Gespräch mit Dr. Dietmar Trenk, Bad Krozingen

Wo liegen die Ursachen der Clopidogrelresistenz?

■ **CardioVasc:** Das nicht ausreichende Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie im Rahmen einer PCI wird derzeit heftig diskutiert. Hat diese Diskussion praktische Bedeutung?

Trenk: Sie ist klinisch von großer Relevanz, vor allem was Clopidogrel angeht. Wie häufig eine „Resistenz“ gesehen wird, hängt sehr von der verwendeten Definition und der Labormethode ab. Die (...) kürzlich im JAMA publizierte POPULAR-Studie hat zahlreiche Labormethoden zur Untersuchung der Clopidogrelwirkung verglichen. Leider erwiesen sich nur die Lichttransmissionsaggregometrie, das VerifyNow-Testverfahren und der Plateletworks-Test als geeignet, Patienten mit erhöhtem Risiko für ischämische Ereignisse zu identifizieren. Neuere Testverfahren wie der Multiplate-Test und der aufwendige VASP-Test standen (...) zu Studienbeginn noch nicht zur Verfügung.

■ **CardioVasc:** Versucht man nun, die unzureichende Clopidogrelwirkung durch eine höhere Dosis zu intensivieren?

Trenk: Dazu liegen bisher nur die Ergebnisse kleinerer Studien mit Ex-vivo-Messung der Plättchenfunktion vor, die zeigen, dass eine Dosissteigerung von Clopidogrel nur bei einem Teil der Patienten die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten stärker hemmt. Die Frage ist, ob Patienten mit initial inadäquater Clopidogrelwirkung bei Intensivierung der plättchenhemmenden Therapie hinsichtlich einer Senkung klinischer Ereignisse profitieren. Dazu laufen große Outcome-Studien, z. B. die GRAVITAS-Studie an über 2800 Patienten. GRAVITAS randomisiert Patienten, die initial als Low-Responder identifiziert wurden, entweder zur Behandlung mit der zugelassenen Dosierung von 75 mg Clopidogrel/Tag oder zu einer Dosierung von 150 mg täglich. Über sechs Monate werden dann klinische Ereignisse (Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder definitive/wahrscheinliche Stentthrombose) ausgewertet. In Deutschland haben wir unter der Leitung von Prof. Franz-Josef Neumann (Bad Krozingen) die TRIGGER-PCI-Studie initiiert. Patienten mit initial schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel (...) werden alternativ mit 75 mg

© Jochen Aumiller

„Eine Wirkungsabschwächung von Clopidogrel durch Arzneimittelwechselwirkungen wird derzeit noch unzureichend berücksichtigt.“

Dr. med. Dietmar Trenk, Leiter der Abt. Klinische Pharmakologie, Herz-Zentrum Bad Krozingen

Clopidogrel täglich oder mit 10 mg Prasugrel täglich behandelt. Prasugrel ist für diese Indikation bisher noch nicht zugelassen. Die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts aus Tod und Myokardinfarkt wird über sechs Monate nach der Intervention verglichen. (...) Wir wollen über 2000 Patienten einschließen. Die Studie wird an zurzeit über 20 Zentren nur in Deutschland durchgeführt.

■ **CardioVasc:** Im antithrombotischen Paket ist ja meist auch ASS enthalten. Gibt es dagegen ebenfalls Resistenzen?

Trenk: Die Frage der Resistenz auf die Behandlung mit ASS wird in der Kardiologie kontrovers beurteilt. Nach unseren Befunden (...) ist das Problem der „ASS-Resistenz“ primär ein Problem der Compliance. Eine echte ASS-Resistenz liegt nach Untersuchungen von Frelinger und Mitarbeitern bei deutlich weniger als 2% der Patienten vor.

■ **CardioVasc:** Wie groß ist das Problem der Clopidogrelresistenz quantitativ?

Trenk: Das hängt von der Definition ab. Ich möchte lieber von unzureichender Clopidogrelwirkung sprechen. Wir sehen sie je nach Messmethode und Definition bei 20 bis 30% der Patienten. Wünschenswert ist die Verfügbarkeit von einfachen, praktisch brauchbaren und kostengünstigen Tests, idealerweise Point-of-Care-Tests, die auch im Katheterlabor eingesetzt werden können. Es muss ja zeitnah entschieden werden: Hat der Patient unter Standarddosierung eine adäquate Clopidogrelwirkung oder nicht? Obwohl es intuitiv erscheint, dass der Patient auch klinisch von einer Intensivierung der plättchenhemmenden Therapie bei initial unzureichender Wirkung profitiert, muss

festgehalten werden, dass der Nutzen dieses Ansatzes für den Patienten in Endpunktstudien bisher noch nicht nachgewiesen ist.

■ **CardioVasc:** Die unterschiedliche Ansprechrate auf Clopidogrel wird auch auf genetische Ursachen zurückgeführt.

Trenk: Die Wirkung von Clopidogrel ist bei Trägern der *2-Mutation im CYP2C19-Gen, die bei etwa 30% der Bevölkerung vorliegt, abgeschwächt. Die klinische Relevanz dieses Polymorphismus wurde (...) in drei großen Studien gezeigt. Die Arbeitsgruppe von Gawaz, Tübingen, hat den PREDICT-Score entwickelt, der Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine verminderte Clopidogrelwirkung identifizieren soll. Neben dem CYP2C19*2-Polymorphismus gehen klinische Variablen wie Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms oder Diabetes mellitus, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, reduzierte Nierenfunktion und höheres Lebensalter in den PREDICT-Score ein.

■ **CardioVasc:** Steht schon in den Genen, dass Clopidogrel wirkt/nicht wirkt?

Trenk: Nach unseren Befunden ist der CYP2C19*2 der stärkste Prädiktor für ein unzureichendes Ansprechen (...), wenngleich der genetische Hintergrund der Patienten nur weniger als 10% der Unterschiede im Ansprechen erklärt. Neben den im PREDICT-Score enthaltenen klinischen Variablen ist auch ein erhöhter Body-Mass-Index prädiktiv. Eine Wirkungsabschwächung von Clopidogrel durch Arzneimittelwechselwirkungen, u. a. mit Kalziumantagonisten oder PPI wie Omeprazol, wird derzeit meiner Meinung nach unzureichend berücksichtigt.

Das Gespräch führte Jochen Aumiller. ■