

# Inhalt

<b>1 Pharmakologie von Antiplättchensubstanzen .....</b>	1
Karsten Schrör, Thomas Hohlfeld	
<b>1.1 Thrombozyten und Thrombose .....</b>	1
Hämostase und Thrombose .....	1
Pathophysiologie der Thrombozytenaktivierung bei Gefäßverletzung..	2
<b>1.2 Pharmakologisches Profil von Antiplättchensubstanzen.....</b>	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
<b>1.3 Pharmakologischer Forschungsbedarf bei der Antiplättchentherapie ..</b>	18
Autokrine und parakrine Mediatoren der Thrombozytenaktivierung ..	18
Antiplättchenwirkungen von »Nicht-Antiplättchensubstanzen« .....	19
Neue pharmakologische Ansätze zur Thromboseprophylaxe .....	19
<b>1.4 Zusammenfassung .....</b>	19

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

<b>Inhalt</b>	<b>xv</b>
<b>3.9 Arzneimittelinteraktionen</b> .....	51
<b>3.10 Anwendung bei besonderen Personengruppen</b> .....	52
Schwangerschaft und Stillzeit .....	52
Ältere Patienten .....	52
Leber- und Nierenfunktionsstörungen .....	52
Pädiatrische Patienten .....	53
Weitere besondere Personengruppen .....	53

## **4 Monografie Prasugrel**

### **(Efient®)** .....

Sophie Kolbe

<b>4.1 Klinische Pharmakologie</b> .....	55
<b>4.2 Indikation gemäß Zulassung</b> .....	55
<b>4.3 Pharmazeutische Zubereitung</b> .....	56
<b>4.4 Pharmakodynamik</b> .....	56
<b>4.5 Pharmakokinetik</b> .....	56
<b>4.6 Dosierung</b> .....	57
<b>4.7 Gegenanzeigen</b> .....	58
<b>4.8 Unerwünschte Wirkungen</b> .....	58
<b>4.9 Arzneimittelinteraktionen</b> .....	58
<b>4.10 Anwendung bei besonderen Personengruppen</b> .....	59
Schwangerschaft und Stillzeit .....	59
Ältere Patienten .....	59
Leber- und Nierenfunktionsstörungen .....	59
Pädiatrische Patienten .....	60
Weitere besondere Personengruppen .....	60

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

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

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

<b>9 Individualisierung der Antiplättchentherapie nach perkutaner Koronarintervention .....</b>	119
Dietmar Trenk, Willibald Hochholzer	
<b>9.1 Messung der plättchenhemmenden Wirkung von Clopidogrel .....</b>	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
<b>9.2 Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Wirkung von Clopidogrel .....</b>	131
Genetische Polymorphismen im ABCB1-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 <sub>12</sub> -Inhibitoren in Abhängigkeit vom Genotyp .....	136
<b>9.3 Ausblick: Phäno- oder Genotypisierung .....</b>	136
<b>9.4 Zusammenfassung .....</b>	137
<b>10 Arzneimittelinteraktionen von Antiplättchensubstanzen .....</b>	143
Matthias Kahnt, Wilhelm Kirch	
<b>10.1 Clopidogrel .....</b>	143
Pharmakokinetische Interaktionen .....	143
Protonenpumpeninhibitoren (PPI) .....	143
Statine .....	144
Weitere Arzneimittel .....	145
Pharmakodynamische Interaktionen .....	148
Acetylsalicylsäure (ASS) .....	148
Weitere Arzneimittel .....	149

<b>10.2 Prasugrel</b> .....	149
Pharmakokinetische Interaktionen .....	149
Pharmakodynamische Interaktionen .....	150
<b>10.3 Ticagrelor</b> .....	150
Pharmakokinetische Interaktionen .....	150
Statine .....	150
Digoxin .....	151
Weitere Arzneimittel .....	151
Pharmakodynamische Interaktionen .....	153
<b>10.4 Zusammenfassung</b> .....	153

## **11 Antiplättchentherapie – aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen** .....

Kurt Huber, Jolanta Siller-Matula, Karsten Schrör

<b>11.1 Triple-Therapie bei Vorhofflimmern und koronarer Herzkrankheit</b> .....	156
<b>11.2 Triple-Therapie in der Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom</b> .....	157
<b>11.3 Kann auf ASS in Zukunft verzichtet werden?</b> .....	161
<b>11.4 Zusammenfassung</b> .....	162

## **Sachverzeichnis** .....

165