ ist die Rede, wenn es einer Substanz nicht gelingt, auf sein pharmakologisches Target einzuwirken. Entweder die Substanz erreicht das Zielorgan nicht oder das Zielorgan ist nicht empfänglich für die Substanz. Zielorgan von Aspirin und Clopidogrel ist der Thrombozyt, dessen Funktionstüchtigkeit unbeeinflusst bliebe. Da nur Laboranalysen die Funktion der Blutplättchen überprüfen können, könnte auch die Bezeichnung „Labor-Resistenz“ Verwendung finden. Es gibt aber eine Vielzahl Testsysteme, die mehr oder weniger spezifisch die antithrombozytäre Wirkung von Aspirin und Clopidogrel messen. Ein Beispiel ist der häufig eingesetzte PFA-100®, der einfach zu bedienen, aber wenig robust ist. Er unterliegt Einflüssen, die mit der Medikation nichts zu tun haben. Dagegen wäre unter „klinischer Resistenz“ ein Behandlungsversagen zu verstehen, d.h. Patienten erleiden trotz Aspirin oder Clopidogrel ein atherothrombotisches Ereignis. Wie deckungsgleich sind „Laborresistenz“ und „klinische Resistenz“? Können Laborteste tatsächlich die Wahrscheinlichkeit für einen erneuten Gefäßverschuß vorhersagen? Nach einer Mitte März erschienen großen Studie des Deutschen Herzzentrums München korreliert der Befund eines Plättchenfunktionstests mit der Wahrscheinlichkeit für eine Stentthrombose (1).

Aspirin-Resistenz – Klinische Daten

Die Prävalenz der Aspirin-Resistenz schwankt bei stabiler KHK zwischen 5% und 69%, beim akuten Koronarsyndrom zwischen 23% und 83% und nach Bypass-Op zwischen 20% und 74%. Diese große Variationsbreite verwundert nicht, da es eine einheitliche Definition für die Aspirin-Resistenz nicht gibt und unterschiedliche Testsysteme verwendet werden. Zur klinischen Bedeutsamkeit der Aspirin-Resistenz erschienen zahllose Studien, in der Zwischenzeit auch vier Metaanalysen. Nach den zwei umfangreichsten Metaanalysen mit gepoolten 2930 bzw. 6450 Patienten haben aspirinresistente Patienten ein 3,9- bzw. 1,6-Fach höheres Risiko für ein vaskuläres Ereignis. Das Mortalitätsrisiko stieg sogar um das 6-Fache (2,3). Wurden nur prospektive Studien zusammengefasst, war das Aspirin-Nichtansprechen mit einem 2-Fach höheren Risiko für eine erneute Ischämie verknüpft (4). Aus dem Datenpool seien die zwei Studien mit der längsten Beobachtungszeit (im Mittel 4 Jahre) herausgegriffen (5,6): Danach hatten bei stabiler KHK einmal nicht-signifikant 36% der aspirinresistenten Patienten (gegenüber 24%) und einmal signifikant 88% der Aspirinresistenten (gegenüber 46%) ein erneutes vaskuläres Ereignis zu beklagen. Beide Studien umfassten nur wenig mehr 100 Patienten. Die geringe Fallzahl ist ein Manko der meisten Studien, aber auch das meist retrospektive Studiendesign oder die Überwachung der Compliance. Die Plättchenfunktion wurde meist nur einmal getestet. Die Plättchenhemmung wirkt aber nicht immer konstant über die Zeit, sondern kann Schwankungen unterworfen sein. Bei einer zweiten Blutentnahme kann ein vormals „aspirinresistenter“ Patient durchaus auf Aspirin ansprechen, ohne dass die Aspirindosis geändert wurde. Die meisten Studien verzichteten

auf eine Kontrolluntersuchung vor Aspirineinnahme. Der beobachtete Effekt einer „Resistenz“ mag daher gar nicht auf ein pharmakologisches Nicht-Ansprechen zurückzuführen sein, sondern auf eine bereits vorbestehende hohe Plättchenreaktivität. Nach einer kürzlich publizierten Untersuchung wird Aspirinresistenz zumindest zum Teil durch eine vorbestehende Hyperreaktivität der Plättchen verursacht (7), wie sie für Diabetiker und Raucher durchaus charakteristisch ist. Gemessen wird also die Summe aus gesteigerter Reagibilität der Thrombozyten und des pharmakodynamischen Effektes von Aspirin. Letztlich kommt es auf diesen summarischen Effekt an, der sich nachweislich auf den klinischen Outcome auswirkt. Die korrekte Bezeichnung müsste also nicht „Aspirin-Resistenz“, sondern eher „Durch Aspirin nicht gehemmte thrombozytäre Restreaktivität“ lauten.

Aspirin-Resistenz – praktische Konsequenzen

- Besteht der klinische Verdacht auf Aspirin-Nichtansprechen, sollten zunächst Dosis und Compliance überprüft werden.
- Eine Wechselwirkung mit anderen Medikamenten ist auszuschließen. So kann **Ibuprofen** (aber auch Indometazin, Naproxen), wenn vor Aspirin eingenommen, das aktive Zentrum der Cyclooxygenase blockieren und Aspirin verfehlt sein Target.
- Es sollte ein Labortest eingesetzt werden, der den aspirin-sensitiven Aktivierungsweg im Thrombozyten anspricht. Wir setzen die Arachidonsäure-induzierte Plättchenaggregation am **Impedanzaggregometer (MULTIPLATE®)** ein. Der oftmals eingesetzte PFA-100® kann eine Resistenz vortäuschen, da dieses Gerät sehr empfindlich auf den von Willebrand-Faktor (Akutphaseprotein!) reagiert.
- Aspirin-Resistenz kann ein **vorübergehendes Phänomen** sein. Ein Kontrolluntersuchung ist bei erstmals positiven Befund anzuraten.
- Ein laborchemisch nachgewiesenes Nichtansprechen kann mit einer **höheren Aspirindosis durchbrochen** werden (8), doch ist der klinische Nutzen noch unzureichend belegt.
- Eine weitere Option ist die **Kombination mit Clopidogrel**. Mittels einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass aspirinresistente Patienten mit einer stabilen KHK durch die zusätzliche Gabe von 75mg Clopidogrel tatsächlich signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse zu beklagen hatten (9). Studien mit einer ausreichenden Fallzahl fehlen aber. Der Aspirin nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial (ASCET) ist eine laufende Studie, bei der aspirinresistente KHK-Patienten randomisiert Aspirin weiter einnehmen oder auf Clopidogrel wechseln (10).

Clopidogrel-Resistenz – Klinische Daten

Uneinheitliche Definition des Nichtansprechens, unterschiedliche Nachweismethoden und geringe Fallzahlen erschweren auch im Fall der Clopidogrel-Resistenz die Interpretation der Daten. Clopidogrel-Resistenz ist bei 5% bis 44% der Patienten zu finden. Clopidogrel-Nonresponder nach elektiver perkutaner Koronarintervention

(PCI) haben ein *höheres kardiovaskuläres Risiko* als Clopidogrel-Responder (11). In einer Kohorte von Patienten mit stabiler Angina nach elektiver PCI sprachen die beiden Studienpersonen mit subakuter Stentthrombose nicht auf Clopidogrel an (12). Prognostischer Wert hatte die Messung der Plättchenreaktivität nach Intervention: Eine *Myokardnekrose* wird nach Stenting bei Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) häufiger bei Clopidogrel-Nonrespondern diagnostiziert. (13) Eine hohe Plättchenreaktivität stellte bei NSTEMI-Patienten das einzige Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse in einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen dar (14). Es kam dabei nicht auf die Loading-Dosis an. Ein erhöhtes Risiko für eine *späte Stentthrombose* konnte bei Clopidogrel-Nonrespondern mit Drug-eluting stents demonstriert werden (15).

Die kürzlich publizierte, prospektiv angelegte Studie des Deutschen Herzzentrums München schloss 1608 KHK-Patienten mit PCI ein. Nach Anlage eines Drug-eluting stent hatten Clopidogrel-Nonresponder ein *11-Fach höheres Risiko für eine Stentthrombose innerhalb 30 Tagen*. Clopidogrel-Nichtansprechen hatte Vorhersagekraft unabhängig von Diabetes, Rauchen, BMI, Ejektionsfraktion, Thrombozytenzahl oder klinischem Bild der KHK. Der langfristige Outcome wurde nicht untersucht. Das Ansprechen auf Clopidogrel wurde hier mit Hilfe eines Impedanzaggregometer (MULTIPLATE®) untersucht. Diese Methode hat Vorteile gegenüber anderen Testverfahren, da die sensiblen Plättchen durch das Hirudin im Röhrchen (anders als Citrat) und die nicht notwendige Zentrifugation geschont werden. Anders als bei der herkömmlichen Aggregometrie wird mit weitgehend standardisierten Reagenzkonzentrationen gearbeitet.

Clopidogrel-Resistenz – praktische Konsequenzen

- Eine Clopidogrel-abschwächende Wirkung von Medikamenten, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wurde diskutiert. Hierzu zählen insbesondere die häufig verschriebenen Statine. Eine mögliche klinische Bedeutung dieser Beobachtung war nicht überzeugend zu zeigen. **Omeprazol**, nicht aber Pantoprazol reduziert nachweislich die aggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel (16).
- Clopidogrel ist ein P2Y₁₂-ADP-Rezeptor-Antagonist. Es muss deshalb zur Überprüfung des Nichtansprechens eine ADP-abhängige Methode verwendet werden. Wir nutzen die ADP-induzierte Plättchenaggregation am **Impedanzaggregometer (MULTIPLATE®)** ein. Durch Zugabe von Prostaglandin E₁ kann die Sensitivität gesteigert werden.
- Bei Patienten mit elektivem PCI führte eine **zusätzliche Loading-Dosis von 600mg und 2x 75mg Erhaltungstherapie** zu einer Reduktion der Nichtansprechens von 24% auf 5%. Bei persistierender Resistenz wird ein Wechsel auf 2x250mg Ticlopidin empfohlen. Der klinische outcome dieser Strategie wurde nicht überprüft (17). Wurde bei Nichtansprechen bis zu **dreimal eine Loading-Dosis von 600mg** appliziert, konnte tatsächlich die Rate an kardiovaskulären Ereignissen innerhalb 30 Tage signifikant gesenkt werden (0% gegenüber 10% bei einer unverändert fortgeführten Therapie). Die Blutungsrate unterschied sich dabei nicht (18).
- Eine **Triple-Therapie aus ASS, Clopidogrel und Cilostazol (Pletal®)**, ein Phosphodiesterase III-Hemmer, seit 2007 zur Therapie der pAVK zugelassen) reduziert nach stenting die Plättchenreaktivität wirksamer als eine höhere Clopidogrel-Erhaltungsdosis

(2x75mg) (3 % gegenüber 27%). Die erst Ende März veröffentlichte Studie berichtet keine klinischen Daten (19).

- Alternativ könnte nach PCI Clopidogrel durch **Prasugrel (EFIENT®)** ersetzt werden, einem ADP-Rezeptor-Antagonisten mit schnellerem Wirkeintritt und geringerer individueller Variabilität. Eine Loading dose von 60mg und Erhaltungstherapie von 10mg/Tag hat sich gegenüber Clopidogrel als überlegen herausgestellt (TRITON-TIMI 38)(20). Die Zulassung von Prasugrel für die Prävention und Reduktion von atherothrombotischen Ereignissen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die sich einer PCI unterziehen müssen, wurde am 23. Februar 2009 von der Europäischen Kommission erteilt. Weitere Substanzen werden gegenwärtig in Phase III-Studien getestet (PLATO, CHAMPION, OASIS-7).

Literatur:

1. Sibbing D et al. J Am Coll Cardiol 2009;53:849-56.
2. Krasopoulos G et al. Br Med J 2008;336:195-8.
3. Crescente M et al. Thromb Haemost 2008;99:14-26.
4. Reny JL et al. J Thromb Haemost 2008;6:444-50.
5. Andersen K et al. Thromb Res 2002;108:37-42.
6. Stejskal D et al. Eur J Intern Med 2006;17:349-54.
7. Freilinger AL et al. J Thromb Haemost 2008;6:2035-44.
8. Syrbe G et al. Clin Appl Thromb Haemost 2001;7:209-13.
9. Pamukcu B et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2007;18:187-92.
10. Petterson et al. Scand Cardiovasc J 2004;38:353-6.
11. Geisler et al. Eur Heart J 2006;27:2420-5.
12. Muller I et al. Thromb Haemost 2003;89:783-7.
13. Cuisset et al. Thromb Haemost 2007;97:282-7.
14. Cuisset et al. J Am Coll Cardiol 2006;48:1339-45.
15. Buonamici P. et al. J Am Coll Cardiol 2007;49:2312-7.
16. Sibbing D. et al. Thromb Haemost 2009;101:prepublished online.
17. Neubauer H et al. Thromb Haemost 2008;99:357-62.
18. Bonello L et al. J Am Coll Cardiol 2008;51:1404-11.
19. Jeong YH et al. J Am Coll Cardiol 2009;53:1101-9.
20. Wiviott SD et al. N Engl J Med 2007;357:2001-15.

Überprüfung der Thrombozytenfunktion im Hämostasikum

Sie können die Reaktivität der Thrombozyten Ihrer Patienten unter Aspirin oder Clopidogrel im Hämostasikum überprüfen lassen. Auch die Abklärung einer thrombozytären Dysfunktion bei klinischer Blutungsneigung ist möglich. Entnahme und sofortige Verarbeitung der Blutproben vor Ort sind das Optimum. Blutplättchen verlieren nach Entnahme schnell ihre Funktionstüchtigkeit. Die Thrombozytenfunktion kann valide nur in einem Zeitraum von 2 Stunden nach Entnahme getestet werden. Deshalb bieten wir Anamneseerhebung und Blutentnahme im Hämostasikum an. Nach Rücksprache kann auch unser Kurierdienst Blutproben unter Wahrung der Zwei-Stunden-Frist ins Labor transportieren. Wir stellen Spezialröhrchen mit hirudinbeschichteten Kügelchen zur Verfügung. Überweisende Kollegen erhalten – spätestens nach 10 Tagen – neben dem Laborbefund einen Arztbrief mit therapeutischen Empfehlungen.

Veranstaltungshinweis

Am Samstag, den 17. Oktober 2009 wird sich das **2. Seeoner Gerinnungsforum** eingehend mit dem Thema „*Thrombozytenaggregationshemmung*“ befassen. Es geht dabei auch um Aspirin- und Clopidogrel-Resistenz .

Herausgegeben von:

Hämostasikum München

Priv.-Doz. Dr. med. Christian M. Schambeck
Haderunstr. 10, 81375 München
Tel. 089/520 46 16-0, Fax: -16
E-Mail: info@haemostasikum.de
Internet:www.haemostasikum.de