

Inhalt

1	Pharmakologie von Antiplättchensubstanzen	1
	Karsten Schrör, Thomas Hohlfeld	
1.1	Thrombozyten und Thrombose	1
	Hämostase und Thrombose	1
	Pathophysiologie der Thrombozytenaktivierung bei Gefäßverletzung ..	2
1.2	Pharmakologisches Profil von Antiplättchensubstanzen	4
	Acetylsalicylsäure (ASS)	5
	Pharmakokinetik	5
	Pharmakodynamik	6
	Pharmakologische Bewertung	8
	Clopidogrel	9
	Pharmakokinetik	9
	Pharmakodynamik	11
	Pharmakologische Bewertung	12
	Prasugrel	13
	Pharmakokinetik	13
	Pharmakodynamik	13
	Pharmakologische Bewertung	14
	Ticagrelor	15
	Pharmakokinetik	15
	Pharmakodynamik	16
	Pharmakologische Bewertung	17
1.3	Pharmakologischer Forschungsbedarf bei der Antiplättchentherapie ..	18
	Autokrine und parakrine Mediatoren der Thrombozytenaktivierung ..	18
	Antiplättchenwirkungen von »Nicht-Antiplättchensubstanzen«	19
	Neue pharmakologische Ansätze zur Thromboseprophylaxe	19
1.4	Zusammenfassung	19

2	Klinische Studien mit neuen Plättchenfunktionshemmern	23
	Jolanta Siller-Matula, Kurt Huber	
2.1	Clopidogrel	23
	Klinische Studien	23
	Zusammenfassung und Bewertung	31
2.2	Prasugrel	31
	Klinische Studien	31
	Zusammenfassung und Bewertung	36
2.3	Ticagrelor	36
	Klinische Studien	36
	Zusammenfassung und Bewertung	38
2.4	Vergleichende Bewertung von Prasugrel und Ticagrelor gegenüber Clopidogrel	38
	Vergleich	39
	Vorteile	40
	Nachteile	42
	Interaktionspotenzial	42
2.5	Zusammenfassung	43
3	Monografie Clopidogrel (Plavix®, Iscover®, Generika)	47
	Peter Neubauer, Katja Tuttas	
3.1	Klinische Pharmakologie	47
3.2	Indikation gemäß Zulassung	47
3.3	Pharmazeutische Zubereitung	47
3.4	Pharmakodynamik	48
3.5	Pharmakokinetik	48
3.6	Dosierung	49
3.7	Gegenanzeigen	50
3.8	Unerwünschte Wirkungen	50

Inhalt	XV
3.9 Arzneimittelinteraktionen	51
3.10 Anwendung bei besonderen Personengruppen	52
Schwangerschaft und Stillzeit	52
Ältere Patienten	52
Leber- und Nierenfunktionsstörungen	52
Pädiatrische Patienten	53
Weitere besondere Personengruppen	53
 4 Monografie Prasugrel (Efient®)	 55
Sophie Kolbe	
4.1 Klinische Pharmakologie	55
4.2 Indikation gemäß Zulassung	55
4.3 Pharmazeutische Zubereitung	56
4.4 Pharmakodynamik	56
4.5 Pharmakokinetik	56
4.6 Dosierung	57
4.7 Gegenanzeigen	58
4.8 Unerwünschte Wirkungen	58
4.9 Arzneimittelinteraktionen	58
4.10 Anwendung bei besonderen Personengruppen	59
Schwangerschaft und Stillzeit	59
Ältere Patienten	59
Leber- und Nierenfunktionsstörungen	59
Pädiatrische Patienten	60
Weitere besondere Personengruppen	60

5 Monografie Ticagrelor (Brilique™)	61
Lisa Goltz	
5.1 Klinische Pharmakologie	61
5.2 Indikation gemäß Zulassung	61
5.3 Pharmazeutische Zubereitung	62
5.4 Pharmakodynamik	62
5.5 Pharmakokinetik	62
5.6 Dosierung	62
5.7 Gegenanzeigen	63
5.8 Unerwünschte Wirkungen	63
5.9 Arzneimittelinteraktionen	64
5.10 Anwendung bei besonderen Personengruppen	65
Schwangerschaft und Stillzeit	65
Ältere Patienten	65
Leber- und Nierenfunktionsstörungen	65
Pädiatrische Patienten	66
 6 Gesetzliche Aspekte bei der Einführung von neuen ADP-Rezeptor-Antagonisten	 67
Jane Schröder, Viktoria Mühlbauer, Wilhelm Kirch	
6.1 Zulassung	67
6.2 Wirkstoffgleiche Arzneimittel	69
Einführung weiterer Clopidogrel-haltiger Arzneimittel	69
Vergleichbarkeit verschiedener Clopidogrel-Salze	70
6.3 Sicherung und Kontrolle der Qualität von Arzneimitteln	71
6.4 Sozialrechtliche Aspekte	72
Verordnungseinschränkungen	72
Therapiehinweise	73
Frühe Nutzenbewertung	74
6.5 Zusammenfassung	75

7	Messung der Plättchenfunktion und ihre klinische Bewertung	77
	Isabell Bernlochner, Dirk Sibbing	
7.1	Duale plättchenhemmende Therapie nach perkutaner Koronarintervention (PCI)	78
7.2	Methoden zur Messung der Plättchenfunktion unter dualer Antiplättchentherapie (DAPT)	81
	Laborbasierte Methoden	82
	Lichttransmissionsaggregometrie (LTA)	82
	Vasodilatator-stimuliertes Phosphoprotein (VASP)	83
	Point-of-care-Methoden	84
	VerifyNow	84
	Multiplate	84
	PFA-100	85
7.3	Prognostische Bedeutung der Plättchenfunktionsmessung	86
	Assoziation einer High On-Treatment Platelet Reactivity (HTPR) mit thrombembolischen Ereignissen	86
	Assoziation einer verstärkten Plättchenhemmung (enhanced platelet responsiveness) mit Blutungskomplikationen	88
7.4	Konzept eines therapeutischen Fensters der Plättchenaggregationshemmung	90
7.5	Risikoprädiktion und Definition von High On-Treatment Platelet Reactivity (HTPR)	92
7.6	Aktuelle Leitlinien in Bezug auf die Indikation zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik	93
7.7	Zusammenfassung	94

8	Alternative Ansätze zur Bestimmung der klinischen Relevanz einer veränderten Plättchenreaktivität (»High On-Treatment Platelet Reactivity«)	99
	Karin Müller, Meinrad Gawaz, Tobias Geisler	
8.1	Multimodale Risikoanalyse und personalisierte antithrombozytäre Therapie	99
8.2	Einschätzung einer erhöhten thrombozytären Restaggregation durch klinische Risikoanalyse – Rationale für einen Score?	100
8.3	Effektivität der dualen Thrombozytenhemmung in Abhängigkeit von klinischen Risikogruppen – univariate Einflüsse von klinischen Risikofaktoren	101
8.4	Entwicklung eines multivariaten klinischen Risiko-Scores für die Vorhersage einer »High On-Treatment Platelet Reactivity« nach perkutaner koronarer Intervention	104
8.5	Evaluation des PREDICT-Scores in Kombination mit einer erweiterten genetischen Risikoanalyse	107
8.6	Prognostische Bedeutung des PREDICT-Scores	109
8.7	Limitationen des PREDICT-Scores	109
8.8	Weitere klinische Risiko-Scores zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer »High On-Treatment Platelet Reactivity«	111
	Der POPular-Risiko-Score	111
	Der DRAC-Score	112
	Klinische Faktoren und Thrombozytenfunktionstestverfahren	113
8.9	Potenzielle klinische Bedeutung von Risiko-Scores zur Vorhersage der Thrombozytenfunktion	113
8.10	Zusammenfassung	114

9	Individualisierung der Antiplättchentherapie nach perkutaner Koronarintervention	119
	Dietmar Trenk, Willibald Hochholzer	
9.1	Messung der plättchenhemmenden Wirkung von Clopidogrel	121
	Labormethoden zur Messung der Thrombozyteninhibition unter Clopidogrel	121
	Plättchenreaktivität unter Clopidogrel und klinische Ereignisse	122
	Intensivierung der Therapie und plättchenhemmende Wirkung	123
	Plättchenhemmende Wirkung von Prasugrel bzw. Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel	125
	Anpassung der Plättchenhemmertherapie und klinische Ereignisse ..	126
9.2	Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Wirkung von Clopidogrel	131
	Genetische Polymorphismen im <i>ABCB1</i> -Gen	132
	Genetische Polymorphismen und Aktivität der Paraoxonase-1	132
	Genetische Polymorphismen im Cytochrom-P-450-Enzymsystem ...	132
	Individualisierung der plättchenhemmenden Therapie durch Genotypisierung	134
	Verordnung anderer P2Y ₁₂ -Inhibitoren in Abhängigkeit vom Genotyp	136
9.3	Ausblick: Phäno- oder Genotypisierung	136
9.4	Zusammenfassung	137
 10	 Arzneimittelinteraktionen von Antiplättchensubstanzen	 143
	Matthias Kahnt, Wilhelm Kirch	
10.1	Clopidogrel	143
	Pharmakokinetische Interaktionen	143
	Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	143
	Statine	144
	Weitere Arzneimittel	145
	Pharmakodynamische Interaktionen	148
	Acetylsalicylsäure (ASS)	148
	Weitere Arzneimittel	149

XX	Inhalt
10.2 Prasugrel	149
Pharmakokinetische Interaktionen	149
Pharmakodynamische Interaktionen	150
10.3 Ticagrelor	150
Pharmakokinetische Interaktionen	150
Statine	150
Digoxin	151
Weitere Arzneimittel	151
Pharmakodynamische Interaktionen	153
10.4 Zusammenfassung	153
 11 Antiplättchentherapie – aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen	 155
Kurt Huber, Jolanta Siller-Matula, Karsten Schrör	
11.1 Triple-Therapie bei Vorhofflimmern und koronarer Herzkrankheit	156
11.2 Triple-Therapie in der Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom	157
11.3 Kann auf ASS in Zukunft verzichtet werden?	161
11.4 Zusammenfassung	162
 Sachverzeichnis	 165