

## Clopidogrel und Acetylsalicylsäure: Erfassung von Non-Respondern

### Plättchenfunktions-Analyse mittels Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®-Gerät)

Thrombozytenaggregationshemmer (in erster Linie ASS und Clopidogrel) werden bei atherothrombotischen Erkrankungen zur Primär- und Sekundärprophylaxe eingesetzt. Bei einem Teil der Patienten wird mit der üblichen Therapie jedoch keine ausreichende Thrombozytenaggregationshemmung erreicht (Non-Responder) mit evtl. schwerwiegenden Folgen (Apoplex, Rethrombose von Stents etc.). Seit längerem wird deshalb versucht, eine praktikable und valide Methode zu etablieren, um in besonderen Fällen den Therapieeffekt labortechnisch zu erfassen. Die Messung der Plättchenfunktion ist jedoch nicht vergleichbar mit einer simplen Konzentrationsmessung, wie z. B. der Thrombozytenzahl. So muss u. a. eine In-vitro-Plättchenaktivierung weitgehend verhindert werden (schonende Blutentnahme, vorsichtiges Handling der Probe etc.) und eine rasche Analyse erfolgen, um die In-vivo-Verhältnisse annähernd wieder zu finden. Thrombozytenfunktionsteste in ungerinnbar gemachtem Vollblut scheinen am vielversprechendsten und am ehesten standardisierbar zu sein.

Ein solcher Test, die Messung der „In-vitro-Blutungszeit“ mittels PFA-100®, ist in unserem Labor seit langem etabliert (s. LaborInfo 58). Er ist zum Screening bei Verdacht auf ein von Willebrand-Syndrom sowie schweren Thrombozytopathien geeignet. Auch ASS-Non-Responder können damit erkannt werden. Bei dualer Therapie (ASS + Clopidogrel) ist eine ASS-Resistenz jedoch nicht sicher erfassbar. Auch der Therapieeffekt einer alleinigen Clopidogrel-Therapie ist mittels PFA-100, wie wir ihn durchführen, nicht zu ermitteln.

Beides ist im Labor 28 mit der Multiplate®-Impedanz-Aggregometrie möglich: Plättchen werden durch Zugabe von ADP ggf. plus Prostaglandin zur Adhäsion und Aggregation gebracht, wodurch sie sich an die Oberfläche von Elektroden anlagern und eine Widerstandsänderung bewirken. Bei ausreichender Clopidogrel-Wirkung wird dieser Vorgang verhindert bzw. verzögert. Die Aggregations-Zeitkurve ist deutlich abgeflacht, die Fläche unter der Kurve (der entscheidende Messwert) ist verringert. Löst man die Plättchenaggregation hingegen durch Zugabe von Arachidonsäure aus, ist eine Messung der ASS-Wirkung möglich. Mit dieser Methode ist also auch bei dualer Therapie die Messung des Effektes jedes einzelnen Medikamentes aus einer Blutprobe möglich ist. Darüber hinaus soll die Sensitivität bzgl. ASS-Non-Respondern etwas höher sein verglichen mit dem PFA-100®. Somit stehen bei dieser Fragestellung in besonderen Fällen zwei verschiedene Testmethoden zur Verfügung.

Ob eine in-vitro-gemessene inkomplette Thrombozytenaggregationshemmung unter entsprechender Therapie immer auch ein erhöhtes Risiko bzgl. thromboembolischer Ereignisse für den einzelnen Patienten bedeutet, ist nicht gesichert. Studien zeigen aber z. B. ein erhöhtes Rethromboserisiko von Stents bei sogenannten Non-Respondern.

Aufgrund der Präanalytik ist für die Messung der Plättchenfunktion mittels **Impedanz-Aggregometrie** eine Blutentnahme im Labor empfehlenswert.

Bei nicht mobilen Patienten bitten wir um telefonische Rücksprache mit dem Labor.

Bei dualer Therapie können ASS- und Clopidogrel-Therapieeffekte aus einer Blutprobe ermittelt werden.

#### Material:

Li-Heparin-Vollblut (ohne Gel)  
Analyse innerhalb von 150 Minuten nach schonender Blutentnahme erforderlich!

Für die Messung der In-vitro-Blutungszeit mittels **PFA-100®** wird spezielles Citrat-Vollblut benötigt.

Die Thrombozytenzahl sollte für beide Teste > 100.000/µl liegen.

## Testprinzipien und Determinanten von Aggregometrie (Multiplate®) und In-vitro-Blutungszeit (PFA-100®)

	Vollblutaggregometrie	In-vitro-Blutungszeit
<b>Signalreaktion der Thrombozyten</b>	Adhäsion und Aggregation an metallischen Sensordrähnen	Adhäsion und Aggregation an einer Apertur einer Kollagenmembran
<b>Parameter</b>	Impedanzänderung	Verschlusszeit
<b>Probenmaterial</b>	Heparin-Vollblut (ohne Gel)	Citrat-Vollblut (0,129 molar)
<b>Scherstress</b>	niedrig	hoch
<b>Aktivierung</b>	durch den zugesetzten Aktivator (Arachidonsäure, ADP, ggf. Prostaglandin)	Scherstress und Kontakt des Blutes mit Kollagen und ADP oder Kollagen und Epinephrin
<b>Einfluss des von Willebrand-Faktors</b>	kein Einfluss	hoch
<b>Sensitivität gegenüber von Willebrand-Syndrom Acetylsalicylsäure Clopidogrel</b>	niedrig hoch hoch	hoch hoch niedrig

(modifiziert nach Lit. 1)

### Literatur:

1. Von Pape et al.: Vollblutaggregometrie zur Kontrolle der Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Hämostaseologie 2007; 27: 155-160
2. T. Svenstrup Poulsen et al.: Das Phänomen der Aspirin-Resistenz: Eine kritische Beurteilung der vorliegenden Evidenz. Kardiovaskuläre Medizin 2005; 8: 346-360
3. Lev et al.: Aspirin and Clopidogrel Drug Response in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. The Role of Dual Drug Resistance. JACC Vol. 47, No. 1, 2006: 27-33