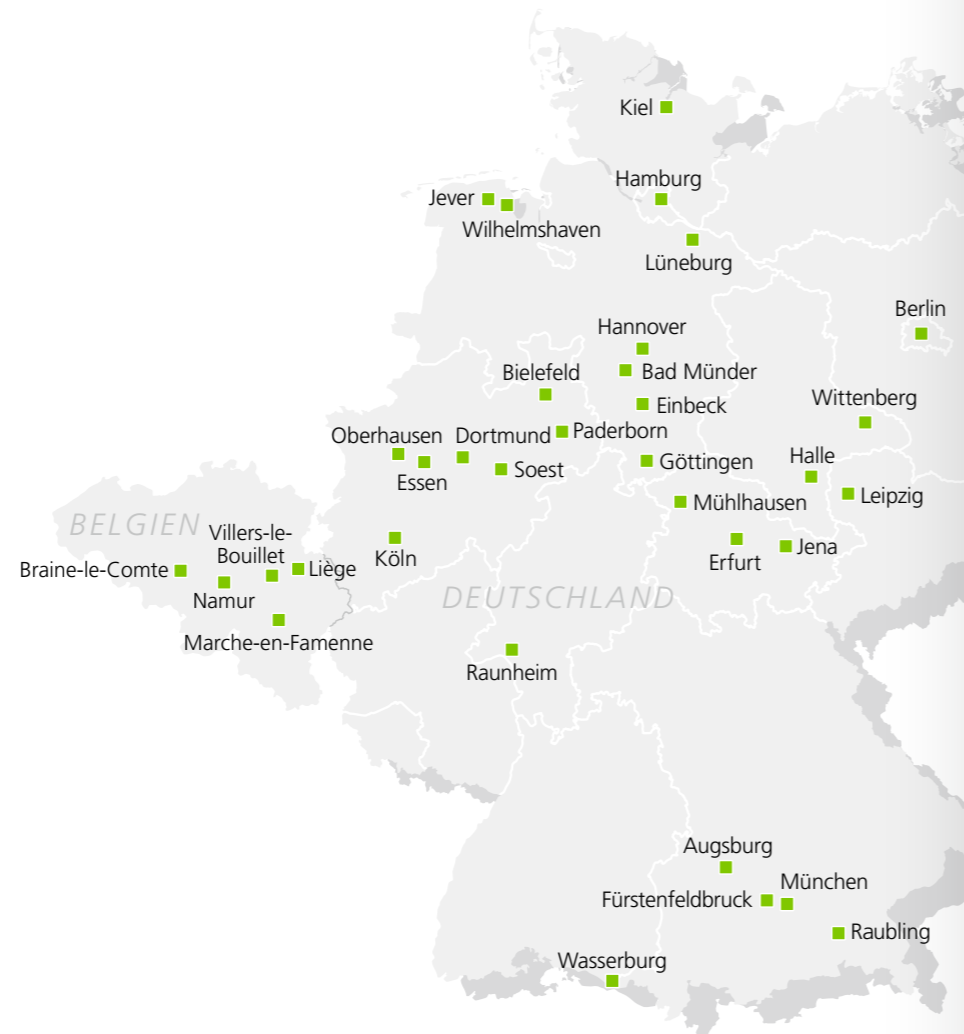


Wir schaffen Werte

Labor vor Ort. Schnelle Diagnostik und Befundung.
Fachärzte bundesweit. Interdisziplinäre Kompetenz.

Über 150 Fachärzte/-innen
betreuen Sie in den Bereichen

- Laboratoriumsmedizin
- Medizinische Mikrobiologie,
Virologie und
Infektionsepidemiologie
- Gynäkologie und Geburtshilfe
- Endokrinologie
- Zytologie
- Dysplasie/Onkologie
- Reproduktionsmedizin
- Humangenetik
- Immunologie
- Hämostaseologie
- Transfusionsmedizin
- Bluttransfusionswesen
- Tropenmedizin
- Hygiene/Umweltmedizin
- Innere Medizin
- Rheumatologie
- Andrologie
- Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
- Pathologie



ärztliche information

Therapiemonitoring von ASS und Clopidogrel

1 Allgemeines

2 Methoden

3 Präanalytik und Material

4 Kosten

5 Literatur

6 Autoren

1 Allgemeines

Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin®) und die Tienopyridine Clopidogrel (z. B. Plavix®, Iscover®) bzw. Prasugrel (Efient®) sind aus der Primär- und Sekundärprophylaxe bei kardiovaskulären Erkrankungen mit oder ohne Stent-Implantation nicht mehr wegzudenken.

Es gibt zunehmend Hinweise, dass das Ansprechen auf diese antiaggregatorische Medikation eine hohe intra-individuelle Variabilität zeigt. Sie wird von der Compliance, aber auch der Enzymausstattung (Cytochrom-Polymorphismen), der Co-Medikation (z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika, Calciumkanal-Blocker, Protonenpumpen-Hemmer, Statine) und mangelnder Bioverfügbarkeit (z. B. Diabetiker) beeinflusst. In diesem Zusammenhang wird von ASS-Resistenz, Clopidogrel-Resistenz oder »Low-Respondern« gesprochen.

Die Resistenz kann dazu führen, dass z. B. ein Rezidiv (Myokardinfarkt, Apoplex) oder ein Stent-Verschluss auftritt und kann damit für die Patienten schwerwiegende Folgen haben. Das Risiko ist bei einer ASS-Resistenz ca. vierfach erhöht.⁶⁾

In der Literatur werden bei einer ASS-Therapie durchschnittlich 27 % und bei einer Clopidogrel-Therapie 8,6–33,7 % der Patienten als »Low-Responder« angegeben.^{6,2)} Die Daten sind von der verwendeten Dosis und der Untersuchungsmethode abhängig.

Wir bieten Ihnen in unserem Labor den Wirksamkeitsnachweis von ASS und Clopidogrel/Prasugrel an, um Ihnen eine individualisierte plättchenhemmende Therapie bzw. Prophylaxe Ihrer Patienten durch Dosissteigerung oder Umstellung der Medikation zu ermöglichen.

2 Methoden

ASS

Die ASS-Wirksamkeit lässt sich mit der Aggregometrie nach Born nachweisen. Bei dieser Analyse werden die Thrombozyten mit verschiedenen Stimulanzen zur Aggregation angeregt. ASS blockiert die Thromboxanbildung über die Cyclooxygenase 1 (COX1). In der Aggregometrie spiegelt sich die Blockade durch eine verminderte bzw. fehlende Thrombozytenaggregation nach Stimulation mit Adrenalin, Kollagen, ADP und Arachidonsäure wider.

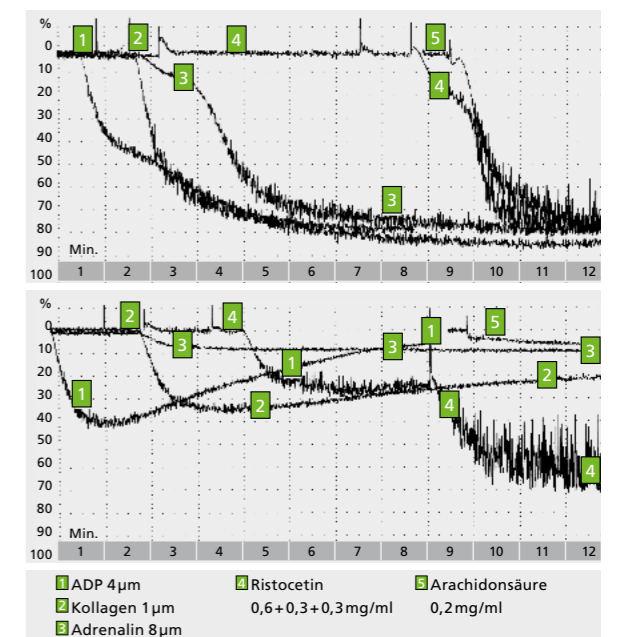


Abb. 1: oben Normalspender, unten Patient mit ASS-Therapie
Referenzbereich der Aggregationsmasse 60–90 %

Clopidogrel/Prasugrel

Thienopyridine hemmen den ADP-Rezeptor P2Y₁₂. Dies führt zur isoliert verminderten Thrombozytenaggregation nach der Stimulation mit ADP. Um bei der dualen antiaggregatorischen Medikation oder bei Patienten mit erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen z. B. infolge eines myeloproliferativen Syndroms eine Differenzierung zur ASS-Wirksamkeit bzw. gestörten Thrombozytenfunktion zu ermöglichen, setzen wir hier gezielt ein weiteres, neues Testverfahren ein, den Nachweis der Phosphorylierung des Vasodilatator-stimulierenden Phosphoproteins, den VASP-Test.³⁾ Bei der Blockade des P2Y₁₂-Rezeptors wird die Hemmung der VASP-Phosphorylierung aufgehoben. Der VASP-Assay ist ein durchflusszytometrischer Test. Es erfolgt eine Stimulation der VASP-Phosphorylierung durch Prostaglandin E₂ mit und ohne zusätzliche Hemmung durch ADP. Aus den Ergebnissen wird der Thrombozytenreaktivitätsindex (PRI=Platelet Reactivity Index) berechnet.

Aleil B et al. zeigten, dass der PRI ohne Clopidogrel-Einnahme über 74 % liegt.¹⁾ Ab einem **PRI <50 %** ist die Clopidogrel-Wirksamkeit anzunehmen.²⁾ Analoge Daten sind bei der Therapie mit Prasugrel zu erwarten. Je niedriger der PRI ist, desto besser ist das Ansprechen auf die Therapie. Es ist ratsam, wenn die Möglichkeit besteht, eine Untersuchung vor Beginn und unter der Einnahme durchzuführen, um den %-Abfall nachzuweisen.

Konsequenz

Wenn eine verminderte Wirksamkeit nachweisbar ist, sollte nach anamnestischer Klärung der »Medikamentencompliance« eine mögliche Interaktion mit weiteren Medikamenten überprüft werden. Bei Clopidogrel wäre z. B. die Metabolisierung über das Enzym Cytochrom P450 zu beachten und bei ASS kann es durch andere COX1-Hemmer wie Ibuprofen oder durch Metamizol zu einer Wirkminderung kommen. Sollten keine Interaktionen vorliegen oder diese nicht beeinflussbar sein, erscheint eine Dosissteigerung bzw. bei einer Monotherapie die Umstellung auf ein anderes Medikament sinnvoll.^{2,4,5)}

3 Präanalytik und Material**Clopidogrel-/Prasugrel-Wirksamkeit**

Für diese Analyse benötigen wir 3 ml Citratblut (eine Citratblut-Monovette oder einen Citratblut-Vacutainer).

Der VASP-Test ist bis 24 Stunden nach der Blutentnahme möglich. Das Material darf nicht zentrifugiert und nicht gekühlt werden. Wir bitten Sie, das für die Analyse vorgesehene Material in einer separaten Tüte mit der Aufschrift »Thrombozyten-Spezialanalytik, Gerinnung, nicht zentrifugieren« zu versenden bzw. die Monovette/Vacutainer mit einem roten Gummiband zu markieren und nach der Blutentnahme (Montag–Donnerstag) zu senden.

ASS-Wirksamkeit

Für diese Analyse werden mindestens 10 ml Citratblut benötigt.

Für die Aggregometrie nach *Born* sind die Thrombozyten nur maximal 4 Stunden stabil, so dass hier die Blutentnahme direkt im Labor anzustreben ist. Der Test ist an den Standorten Göttingen und Hannover etabliert. Ihre Patienten können sich mit einer Laborüberweisung nach vorheriger Terminabsprache zur Blutentnahme bei uns im Labor vorstellen.

4 Kosten

ASS-Wirksamkeit:	
EBM 32228	33,20 EUR
GOÄ 3961	52,46 EUR
Clopidogrel-Wirksamkeit:	
EBM 6 × 32527	69,00 EUR
GOÄ 6 × 3697	87,42 EUR

5 Literatur

- 1) Aleil B et al. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost* 2005; 3:85–92
- 2) Bonello L et al. Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 12:919–933
- 3) Bouman 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* 2009; 9:482–488
- 4) DiChiara, The Effect of Aspirin Dosing on Platelet Function in Diabetic and Nondiabetic Patients. An Analysis From the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) Study. *Diabetes* 2007; 56:3014–3019
- 5) Eikelboom JW et al. Enhanced antiplatelet effect of clopidogrel in patients whose platelets are least inhibited by aspirin: a randomized crossover trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3(12):2649–55
- 6) Snoep JD et al. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events. *Arch Intern Med* 2007; 167(15):1593–1599

6 Autoren

Dr. med. Frauke Bergmann, Fachärztin für Laboratoriumsmedizin, Hämostaseologie, Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin und Pathologie GmbH, Hannover