

Philipp Nikolaus Schlick

Dr. med.

## **Etablierung eines Plättchenaggregationstests zur Beschreibung der Aspirin- und der Clopidogrelwirkung**

Geboren am 05.01.1980 in Karlsruhe

Staatsexamen am 27.04.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. E. Giannitsis

Der kombinierte Einsatz von Clopidogrel und Aspirin senkt das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, signifikant. Bei Patienten nach PCI mit Stenteinlage kann durch die kombinierte Therapie das Risiko einer subakuten Stentthrombose auf etwa 2% gesenkt werden. Die rechtzeitige Feststellung der in letzter Zeit in der Literatur immer wieder beschriebenen Aspirin- und Clopidogrelresistenz ist für den gezielten Medikamenteneinsatz von großer Bedeutung. Diese Resistenzen können mit Hilfe der optischen Aggregometrie als auch mit der Impedanzaggregometrie nachgewiesen werden.

Das Patientenkollektiv dieser Studie wurde 24 Stunden und 14 Tage nach der PCI auf eine Clopidogrelresistenz untersucht. Wegen des unphysiologischen Milieus der Probe und des vergleichsweise hohen Zeit- und Arbeitsaufwands erscheint die optische Aggregometrie zur klinischen Routinediagnostik weniger geeignet. Daher wurde die vorliegende Untersuchung mit Hilfe der Impedanzaggregometrie durchgeführt. Dabei wurde zusätzlich zur Einteilung in resistente und nicht resistente Patienten eine Unterteilung der Resistenz in pharmakodynamisch resistent und pharmakokinetisch resistent getroffen. Die Unterscheidung konnte durch den Einsatz der spezifischen Inhibitoren MeSAMP und Aspirin in-vitro erreicht werden. Zusätzlich wurden bei den Patienten Polymorphismen der P2Y<sub>12</sub>- und GPIIb/IIIa-Rezeptoren untersucht. Bei der Untersuchung der Aspirinresistenz konnten die Ergebnisse der Impedanzaggregometrie durch die Bestimmung von TXB<sub>2</sub>-Werten bestätigt werden.

Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation erhielten alle 246 untersuchten Patienten während der PCI einen gewichtsadaptierten initialen Heparinbolus von 100 I.E./kg, eine 500 mg-Dosis Aspirin i.v. und eine Aufsättigungsdosis Clopidogrel von 300 mg, 450 mg oder 600 mg. Nach einer bereits sieben Tage bestehenden Clopidogreltherapie wurde keine zusätzliche Aufsättigungsdosis gegeben. In der Folge wurden die Patienten mit 100 mg/d ASS und 75 mg/d Clopidogrel therapiert.

24 Stunden nach Beginn der Therapie zeigte sich bei 26% der Patienten eine Clopidogrelresistenz, bei 15% eine Aspirinresistenz. Eine eingeschränkte Clopidogrelwirkung bei Patienten weiblichen Geschlechts, Patienten mit positiver Familienanamnese bezüglich Myokardinfarkt bzw. Apoplex, bei Einsatz von bare-metal Stents sowie durch eine niedrige Aufsättigungsdosis von 300 mg Clopidogrel konnte nachgewiesen werden. Der negative Effekt der 300 mg-Aufsättigungsdosis war nach 14 Tagen nicht mehr nachweisbar. Der Benefit einer hohen Aufsättigungsdosis von 600 mg liegt demnach im schnelleren Wirkungseintritt. Bei Clopidogrel-resistenten Patienten ohne Myokardinfarkt konnte ein im Vergleich zu nichtresistenten Patienten höherer postinterventioneller cTnT-Spiegel nachgewiesen werden.

Bei Aspirin-resistenten Patienten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Resistenz und der Einnahme von ACE-Hemmern. Ein signifikanter direkter Zusammenhang konnte auch zwischen den TXB<sub>2</sub>-Werten und der Aspirinwirkung nachgewiesen werden. Damit wurden die Ergebnisse der Impedanzaggregometrie durch eine weitere valide Methode bestätigt. Bei Clopidogrel- und Aspirin-resistenten Patienten konnte in der Mehrzahl der Fälle eine pharmakokinetische Resistenz, nur selten eine pharmakodynamische Resistenz festgestellt werden, was für die weitere antithrombotische Therapie von Bedeutung ist. Während bei einer pharmakokinetischen Resistenz eine Dosiserhöhung evtl. ausreichend ist, muss bei der pharmakokinetischen Resistenz über eine alternative aggregationshemmende Therapie nachgedacht werden.

Die Untersuchung ergab einen signifikanten Zusammenhang von Clopidogrel- und Aspirinresistenz. 20 der 252 untersuchten Patienten zeigten gleichzeitig eine Clopidogrel- und eine Aspirinresistenz, was rund 8 % entspricht. Mögliche Ursache könnte bei diesen Patienten eine Plättchenhyperreaktivität sein. Mit Hilfe der Impedanzaggregometrie können diese

Patienten identifiziert werden und mit alternativen gerinnungshemmenden Therapien vor einem kardiovaskulären Ereignis geschützt werden.

Zusätzlich zur Impedanzaggregometrie wurde ein Zusammenhang zwischen Clopidogrelresistenz und Polymorphismen des ADP-Rezeptors P2Y<sub>12</sub> bzw. des Fibrinogenrezeptors GPIIb/IIIa untersucht. Dabei zeigten Patienten mit dem Haplotyp H2 des ADP-Rezeptors P2Y<sub>12</sub> eine stärkere Plättchenaggregation nach Stimulation mit ADP 5 µmol/l als Patienten mit H1/H1 oder H1/H2. Da lediglich drei Patienten einen H2/H2 Genotyp aufweisen, lässt sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit einer Clopidogrelresistenz beweisen. Bei den Polymorphismen des GPIIb/IIIa-Rezeptors konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Patienten mit Genotyp A1/A2 bzw. A2/A2 und einer verstärkten Plättchenaggregation nach Stimulation mit ADP 5 µmol/l nachgewiesen werden. Dies spricht für einen Zusammenhang zwischen Genotyp A1/A2 bzw. A2/A2 und einem erhöhten Risiko einer Clopidogrelresistenz.

Die hohe Anzahl clopidogrel- und aspirinresistenter Patienten zeigt die Notwendigkeit, eine Resistenzbestimmung in der klinischen Routinediagnostik bei Patienten nach PCI und Stentimplantation durchzuführen. Die Impedanzaggregometrie als schnelle, unkomplizierte und zuverlässige Methode ist dafür geeignet. Die zusätzliche Unterscheidung des Resistenztyps kann helfen, die antithrombotischen Strategien bei diesen Patienten so festzulegen, dass eine ausreichende Aggregationshemmung erreicht wird.