

Thrombozytenhemmung

Paradigmatische Fälle im klinischen Alltag

Die Studienlage zum Benefit verschiedener Thrombozytenaggregationshemmer ist für viele Indikationen solide. Es gibt jedoch kontroverse klinische Situationen – hier drei Fallbeispiele.

+ La base de données pour le bénéfice des différents agents antiplaquettaires est solide pour de nombreuses indications. Il existent, cependant, des situations cliniques controversées - voici trois études de cas

Die medikamentöse Inhibition der Thrombozytenaggregation ist heute aus dem klinischen Alltag sowohl des Allgemeinpraktikers wie auch des Fachspezialisten verschiedener Disziplinen nicht mehr wegzudenken [1]. Die Studienlage zum Benefit verschiedener Thrombozytenaggregationshemmer ist für viele Indikationen solide. Es gibt jedoch kontroverse klinische Situationen – sei es, dass die Thrombozytenhemmung versagt (Fall 1), sei es, dass die Evidenz zur optimalen antiaggregatorischen Therapie noch nicht konklusiv ist (Fall 2), oder sei es, dass eine potente Plättchenhemmung ein nachfolgendes operatives Vorgehen erschwert (Fall 3).

Fall 1: Aspirin-Resistenz

Die 69-jährige Patientin suchte 2009 wegen Dysarthrie und kurzzeitiger Schwäche der linken Hand die Notfallstation auf. Der Familie war auch ein diskret hängender Mundwinkel links aufgefallen. Vor kurzem war beim Hausarzt die Behandlung der bekannten arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus Typ 2 optimiert worden. Neu nahm die Patientin wegen Dyslipidämie ein Statin ein. Bei der Untersuchung durch den Notfallarzt war die Facialisparesse bereits komplett regredient. Die Dysarthrie erholte sich innert weniger Stunden. Computertomographisch fand sich keine Blutung, im diffusionsgewichteten MRI jedoch ein lakunärer Infarkt im rechtsseitigen oberen Ponsbereich. In der neurovaskulären Ultraschalluntersuchung wurden kleinere Plaques sowohl im Abgangsbereich der A. carotis interna beidseits als auch in der A. basilaris ohne hämodynamisch relevante Stenose nachgewiesen. Aufgrund dieses Minor Stroke wurde zur Sekundärprophylaxe neu eine Thrombozyten-Aggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung begonnen. Trotzdem stellte sich die Patientin fünf Monate später mit einem brachiofazial betonten sensomotorischen Hemisyndrom links mit einer Ischämie im Mediastromgebiet rechts vor. Da sich der zerebrovaskuläre Insult unter Therapie mit Acetylsalicylsäure manifestierte, wurde die antiaggregatorische Behandlung auf Clopidogrel umgestellt.

Die Effektivität der Acetylsalicylsäure (ASS) in der Prävention von ischämischem Stroke, Myokardinfarkt oder kardiovaskulärem Tod ist in klinischen Studien gut belegt. Eine Metaanalyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration ergab eine Reduktion des relativen Risikos von ca. 25% von Stroke, Myokardinfarkt oder vaskulärem Todesfall in der Sekundärprophylaxe [2]. Kardio- und zerebrovaskuläre Events treten jedoch auch unter Behandlung mit ASS häufig auf, so dass die Diskussion einer „Aspirin – Resistenz“ vermehrt



Dr. med. et phil. nat.
Sara Christina Meyer
Basel



Prof. Dr. med. Dimitrios A. Tsakiris
Basel

Aufmerksamkeit erhält. Der Begriff ist unscharf definiert und umschreibt ganz allgemein das Auftreten ischämischer Ereignisse trotz adäquater antiaggregatorischer Therapie mit ASS. Damit umfasst das Phänomen der Aspirin-Resistenz eine mögliche Medikamenten-Malcompliance, eine interindividuell variable Bioverfügbarkeit und kompetitive Effekte anderer COX-1 Inhibitoren. So vermindert z.B. Ibuprofen die Thrombozytenhemmung durch ASS, da an die Cyclooxygenase-1 gebundenes Ibuprofen die Acetylierung durch ASS sterisch verhindert. Selten spielen Polymorphismen von Membran-Glykoproteinen der Thrombozyten oder der Cyclooxygenase auf genetischer Ebene eine Rolle.

Laboranalytisches Korrelat einer Aspirin-Resistenz ist eine inkomplette Inhibition der Plättchenaggregation durch ASS im Testsystem. Obwohl es keinen diagnostischen Goldstandard gibt, scheint ein relevanter Zusammenhang von inkompletter Hemmung der Plättchenfunktion ex vivo und klinisch manifester Aspirin-Resistenz zu existieren. Therapeutisch begegnen wir der Aspirin-Resistenz mit der Umstellung der antiaggregatorischen Behandlung auf Clopidogrel (Plavix®) – dies basierend auf der CAPRIE Studie, die eine Überlegenheit der Monotherapie mit Clopidogrel gegenüber der ASS-Monotherapie gezeigt hat [3]: Das relative Risiko, einen erneuten Stroke, Myokardinfarkt oder vaskulären Tod zu erleiden, wurde um 8.7% reduziert. Im Fall eines Stroke-Rezidivs sollten aber auch alternative Ursachen wie eine ungenügend kontrollierte arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie evaluiert werden.

In 5–11% der Fälle besteht eine Clopidogrel-Resistenz. Neben Medikamenten-Malcompliance kommen besonders Medikamenteninteraktionen als Ursache in Frage, da Clopidogrel als Prodrug durch das Cytochrom-P450 3A4 und 2C19 im Darmepithel und hepatisch metabolisiert und in die aktive Form überführt wird. Interferenzen mit Protonenpumpeninhibitoren, insbesondere Omeprazol, wurden kontrovers diskutiert. Gemäss einer aktuellen Metaanalyse beeinflussen Protonenpumpeninhibitoren tatsächlich den antiaggregatorischen Effekt von Thienopyridinen, führen aber nicht zu einem messbar schlechteren klinischen Outcome. Als therapeutischer Ausweg kann eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel oder eine Steigerung der Lade- oder Erhaltungsdosis von Clopidogrel versucht werden. Gute Perspektiven eröffnen auch alternative Thienopy-

ridine wie Prasugrel (Efient®) oder Ticagrelor (Brilique®, in der CH erst kürzlich zugelassen), welche kleinere Resistenzraten aufweisen.

Fall 2: Thrombozytenhemmung bei PAVK

Bei einem 63-jährigen Raucher mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 trat vor 4–5 Monaten neu eine Claudicatio intermittens des linken Unterschenkels entsprechend einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) Stadium I ohne anderweitige vaskuläre Symptome auf. Ein regelmässiges Gehtraining in einer Gruppe von Betroffenen wurde begonnen. Eine Nikotinabstinenz liess sich trotz Substitutionsbehandlung und Beratung nicht dauerhaft erreichen. Wegen progredienter Claudicatio wurde der Patient dem Angiologen insbesondere mit der Frage nach der angemessenen antiaggregatorischen Therapie überwiesen.

Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) nimmt von 6% bei 55-Jährigen auf 60% bei über 85-Jährigen zu und ist Ausdruck einer systemischen Atherosklerose. Ein Ankle-Brachial Index (ABI) <0.9 geht mit einer Verdopplung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse einher. Die ACCP (American College of Chest Physicians) Guidelines 2008 stützen sich hauptsächlich auf eine Metaanalyse der AntiThrombotic Trialists' Collaboration, die keinen evidenten Unterschied zwischen verschiedenen Thrombozytenhemmern gefunden hat, und empfehlen eine Antiaggregation mit ASS oder Clopidogrel. Neuere Studien zur Prävention kardiovaskulärer Komplikationen bei manifester PAVK wie die POPADAD (Prevention and Progression of Arterial Disease and Diabetes)-, die JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes)- oder die AAA (Aspirin® for Asymptomatic Atherosclerosis)-Studie fanden jedoch keinen signifikanten Vorteil einer Behandlung mit niedrig dosierter ASS. Eine Metaanalyse 29 randomisierter Studien zur Thrombozytenhemmung bei PAVK beschrieb hingegen eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 22% unter Thienopyridinen, während ASS und Picotamid keinen signifikanten Effekt hatten [4]. Aufgrund der bedeutenden Prävalenz der PAVK und des erhöhten Risikos dieser Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse sind valide Studien zur Klärung der optimalen Thrombozyten-Aggregationshemmung bei der PAVK dringend erforderlich. Schweizer Konsensus-Empfehlungen zur Behandlung der PAVK mit Antiaggregantien wurden kürzlich publiziert [5].

Fall 3 – Periinterventionelle Inhibition des GPIIb/IIIa mit konsekutiver aorto-koronarer Bypass-Operation

Auf der Notfallstation wird bei einem Patienten mit vernichtendem Thoraxschmerz ein anteriorer ST-Hebungsinfarkt festgestellt. Die Ladendosis von Acetylsalicylsäure und Prasugrel sowie Enoxaparin werden sofort verabreicht. Die notfallmässig durchgeführte Koronarangiographie zeigt eine hochgradige Hauptstammstenose, einen proximalen RIVA-Verschluss und Stenose der rechten Koronararterie. Der proximale RIVA-Verschluss wird mit Stenteinlage behandelt. Wegen residuellen Thromben im Gefäss wird Abciximab verabreicht. Nachts wird der Patient hämodynamisch instabil, es besteht die Indikation zur aorto-koronaren Bypassoperation trotz periinterventionell erfolgter multipler Thrombozytenhemmung. Insgesamt werden prä- und intraoperativ 5 Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Der Eingriff gelingt.

Die Inhibition des Glykoprotein IIB/IIIa interferiert mit der Endphase der Thrombozytenaktivierung, indem die Kreuzvernetzung aktivierter Plättchen via Fibrinogen und/oder den von Willebrand Fak-

tor verhindert wird. GPIIb/IIIa Inhibitoren hemmen deshalb die Plättchenaggregation sehr effizient und haben sich – intravenös verabreicht – in der Behandlung von Hochrisiko-Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit perkutaner Katheterintervention etabliert. Ist der koronaren Okklusion interventionell nicht beizukommen, ist ein operatives Vorgehen in dieser Situation durch die irreversible Thrombozytenhemmung mit Abciximab und zusätzlich ASS und Prasugrel erheblich erschwert und mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden. Funktionelle Thrombozyten müssen in kürzester Zeit und ausreichender Menge transfundiert werden. Neben dem inhärenten Risiko einer Transfusionsreaktion ruft das obige Szenario auch den permanenten Bedarf an Thrombozytenspenden in Erinnerung.

Die skizzierten drei Kasuistiken beschreiben keine Raritäten, sondern gängige Situationen aus dem klinischen Alltag. Sie illustrieren die Selbstverständlichkeit und damit die Unentbehrlichkeit, die der Thrombozytenhemmung inzwischen zukommt. Vor diesem Hintergrund erscheint es fraglos als wichtig, ein individuell unterschiedliches Therapieansprechen auf ASS, Clopidogrel und möglicherweise weitere Antiaggregantien und die Relevanz für das klinische Outcome bei Bedarf vertieft zu untersuchen. Mit der Studienlage zur antiaggregatorischen Behandlung der PAVK als einer sehr häufigen Manifestation der systemischen Atherosklerose wird ein gegenwärtiger Mangel an Evidenz offensichtlich, der mittels valider Studien behoben werden muss. Schliesslich ruft uns die hohe Effizienz der irreversiblen Thrombozyten-Aggregationshemmung im Setting der Koronarintervention ihre Kehrseite eines erhöhten Blutungsrisikos und umständlicher Revertierbarkeit in Erinnerung. Bei aller Selbstverständlichkeit, die der Thrombozytenhemmung mittlerweile zukommt, sind hier weiterhin relevante Entwicklungen zu erwarten.

Dr. med. et phil. nat. Sara Christina Meyer

Prof. Dr. med. Dimitrios A. Tsakiris

Dept. Medizin. Abteilung für Hämatologie Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, 4031 Basel

smeyer@uhbs.ch, dtsakiris@uhbs.ch

+ Literatur

am Online-Bertrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Das Phänomen der Aspirin-Resistenz umschreibt allgemein das Auftreten ischämischer Ereignisse trotz antiaggregatorischer Therapie. Sie kann bedingt sein durch Medikamenten-Malcompliance, variable Bioverfügbarkeit, Medikamenteninteraktionen mit z.B. Ibuprofen oder genetische Polymorphismen.
- ◆ Eine Clopidogrel-Resistenz kann ebenfalls auf Medikamenteninteraktionen oder genetischen Polymorphismen beruhen. Protonenpumpeninhibitoren vermindern zwar die Thrombozyten-Aggregationshemmung in Testsystemen, bleiben jedoch nach aktueller Studienlage ohne Effekt auf das klinische Outcome.
- ◆ Die optimale Thrombozytenhemmung zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit PAVK ist gegenwärtig unklar. Die ACCP Guidelines 2008 empfehlen ASS oder Clopidogrel gleichwertig, während mehrere neuere Studien einen Nutzen von ASS in Frage stellen.
- ◆ Die maximale Thrombozyten-Aggregationshemmung einschliesslich GPIIb/IIIa Inhibition bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und perkutaner koronarer Intervention ist irreversibel und bei Notwendigkeit eines operativen Vorgehens mit hohem Blutungsrisiko verbunden.

Referenzen:

1. Patrono C, Baigent C, Hirsh J et al. , Antiplatelet Drugs: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest June 2008 133:6 suppl 199S-233S
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339
4. Basili S, Raparelli V, Vestri A et al. Comparison of efficacy of antiplatelet treatments for patients with claudication. Thromb Haemost 2010;103:766-773
5. Jäger KA, Amman-Vesti BR, Banyai M, Baumgartner I, Bounameaux H. Schweizer Konsensus zur Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern in der Angiologie. SMF 2009; 9: 690-693