

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Akutes Koronarsyndrom: Duale
Plättchenhemmung mit Clopidogrel
oder Prasugrel? Ergebnisse einer
Patientenerhebung an 178
kardiologischen
Rehabilitationspatienten
(CLOPRA-Studie) // Acute coronary
syndrome: DAPT with Clopidogrel or
Prasugrel?**

Piper J, Walscheid R

Tennant L (†)

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2016; 23

(7-8), 182-188

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Akutes Koronarsyndrom: Duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel oder Prasugrel?

Ergebnisse einer Patientenerhebung an 178 kardiologischen Rehabilitationspatienten (CLOPRA-Studie)

J. Piper¹, R. Walscheid², L. Tennant (†)

Kurzfassung: Ziele und Fragestellungen: – Anteile von Clopidogrel Low- und Non-Respondern, Effekte von Komedikationen und Begleiterkrankungen bei älteren Patienten mit akutem Koronarsyndrom, behandelt mit ASS plus Clopidogrel; – Verringerung der Thrombozyten-Reagibilität durch Umstellung auf Prasugrel (5 oder 10 mg). **Hintergrund:** Das bekannte Phänomen der Clopidogrel-Resistenz wurde anhand älterer Patienten mit akutem Koronarsyndrom evaluiert, positive Effekte einer Umstellung auf Prasugrel erfasst. **Methode:** Thrombozyten-Reaktivitätsindizes (TRI) wurden mittels VASP-Tests ermittelt, Patienten mit mangelhafter Clopidogrel-Response auf Prasugrel umgestellt und nochmals mittels VASP-Tests evaluiert. Erhobene Daten wurden statistisch analysiert. **Ergebnisse:** Im Gesamtkollektiv (n = 178, Altersdurchschnitt: 74,1 ± 0,6 Jahre) zeigten 44,4 % eine eingeschränkte Clopidogrel-Response. Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen waren keine signifikanten Einflussfaktoren. Die TRI-Werte aller Clopidogrel-Low-/Non-Responder konnten durch Umstellung auf Prasugrel verringert werden. Patienten ab 75 Jahren zeigten unter 5 mg Prasugrel vergleichbare TRI wie jüngere Patienten unter 10 mg Prasugrel; 13 % der umgestellten Patienten blieben im Status von Low-/Non-Respondern. Bei erfolgreich umgestellten Patienten entsprach der TRI unter Prasugrel dem der Clopidogrel-Responder (im Mittel 19 %). Betablocker korrelierten statistisch signifikant mit einer eingeschränkten Clopidogrel-Response; Protonenpumpenhemmer zeigten keine statistisch fassbaren Interaktionen.

Schlussfolgerungen: Gemäß VASP-Test liegt der Anteil von Low-/Non-Respondern bei Prasugrel signifikant niedriger als bei Clopidogrel. Die meisten Patienten mit begrenzter Clopidogrel-Response können einen Responder-Status erreichen, wenn sie auf Prasugrel umgestellt werden. Bei betagten Patienten im Alter ab 75 Jahren sind 5 mg Prasugrel adäquat.

Schlüsselwörter: Clopidogrel, Prasugrel, akutes Koronarsyndrom, betagte Patienten, VASP-Test, Thrombozyten-Reagibilität, TRI

Abstract: Acute coronary syndrome: Dual antiplatelet therapy (DAPT) with Clopidogrel or Prasugrel? Results of a clinical survey on 178 rehabilitation patients (CLOPRA study). **Objectives:** – to evaluate Clopidogrel low- and non-responders and potential influences of co-medications and co-diseases in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) initially treated with acetylsalicylic acid (ASS) plus Clopidogrel (dual antiplatelet therapy, DAPT); – to clarify how far reduced Clopidogrel response can be improved by switching to Prasugrel (5 or 10 mg per day). **Background:** Clopidogrel can be affected with limited response. This phenomenon was evaluated focused on elderly ACS patients. Positive effects induced by drug-switch to Prasugrel were also evaluated. **Methods:** Measurements of the thrombocyte/platelet reactivity indices (TRI/PRI) were made by VASP-tests. Clopidogrel low- and non-responders switched to Prasugrel were checked by further VASP-tests.

All data were statistically analyzed. **Results:** In the whole study group of elderly patients (n = 178, mean age: 74.1 ± 0.6 years), 44.4% of patients treated with a dual antiplatelet therapy (DAPT) were affected with a limited Clopidogrel response. The proportion of Clopidogrel low- and non responders was not significantly influenced by age, gender and co-morbidity. In all cases with limited Clopidogrel response TRI values could be lowered by switching to Prasugrel. In patients of 75 years or older, a daily dose of 5 mg Prasugrel led to the same reduction of TRI as 10 mg given to younger patients. After drug-switching circa 12% remained low- or non responders. In patients successfully switched to Prasugrel we found the same reduction of thrombocyte reactivity as in Clopidogrel responders (mean TRI: 19%). Unexpectedly, beta blockers seemed to be significantly associated with reduced Clopidogrel response, whereas proton pump inhibitors showed no interaction. **Conclusions:** Based on VASP tests, proportions of low- and non responders are significantly lower in patients treated with Prasugrel when compared with Clopidogrel. Most of patients showing a limited Clopidogrel response can be successfully converted to responders when switched to Prasugrel. In elderly ACS-patients (≥ 75 years), 5 mg Prasugrel are adequate. **J Kardiologie 2016; 23 (7–8): 182–8.**

Key words: clopidogrel, prasugrel, acute coronary syndrome, elderly patients, VASP test, thrombocyte reactivity, TRI, PRI

■ Einleitung

Eine duale Plättchenhemmung über einen Zeitraum von 9–12 Monaten, gerechnet ab Eintritt des Akutereignisses, ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom als Therapiestandard etabliert. Während in den vergangenen Jahren eine duale Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel als alleinige Option zur Verfügung stand, sind gegenwärtig als alternative Kombinationspartner des ASS auch P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten verfügbar. Der früheste auf dem Markt präsentierte Repräsentant dieser Substanzklasse ist Prasugrel. Von verschiedenen Untersuchern wurde nachgewiesen, dass bis zu etwa 30 %

aller mit Clopidogrel behandelten Patienten eine Clopidogrel-Resistenz aufweisen [1–7], sodass eine duale Plättchenhemmung in diesen Fällen nicht adäquat greift. Bezüglich Prasugrel wurde hingegen gezeigt, dass diese Substanz im Unterschied zu Clopidogrel eine deutlich geringere Responder-Problematik aufweist, wobei jegliche Resistenz gegen Aggregationshemmer die Risiken für kardiovaskuläre Folgekomplikationen erhöht, speziell Rezidive akuter Koronarsyndrome und Stent-Thrombosen [5, 8–11]. Die Mehrzahl der diesbezüglichen Studien stützt sich auf Patienten des mittleren Lebensalters. Für hochbetagte Patienten liegen hingegen vergleichsweise weniger Daten vor. Herstellerseitig wird empfohlen, die Substanz Prasugrel bei Patienten, welche 75 Jahre oder älter sind (oder weniger als 60 kg wiegen), mit der halben Standarddosis zu verabreichen, d. h. 5 mg pro Tag, anstelle der sonst üblichen 10 mg. Diese verringerte Dosierung ist bislang nicht global akzeptiert, weil in Frage gestellt wird, ob hierdurch noch eine hinreichende Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht wird. Für 155 betagte Patienten mit stabiler Angina pectoris konnte allerdings gezeigt werden, dass

Eingelangt am 13. September 2015; angenommen am 24. September 2015; Pre-Publishing online am 5. Februar 2016.

Aus der ¹Innere Abteilung, Meduna-Klinik, Bad Bertrich und dem ²MVZ für Laboratoriumsmedizin Koblenz, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Jörg Piper, Innere Abteilung, Meduna-Klinik, D-56864 Bad Bertrich, Clara-Viebig-Str. 4; E-Mail: piper@meduna-klinik.de

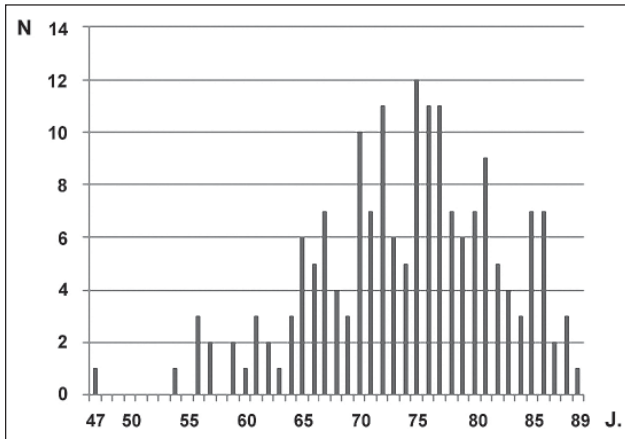


Abbildung 1: Altersverteilung aller in die Erhebung eingeschlossenen Patienten (n = 178), mittleres Alter: 74,1 ± 0,6 Jahre.

eine Erhaltungsdosis von 5 mg Prasugrel einer Standarddosis von 10 mg, wie sie jüngeren Patienten verabreicht wird, äquivalent ist (GENERATIONS-Studie [12]).

In der vorliegenden Erhebung soll dieser Frage im Hinblick auf ältere Patienten mit frisch abgelaufenem akutem Koronarsyndrom nachgegangen werden.

Zunächst soll untersucht werden, wie hoch die Anteile der Clopidogrel-Responder und -Low- bzw. -Non-Responder bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im höheren Lebensalter liegen, wenn eine duale Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel durchgeführt wird. Hiervon ausgehend soll erfasst werden, wie sich die Thrombozyten-Aggregation verändert, wenn Patienten mit einer eingeschränkten oder fehlenden Clopidogrel-Response auf Prasugrel umgestellt werden. In ergänzenden Analysen soll darüber hinaus untersucht werden, ob bei Patienten von 75 Jahren oder älter eine halbe Standarddosis des Prasugrel, also 5 mg pro Tag, für eine adäquate Plättchenhemmung bei akutem Koronarsyndrom hinreichend ist. Zusätzlich soll statistisch erfasst werden, ob signifikante Korrelationen einer eingeschränkten Clopidogrel-Response mit Komorbiditäten oder Begleiterkrankungen bestehen.

■ Material und Methode

In die Erhebung wurden insgesamt 178 Patienten aufgenommen, welche in einem 2-Jahres-Zeitraum wegen eines frisch abgelaufenen akuten Koronarsyndroms (NSTEMI oder STEMI) nach vorherig durchgeführter Stent-Implantation in unserer Klinik zur rehabilitierenden Weiterbehandlung (Anschlussheilbehandlung [AHB], Anschlussrehabilitation [AR]) aufgenommen wurden und schon bei hiesiger Aufnahme mit ASS plus Clopidogrel vorbehandelt waren. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche unter einer aggregationshemmenden Monotherapie standen, bei denen die duale Plättchenhemmung mit oralen Antikoagulantien kombiniert wurde (Triple-Therapie), welche eine frische aortokoronare Bypass-Versorgung erhalten hatten oder bei denen Kontraindikationen zur Verabreichung von Prasugrel bestanden. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung der untersuchten Patienten, das Fließdiagramm in Abbildung 2 den praktizierten diagnostisch-therapeutischen „Workflow“.

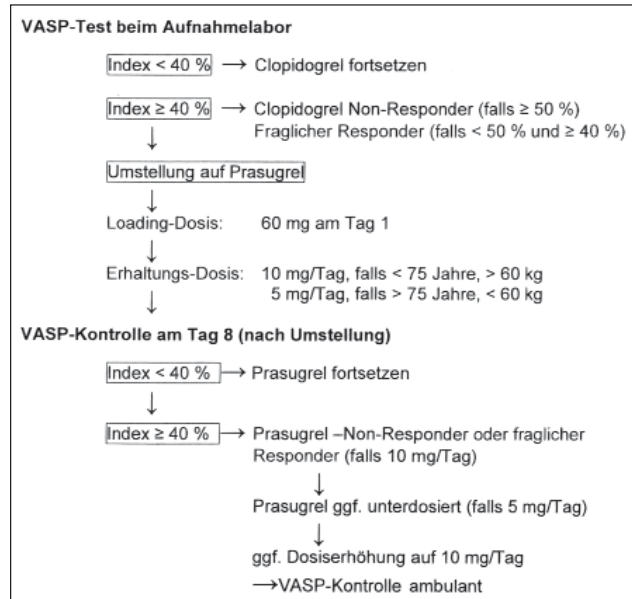


Abbildung 2: Fließdiagramm des diagnostischen und therapeutischen „Workflow“.

Bei sämtlichen Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurde am Tag der Aufnahme ein VASP-Test [13] durchgeführt, um den Thrombozyten-Reaktivitätsindex (TRI) unter der vorbestehenden dualen Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel zu ermitteln. Dieser Parameter erfasst selektiv die mittels Clopidogrel oder Prasugrel bewirkte Aggregationshemmung; die zusätzliche Gabe des ASS beeinflusst das Messergebnis daher nicht.

Bei gesunden Normalpersonen liegt der mittels VASP-Test ermittelte TRI bei 100 %. Mit zunehmendem Lebensalter verringert sich dieser Wert physiologisch, sodass auch noch Werte von 60–70 % normal sein können. Gemäß den von Bonello erarbeiteten Kriterien gilt ein Patient als Clopidogrel-Non-Responder, wenn der TRI ≥ 50 % ist [14, 15].

Durch eigene Kalibrationsmessungen an gesunden Probanden und Patienten wurde unsererseits nachgewiesen, dass bei ein und demselben Probanden bei repetitiver Messung durchaus die Möglichkeit bestand, einen TRI-Wert von 50 oder 40 % zu messen. Dieser Streubereich liegt im Bereich üblicher Messwert-Schwankungen bei enzymatischen Tests. Aufgrund dieser Diskriminationsunschärfe haben wir Patienten innerhalb der vorerwähnten diagnostischen „Grauzone“ als Low-Responder eingestuft, wenn ein TRI-Wert von 40 % oder mehr gemessen wurde, ohne den „Cut-off“-Wert von 50 % zu erreichen.

Die so ermittelten Low- und Non-Responder wurden, soweit möglich, noch während der laufenden Rehabilitationsmaßnahme auf Prasugrel umgestellt. Am ersten Tag der Umstellung wurde eine Loading-Dosis von 60 mg verabreicht, ab dem Folgetag die jeweilige herstellerseitig empfohlene Erhaltungsdosis weiter gegeben (10 mg bei Patienten < 75 Jahren und einem Körpergewicht > 60 kg, 5 mg bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren bzw. einem Gewicht < 60 kg).

8–10 Tage nach dieser Medikamentenumstellung wurde, soweit möglich, bei den betroffenen Patienten der TRI mittels eines zweiten VASP-Tests im Verlauf kontrolliert. Auf diese

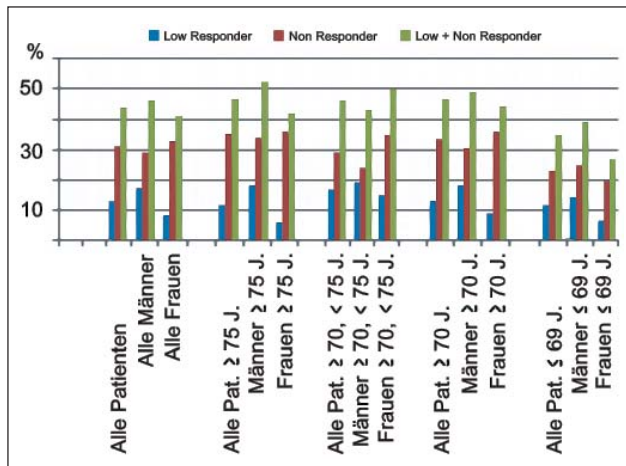


Abbildung 3: Prozentuale Anteile der erfassten Clopidogrel-Low- und -Non-Responder im Gesamtkollektiv und in verschiedenen alters- und geschlechtsdefinierten Subgruppen.

Weise konnte ermittelt werden, inwieweit eine unter Clopidogrel eingeschränkte oder fehlende Thrombozyten-Aggregationshemmung durch eine Umstellung auf Prasugrel therapeutisch verbessert werden konnte.

Die so gewonnenen Ergebnisse wurden in mehrfacher Weise statistisch ausgewertet. Der jeweilige Responder-Status in verschiedenen Patientengruppen wurde als qualitatives statistisches Merkmal mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft. Die in verschiedenen Patienten-Subgruppen gemessenen TRI-Werte wurden als quantitative statistische Merkmale mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Signifikanztests wurden mithilfe des Man-Whitney-U-Tests und des t-Tests durchgeführt. Für diese quantitativen Analysen wurde die Software IBM®SPSS®Statistics, Version 22 für Mac, eingesetzt.

Ergebnisse

Patienten mit mangelhafter Clopidogrel-Response

Bei den 178 untersuchten Patienten (Altersverteilung in Abbildung 1) fanden sich insgesamt 79 Fälle mit eingeschränkter oder fehlender Clopidogrel-Response, hiervon 22 Low-Responder und 57 Non-Responder. Eine Übersicht über die altersabhängigen prozentualen Anteile der erfassten Low- und Non-Responder gibt Abbildung 3. Bei diesen 79 Low- und Non-Respondern ergab sich im Durchschnitt ein TRI von $56,52 \pm 1,36 \%$, bei einem Median von 54 % und einer Messwert-Spannbreite (Range) von 40–83 %. Bei den 99 Clopidogrel-Respondern betrug der korrespondierende TRI-Wert $19,08 \pm 1,16 \%$ (Median: 17 %, Range: 7–39 %). Diese Messwert-Differenzen zwischen Respondern und Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Response waren erwartungsgemäß statistisch hoch signifikant ($p \leq 0,0001$).

Umstellung auf Prasugrel

46 der insgesamt 79 Low- und Non-Responder konnten während der laufenden stationären Rehabilitationsmaßnahme von Clopidogrel auf Prasugrel umgestellt und vor Entlassung einer nochmaligen Kontrolle des VASP-Tests unterzogen werden. Bei dieser Subgruppe lag der zuerst gemessene TRI unter Clo-

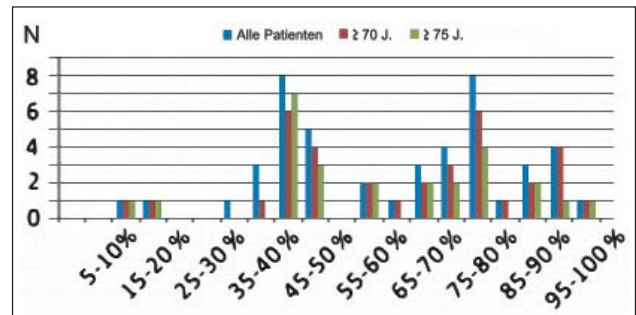


Abbildung 4: Prozentuale Verringerungen initial erhöhter Thrombozyten-Reaktivitäts-Indices (TRI) durch Umstellung auf Prasugrel, Ergebnisse für alle umgestellten Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Clopidogrel-Response sowie für Subgruppen im Alter von ≥ 70 bzw. ≥ 75 Jahren.

pidogrel bei $59,39 \pm 1,72 \%$ (Median: 58 %, Range: 40–83 %). Dieser nicht-therapeutische TRI-Durchschnittswert konnte bei denselben Patienten nach Umstellung auf Prasugrel auf $24,52 \pm 2,01 \%$ hochsignifikant verringert werden (Median: 23 %, Range: 7–56 %, $p \leq 0,0001$). Folgerichtig kann bei statistischer Betrachtung aller Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Clopidogrel-Response der Durchschnittswert des TRI durch Umstellung auf Prasugrel wirksam in den therapeutischen Zielbereich überführt werden. Eine Übersicht der altersabhängig gewesenen prozentualen Verringerungen der ursprünglich gemessenen TRI-Messwerte ist aus Abbildung 4 ersichtlich.

Bei einer Einzelfallanalyse zeigte sich andererseits, dass in der Subgruppe der 46 auf Prasugrel umgestellten Patienten in insgesamt 6 Fällen kein definitionsgemäßer Responder-Status mittels Prasugrel erreicht werden konnte. Bei 3 Patienten im Alter von 56–67 Jahren wurde der vorbestehende TRI, welcher unter Clopidogrel in einem Bereich von 67–75 % lag, durch Umstellung auf 10 mg Prasugrel nur auf 50 % verringert, entsprechend dem Grenzwert („cut-off“) nach Bonello [3, 5]. Bei drei weiteren Patienten, welche auf 5 mg Prasugrel umgestellt wurden, ergab sich ebenfalls kein definitionsgemäßer Responder-Status. Hier wurde bei einer 77-jährigen Patientin der Reaktivitätsindex von 60 % auf 56 % reduziert, bei einer 76-jährigen Patientin von 71 auf 42 % und bei einer 73-jährigen Patientin von 80 auf 56 %.

Bei den drei letztgenannten Patienten war eine Dosiserhöhung von Prasugrel auf 10 mg im Rehabilitationsverlauf nicht mehr möglich, da zuvor eine Entlassung in ambulante Weiterbehandlung erfolgen musste.

Folgerichtig konnte bei Anwendung unserer vordefinierten Kriterien immerhin bei 6 von 46 bzw. 13 % der betroffenen Clopidogrel-Non-Responder, welche auf Prasugrel umgestellt wurden, kein sicherer Responder-Status erreicht werden. Bei der Hälfte dieser Patienten wurden allerdings nur 5 mg Prasugrel verabreicht, sodass hier durch Dosiserhöhung möglicherweise eine Konvertierung zum Responder-Status realisiert werden könnte. Unter Zugrundelegung der von Bonello [14, 15] vorgeschlagenen Definition mit einem „cut-off“ von $\geq 50 \%$ verbleiben fünf Non-Responder, entsprechend 11 %.

Bei den insgesamt sechs Patienten mit eingeschränkter Prasugrel-Response bestanden die folgenden Begleiterkrankungen:

Hypertonie (6), Hyperlipidämie (4), Adipositas (2), Nikotin-Abusus (2), PAVK (2), COPD (2), OSAS (2), Diabetes mellitus (1), abgelaufene Phlebothrombose (1).

Wird das Kollektiv der insgesamt auf Prasugrel umgestellten 46 Patienten um die vorerwähnten sechs Patienten, bei denen eine eingeschränkte Prasugrel-Response nachgewiesen wurde, bereinigt, verbleiben insgesamt 40 Patienten, welche definitionsgemäß als Prasugrel-Responder einzustufen sind. Bei dieser Subgruppe ergibt sich unter Prasugrel im Durchschnitt ein TRI von $20,6 \pm 1,50$ %, bei einem Median von 19 % und einem Range von 7–36 %. Dieser Therapieeffekt ist mit der durchschnittlichen Thrombozyten-Aggregationshemmung der Clopidogrel-Responder vergleichbar ($19,8 \pm 1,16$ %).

Alters- und Geschlechtervergleich

Innerhalb des Kollektivs der 46 Patienten, welche auf Prasugrel umgestellt wurden, konnte ergänzend eine vergleichende Altersanalyse vorgenommen werden, indem die Patienten < 75 Jahre den 75-jährigen und älteren Rehabilitanden gegenübergestellt wurden. Bei den Patienten < 75 Jahren lag der TRI unter Clopidogrel bei $58,33 \pm 2,51$ % (Median: 58 %, Range: 45–82 %). Der korrespondierende Ausgangswert betrug bei den 75-jährigen und älteren Patienten $60,28 \pm 2,39$ % (Median: 56 %, Range: 40–83 %). Diese geringfügigen Unterschiede der Ausgangswerte waren statistisch nicht signifikant. Nach vorschriftsgemäßer Umstellung auf Prasugrel (10 mg für die jüngeren Patienten, 5 mg für die älteren) konnte der TRI-Kontrollwert bei den < 75-Jährigen auf $23,38 \pm 3,43$ % verringert werden (Median: 17 %, Range: 5–56 %), bei den betagteren Patienten auf $25,48 \pm 2,37$ % (Median: 25 %, Range: 7–56 %). Auch bei diesen Kontrollwerten waren die geringfügigen Abweichungen zwischen den Durchschnittswerten beider Altersgruppen statistisch nicht signifikant. Folgerichtig sprechen diese Subgruppen-Analysen dafür, dass bei den ≥ 75 -jährigen Patienten tatsächlich unter einer Prasugrel-Dosis von 5 mg derselbe therapeutische Effekt erreicht werden kann, wie bei den < 75-jährigen Patienten mittels einer üblichen vollen Dosis von 10 mg.

Sämtliche zusätzlich durchgeführten Alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppen-Analysen ergaben in den einzelnen Kollektiven für gleiche Messwert-Kategorien insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede der ermittelbaren Durchschnittswerte. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Problematik der Clopidogrel-Resistenz geschlechtsunabhängig auch im hohen und höchsten Lebensalter uneingeschränkt präsent bleibt.

Multimorbiditäten und Komedikationen

Entsprechend dem überwiegend fortgeschrittenen Lebensalter der untersuchten Patienten lagen verschiedene Komorbiditäten vor; u. a. Hypertonie (79 %), Hyperlipidämie (48 %), Diabetes mellitus (32 %), Adipositas (22 %), chronische Niereninsuffizienz (20 %), PAVK, Neoplasien und COPD (jeweils 17 %), Nikotinkonsum (12 %), Depressionen (11 %), Hyperthyreosen (10 %), zentrale neurologische Defizite (9 %), Hyperurikämie (8 %), Osteoporose und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (je 6 %). Entsprechend dieser Multimorbidität befanden sich sämtliche Patienten unter einer Mehrfachmedikation. Neben der durchgeführten dualen Plättchenhemmung

wurden u. a. verabreicht: Lipidsenker (89 %), Betablocker (86 %), Diuretika (69 %), Protonenpumpenhemmer (65 %), ACE-Hemmer (62 %), Kalzium-Antagonisten (22 %), AT₂-Rezeptorblocker (21 %), L-Thyroxin (17 %), Insuline (15 %), Allopurinol (14 %), Bronchodilatoren (13 %), Antidepressiva (11 %), DPP4-Hemmer (11 %), Metformin (8 %), Nitrate, Eisen, Morphin-derivate, NSAR (je 7 %), Benzodiazepine (6 %), Amiodaron (5 %), Kortikosteroide (4 %).

Eine statistische Gegenüberstellung der jeweiligen Medikationen in den Gruppen der Clopidogrel-Responder und -Low- bzw. -Non-Responder ergab, dass die Patienten, welche von einer eingeschränkten oder fehlenden Clopidogrel-Response betroffen waren, zu einem signifikant höheren Anteil mit einem Betablocker behandelt wurden als die Clopidogrel-Responder. Von 99 Clopidogrel-Respondern nahmen 79,8 % Betablocker ein, von den 79 Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Response hingegen 95 %. Dieser numerische Unterschied erwies sich bei formaler statistischer Prüfung als hochsignifikant ($p \leq 0,001$). Folglich könnte eine Clopidogrel-Resistenz durch Betablocker begünstigt werden. Eine substanzbezogene Analyse der in beiden Subgruppen eingesetzten Betablocker ergab keine signifikanten Unterschiede. Sowohl die Responder als auch die Low-/Non-Responder erhielten in beiden Gruppen zu jeweils gleichen Teilen Metoprolol und Bisoprolol, sonstige Betablocker (Nebivolol, Carvedilol, Atenolol) nur in Einzelfällen. Demzufolge dominiert in der Subgruppe der Low-/Non-Responder keine betablockierende Einzelsubstanz im Vergleich zu den Respondern. Dies legt den Rückschluss nahe, dass es sich im Falle eines nachteiligen Effektes der Betablocker auf die Clopidogrel-Wirkung um einen Gruppeneffekt dieser Substanzklasse handelt.

Bei den übrigen vorerwähnten Medikationen ergaben sich andererseits keine statistisch zu sichernden Unterschiede zwischen Respondern und Low- bzw. Non-Respondern. Insbesondere wirkte sich im untersuchten Gesamtkollektiv offensichtlich die Gabe von Protonenpumpenhemmern nicht nachteilig auf die Clopidogrel-Response aus. 65 % der Clopidogrel-Responder und 64 % der Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Response waren mit Protonenpumpenhemmern versorgt. Statine, Diuretika, Kalzium-Antagonisten, L-Thyroxin und Ivabradin wurden zwar bei Vergleichsziehung zu Respondern tendenziell von mehr Clopidogrel-Low-/Non-Respondern eingenommen, allerdings waren diese Trends nicht statistisch zu sichern.

Niereninsuffizienz

Da eine chronische Niereninsuffizienz Medikamenteninteraktionen begünstigen kann, wurde ergänzend evaluiert, in wie weit eine reduzierte Clopidogrel- oder Prasugrel-Response im untersuchten Patientenkollektiv mit einer Niereninsuffizienz assoziiert war. Insgesamt lag bei 35 Patienten des Gesamtkollektivs, entsprechend 20 %, eine Niereninsuffizienz vor (Kreatinin im Mittel $1,97 \pm 0,21$ mg/dl); bei den Patienten unter 75 Jahren ($n = 84$) betrug der Anteil niereninsuffizienter Fälle 13 %, bei den Patienten von 75 Jahren oder älter ($n = 94$) lag der Anteil bei 34 % ($p \leq 0,05$). 40 % aller niereninsuffizienter Patienten zeigten eine eingeschränkte Clopidogrel-Response, jedoch erwiesen sich 45,5 % der nierengesunden Patienten als Clopidogrel-Low-/Non-Responder (Unterschied nicht signifikant). Unter den insgesamt sechs nachgewiesenen Prasugrel-

Low-/Non-Respondern fand sich in keinem Fall eine Niereninsuffizienz. Folglich hatte eine Niereninsuffizienz bei den untersuchten Patienten keinen Einfluss auf den Responder-Status.

■ Diskussion

Zunächst erscheint bemerkenswert, dass bei den hier untersuchten, überwiegend betagten und multimorbiden Patienten der Anteil der Clopidogrel-Low- und -Non-Responder tendenziell höher liegt als in anderweitigen Publikationen beschrieben. Dieser Effekt mag einerseits dem höheren Lebensalter zuzuschreiben sein, andererseits evtl. auch den vorhandenen gewesenen Multimorbiditäten mit hieraus resultierenden Mehrfach-Medikationen. Klinisch relevant sind die hier ermittelten Feststellungen, dass die Problematik einer eingeschränkten oder fehlenden Clopidogrel-Response auch im hohen Lebensalter erhalten bleibt und dass bei Patienten von 75 Jahren oder älter unter Prasugrel in halber Standarddosis, d. h. 5 mg, dieselben aggregationshemmenden Effekte nach laborchemischen Kriterien erreicht werden können, wie bei jüngeren Patienten unter einer Standarddosis von 10 mg. Unter der verringerten Dosis im hohen Lebensalter ergeben sich bei Vergleichsziehung zu jüngeren Patienten vergleichbare Aggregationshemmungen und keine höheren Raten an Prasugrel-Low- oder Non-Respondern.

Es ist weiterhin klinisch wesentlich, dass alters- und geschlechtsunabhängig sämtliche Kollektive bzw. Subgruppen mit eingeschränkter oder fehlender Clopidogrel-Response durch Umstellung auf Prasugrel in denselben therapeutischen Bereich überführt werden können, wie es bei Clopidogrel-Respondern gelingt.

Wie bereits von einigen anderen Autoren nachgewiesen wurde, zeigte sich auch in unserer Erhebung, dass in Einzelfällen durchaus unter einer Prasugrel-Medikation Non- oder Low-Responder fortbestehen, auch wenn bei diesen Patienten der messbare Thrombozyten-Reaktivitätsindex im Vergleich zur Clopidogrel-Gabe verringert werden kann. Dieses Ergebnis stützt das diagnostische Konzept, bei Patienten, welche aus vitaler Indikation mit Thrombozyten-Aggregationshemmern versorgt werden, eine laborchemische Kontrolle des Responderstatus durchzuführen. Möglicherweise kann bei Patienten, die unter 5 mg Prasugrel eine eingeschränkte Response zeigen, durch Dosiserhöhung auf 10 mg ein Responder-Status erreicht werden. Auch könnte die Möglichkeit bestehen, dass Patienten, die unter voll ausdosiertem Prasugrel keine sichere Response zeigen, durch Umstellung auf andere P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten, z. B. Ticagrelor, einen Responder-Status erreichen. Auch dies könnte bzw. sollte im gegebenen Einzelfall durch kontrollierende Labortests im individuellen Behandlungsverlauf geprüft werden.

Der hohe Anteil der Clopidogrel-Non- und Low-Responder rechtfertigt das Konzept, im Falle akuter Koronarsyndrome vorzugsweise anstelle des Clopidogrel neuere Alternativsubstanzen einzusetzen, bei denen eine mangelhafte Response nur in Einzelfällen auftritt. Unsere Ergebnisse legen nahe, den Erfolg einer aggregationshemmenden Therapie nach Möglichkeit in jedem Fall laborchemisch zu prüfen, damit im Falle einer fehlenden oder eingeschränkten Response auf Alternativ-

substanzen ausgewichen werden kann oder ggf. Dosisanpassungen vorgenommen werden können.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass der VASP-Test eine gute Korrelation zu Stent-Thrombosen und anderen ischämischen Ereignissen aufweist [12, 16–18], weshalb dieser explizit zur Erfolgskontrolle einer Clopidogrel-basierten Aggregationshemmung empfohlen werden kann [19]. Im Hinblick auf die praktische Handhabung ist vorteilhaft, dass dieser Test nicht als Bedside- oder Vorhaltetest eingesetzt werden muss, sondern eine Standard-Blutprobe verwendet wird (Citratblut, 10 ml), die bei Raumtemperatur gelagert bzw. zum ausführenden Labor transportiert und innerhalb von 24 Stunden verarbeitet werden kann. Daher ist dieser Aggregationstest universell einsetzbar. Ähnlich wie eine INR-Bestimmung bei oraler Antikoagulation oder ein Antibiogramm bei bakteriellen Infekten durchführbar ist, könnte daher dieser Test zur In-vitro-Prüfung eines erwünschten Medikamenteneffektes (hier: Aggregationshemmung mittels P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten) verwendet werden, um die zu erwartende therapeutische Effizienz bezogen auf den behandelten Einzelfall abzuschätzen.

Unerwartet war der statistisch formal hoch signifikante Hinweis, dass Betablocker eine Clopidogrel-Resistenz zu fördern scheinen. Diesem von uns beobachteten möglichen Interaktionseffekt sollte bzw. könnte mit zukünftigen Studien gezielt nachgegangen werden. Da Betablocker bei den meisten Herzkreislauf-Patienten essentiell und unverzichtbar sind, würde eine solche Interaktion untermauern, bei Patienten, welche Betablocker benötigen, auf Clopidogrel möglichst zu verzichten und von vornherein auf alternative Substanzen wie Prasugrel auszuweichen.

In der Zukunft wären weitere, längerfristig angelegte, klinische Outcome-Studien an großen Kollektiven wünschenswert, um die hochsignifikanten Unterschiede der *in vitro* nachweisbaren qualitativen Unterschiede der mit verschiedenen Substanzen erreichbaren Aggregationshemmung hinsichtlich einer Korrelation mit klinischen Endpunkten zu prüfen. Bisherige Studienergebnisse [20] sprechen dafür, dass Prasugrel zu einer überlegenen Reduktion von späteren kardiovaskulären Komplikationen führt, jedoch eine höhere Blutungsrate zeigt. Letzteres konnten wir bei dem beschriebenen abgestuften Dosierungsschema (5 mg vs. 10 mg Prasugrel) zumindest in unserem zahlenmäßig begrenzten Patientenkollektiv nicht beobachten. Unter diesem Aspekt könnte eine kontrollierte Dosisverringerung im höheren Lebensalter gerade in dieser vermehrt blutungsgefährdenden Patientengruppe vermehrte Blutungskomplikationen vermeiden.

■ Danksagung

Die Autoren danken Frau Josefine Menzel, Hamburg, für ihre Mitarbeit bei den durchgeführten quantitativen statistischen Analysen.

Wir widmen diese Arbeit unserer verstorbenen Mitautorin, Frau Linda Tennant, in liebevoller Erinnerung.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Fragen zum Text

- Zum Zweck einer dualen Plättchenhemmung nach akutem Koronarsyndrom kann Acetylsalicylsäure (ASS) mit folgenden Substanzen kombiniert werden:
a) Coumadin b) Clopidogrel c) Prasugrel d) Ticagrelor e) Rivaroxaban
- Welche Aussage(n) ist/sind richtig?
a) Ticagrelor ist der längste am Markt repräsentierte P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist.
b) Die Erhaltungsdosis des Prasugrel sollte sich nach dem Alter und Gewicht des Patienten richten.
c) Patienten < 75 Jahren und < 60 kg Körpergewicht sollten mit 10 mg Prasugrel behandelt werden.
d) Eine reduzierte Erhaltungsdosis des Prasugrel von 5 mg pro Tag ist als Dosierungsstandard bei Patienten ≥ 75 Jahren weltweit akzeptiert.
e) Bei älteren Patienten ≥ 75 Jahren liegt der Thrombozyten-Reaktivitätsindex (TRI) unter einer Tagesdosis von 5 mg Prasugrel signifikant niedriger als bei jüngeren Patienten, welche mit 10 mg Prasugrel pro Tag behandelt werden.
- Welche Aussage(n) ist/sind falsch?
a) Der VASP-Test ist ein geeigneter und weit verbreiteter Bedside-Test, um den Thrombozyten-Reaktivitätsindex (TRI) zu ermitteln.
b) Definitionsgemäß ist ein Clopidogrel-Non-Responder mittels VASP-Test nachgewiesen, wenn der Thrombozyten-Reaktivitätsindex (TRI) ≤ 50 % liegt.
c) Die mittels VASP-Test im Durchschnitt messbare therapeutische Wirkung des Prasugrel ist bei älteren Patienten (≥ 75 Jahren) unter einer Tagesdosis von 5 mg der messbaren Wirkung von 10 mg Prasugrel bei jüngeren Patienten entsprechend.
d) Gemäß den hier präsentierten Daten wirkt sich eine altersassoziierte chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin um 1,9 mg/dl) wesentlich auf den mittels VASP-Test ermittelbaren Responder-Status aus.
e) Die GENERATIONS-Studie konnte nachweisen, dass eine Tagesdosis von 5 mg Prasugrel bei älteren Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht hinreichend ist.
- Welche Aussage(n) ist/sind richtig?
a) Bei etwa einem Drittel aller mit Clopidogrel behandelten Patienten lässt sich unter Anwendung von Labortests zur Erfassung der Thrombozyten-Reagibilität eine eingeschränkte oder fehlende Clopidogrel-Response nachweisen.
b) Durch Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel kann nur bei einem geringen Anteil von Clopidogrel-Non-Respondern eine messbare Verringerung des TRI erreicht werden.
c) Die Thrombozyten-aggregationshemmende Wirkung von Plättchen-Hemmern lässt mit zunehmendem Lebensalter signifikant nach.
d) Die überwiegende Mehrzahl von Clopidogrel-Non-Respondern kann durch Umstellung auf ein Alternativpräparat in einen Responder-Status überführt werden.
e) Die Wirkung von Thrombozyten-Aggregationshemmern wird durch Komedikationen nicht beeinflusst.
- Welche Aussage(n) ist/sind richtig?
Bei Clopidogrel-Non-Respondern kann durch Umstellung auf Prasugrel in den meisten Fällen eine messbare Hemmung der Thrombozyten-Reagibilität erreicht werden (1), welche derjenigen der Clopidogrel-Responder entspricht bzw. vergleichbar ist (2), weil bei Anwendung des VASP-Tests eine Verarbeitung gekühlt zu lagernder Proben binnen 24 Stunden erfolgen muss (3).
a) Nur Aussage 1 ist richtig. b) Nur Aussage 2 ist richtig. c) Nur Aussage 3 ist richtig.
d) Aussagen 1 und 2 sind richtig. e) Aussagen 2 und 3 sind richtig. f) Alle Aussagen sind richtig.

Lösung

Literatur:

- Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *Thromb Haemost* 2005; 3: 85–92.
- Bernlochner I, Mayer K, Morath T, Orban M, Schulz S, et al. Antiplatelet efficacy of prasugrel in patients with high on-clopidogrel treatment platelet reactivity and a history of coronary stenting. *Thromb Haemost* 2013; 3: 361–367.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–13.
- Gurbel PA, Cummings CC, Bell CR, Alford AB, Meister AF, Serebruany VL. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J* 2003; 145: 239–47.
- Herrath D, Ludwig WD, Thimme W. Duale Plättchenhemmung: ist die Zeit reif für ein Therapiemonitoring? *Arzneimittelbrief (AMB)* 2011; 45: 33.
- Mobley JE, Bresee SJ, Wortham DC, Craft RM, Snider CC, Carroll RC. Frequency of non-response antiplatelet activity of clopidogrel during pretreatment for cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2004; 93: 456–5.
- Serebruany VL, Steinhilber SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246–51.
- Geisler T, Langer H, Wydymus M, Zürn Ch, Göhring K, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420–5.
- Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–5.

10. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, et al. TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel 38 – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38). *N Engl J Med* 2009; 360: 354.
11. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1593–9.
12. Erlinge D, Gurbel PA, James S, Lindahl TL, Svensson P, et al. Prasugrel 5 mg in the very elderly attenuates platelet inhibition but maintains noninferiority to prasugrel 10 mg in nonelderly patients: the GENERATIONS trial, a pharmacodynamic and pharmacokinetic study in stable coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 577–83.
13. Schwarz UR, Geiger J, Walter U, Eigenthaler M. Flow cytometry analysis of intracellular VASP phosphorylation for the assessment of activating and inhibitory signal transduction pathways in human platelets – definition and detection of ticlopidine/clopidogrel effects. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1145–52.
14. Bonello L, Armero S, Ait Mokhtar O, Mancini J, Aldebert P, et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1630–6.
15. Bonello L, Tantry U, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919–33.
16. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornert M, Auquier P, Samprol J, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1630–6.
17. Paniccia R, Antonucci E, Gori AM, Marcucci R, Giglioli C, et al. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients. *J Thromb Hemost* 2007; 5: 1839–47.
18. Schrör K, Kirch W. *Neue Plättchenfunktionshemmer in Klinik und Praxis*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2013; 81–5.
19. Bouman HJ, Parlak JW, van Werkum W, Breet NJ, ten Cate H, et al. Which platelet function test is suitable to monitor clopidogrel responsiveness? A pharmacokinetic analysis on the active metabolite of clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 482–8.
20. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.

Richtige Antworten: 1b, c, d; 2b; 3a, b, d e; 4a, d; 5d

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Journal für Kardiologie

Zeitschrift für Gefäßmedizin



Journal für Hypertonie