

2 GRUNDLAGEN

2.1 Der Thrombozyt

Thrombozyten sind die kleinsten korpuskulären Bestandteile des zirkulierenden Blutes. Sie werden als anukleäre Zellfragmente der Megakaryozyten im Knochenmark gebildet. Die zellulären Organellen und biochemischen Vorgänge konzentrieren sich auf die hämostatische Funktion der Thrombozyten.

2.1.1 Morphologie und Funktion

Thrombozyten weisen im Ruhezustand eine diskoide Form mit einem Durchmesser von 2 - 4 μm auf. Die Phospholipiddoppelschicht enthält den Plättchenfaktor 3. Dies sind negativ geladene Phospholipide, die die prokoagulatorische Aktivität der Thrombozyten vermitteln. Aus der Plasmamembran wird während des Aktivierungsvorgangs auch Arachidonsäure freigesetzt, die nach Bildung von Thromboxan A_2 (TxA_2) über auto- und parakrine Stimulation die Aktivierung verstärkt und weitere Blutplättchen rekrutiert. Unter der Zellmembran befinden sich neben Mikrotubuli auch Aktin und Myosin, die nach Aktivierung der Thrombozyten polymerisieren, dadurch die Ausbildung von Pseudopodien verursachen und so die Oberfläche vergrößern. Dieser sogenannte shape change ist essentiell, um eine effektive Abdichtung einer Gefäßwandläsion zu gewährleisten und Sekretion der thrombozytären Granula als auch Aggregation der Thrombozyten einzuleiten.

Neben Mitochondrien und Glykogenspeichern enthält ein Thrombozyt noch drei Arten von Granula, deren Inhaltsstoffe einen großen Teil der Funktion des Thrombozyten ausmachen.

(1) Die dichten Granula (dense bodies), die in einem Aktivierungsprozess zuerst degranulieren, enthalten Calciumionen, ADP und Serotonin. Das Calcium ist in ionisierter Form von entscheidender Bedeutung, um die Formveränderung und Degranulation in Thrombozyten während der Aktivierung und Aggregation in Gang zu setzen. Eine erhöhte Calciumkonzentration in der Umgebung des Plättchenthrombus ist ebenfalls wichtig für das Fortschreiten der plasmatischen Gerinnungskaskade. Das ADP hat einen hohen Stellenwert in der Aktivierung und Rekrutierung ruhender Thrombozyten zum Plättchenaggregat.

(2) Die α -Granula, die zahlenmäßig am häufigsten vorhanden sind, enthalten eine Reihe von Proteinen, die eine Vielzahl von biologischen Funktionen beeinflussen. Adhäsive Proteine (Fibrinogen, Fibronectin, von-Willebrand-Faktor, Thrombospondin, Glykoprotein IIb/IIIa) vermitteln Adhäsion an die verletzte Gefäßwand und Aggregation von weiteren Thrombozyten. Wachstumsfaktoren (Platelet Derived Growth Factor, Epidermal Growth Factor) sorgen für

Proliferationen im Bereich der Gefäßwandläsion. Proinflammatorische Faktoren (Interleukin-1, CD40-Ligand) verändern die adhäsiven und chemotaktischen Eigenschaften der Endothelzellen, was wiederum zur Leukozyteninfiltration des geschädigten Gewebes führt. Eine direkte Triggerung von inflammatorischen Reaktionen in Leukozyten durch Thrombozyten erfolgt über das P-Selectin, das auch aus den α -Granula freigesetzt wird. Thrombospondin, ein weiteres Protein der α -Granula, ist an Adhäsion und sekundärer Aggregation beteiligt. Von-Willebrand-Faktor (vWF), Fibrinogen, Faktor V oder der Plasminogenaktivatorinhibitor-1, ebenfalls aus den α -Granula sezerniert, erfüllen prokoagulatorische und antifibrinolytische Aufgaben.[59]

(3) Die lysosomalen Granula enthalten Hydrolasen zur Auflockerung der subendothelialen Struktur was vor allem pathophysiologisch bei der Atherosklerose bedeutsam wird (siehe Kapitel. 2.2). Die Sekretion der Granula während der Aktivierung der Thrombozyten erfolgt in der Reihenfolge dichte Granula, α -Granula und lysosomale Granula.

Als letzte wichtige morphologische Besonderheit ist das Membransystem zu nennen, bestehend aus dem offenen kanalikulären System und dem dichten tubulären System. Ersteres ist mit der Oberfläche der Zellmembran verbunden und wichtig für die Oberflächenvergrößerung während der Aktivierung. Letzteres ist ein Abkömmling des rauen endoplasmatischen Retikulums und der Calcium-Hauptspeicher in Thrombozyten.[17]

2.1.2 Adhäsion, Aktivierung, Aggregation

Primär adhären Thrombozyten über den vWF und dessen Rezeptoren auf den Thrombozyten (GP Ib-V-IX-Komplex sowie GP IIb/IIIa-Komplex) an die verletzte Gefäßwand. Diese erste Phase der Adhäsion wird über Kollagen, Fibronectin, Laminin und ihre entsprechenden thrombozytären Integrin-Rezeptoren stabilisiert. Die Verstärkung der Bindung führt nun zur Aktivierung der Thrombozyten, die mit dem „shape change“ und der Degranulation einhergeht. Freigesetzte Substanzen wie TxA_2 , ADP und Calcium verstärken die Aktivierung, rekrutieren weitere Thrombozyten aus der Zirkulation und regen diese zur Aggregation mit den schon adhären Plättchen an.[17] Die purinergen Rezeptoren auf der Oberfläche, welche die Aktivierung der Thrombozyten durch ADP vermitteln, sind der P2Y_1 - und der P2Y_{12} -Rezeptor. Ersterer ist ein G_q -Protein gekoppelter Rezeptor, der intrazelluläres Calcium mobilisiert und dadurch die Aggregation initiiert. Der Zweite ist ein G_i -Protein gekoppelter Rezeptor, der über zusätzliche Aktivierung des GP IIb/IIIa-Rezeptors und Sekretion der Granula die Aggregation verstärkt und somit das entstehende Aggregat stabilisiert.[16]

Ein ebenfalls exprimierter P2X_1 -Rezeptor ist ein ATP-abhängiger Calciumkanal, der zwar nicht durch ADP aktiviert wird, aber immerhin durch einen Calcium-Influx den Thrombozyten ATP-

abhängig aktivieren kann.[38]

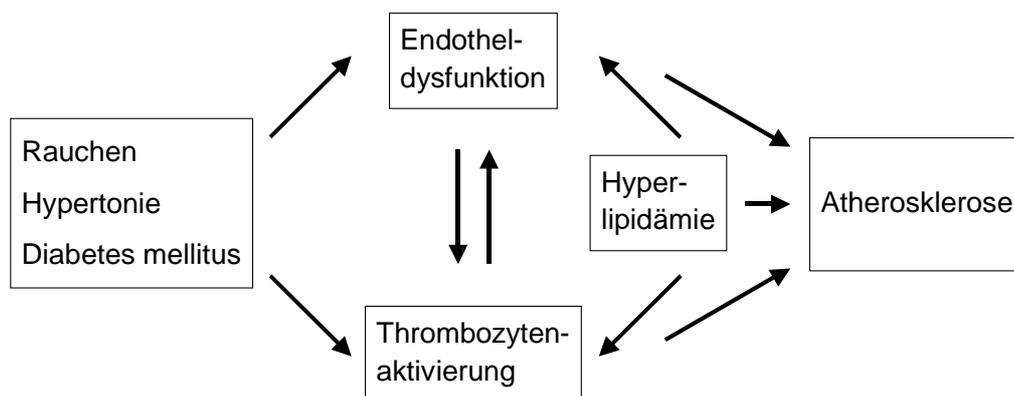
Die Interaktion von zirkulierenden und adhärenen Plättchen erfolgt über den aktivierten GP IIb/IIIa-Rezeptor und freigesetztes Fibrinogen. Dies geschieht in zwei Phasen. Die erste Phase ist eine lockere reversible Verbindung über die Fibrinogenbrücken. Die zweite Phase ist irreversibel und beginnt mit der Degranulation der rekrutierten Thrombozyten.[17]

Blutplättchen können auch durch die Serinprotease Thrombin, die in der plasmatischen Gerinnung aus dem inaktiven Prothrombin entsteht, aktiviert werden. Diese Aktivierung erfolgt über sogenannte Protease aktivierte Rezeptoren, PAR-1 und PAR-4. Thrombin spaltet vom N-Terminus des Rezeptors ein Polypeptid ab. Der neue N-Terminus fungiert als Agonist und aktiviert den $G_{q/11}$ -Protein gekoppelten Rezeptor und führt so zu Aktivierung und Aggregation. Das abgespaltene Polypeptid kann zusätzlich direkt den Thrombinrezeptor auf den Plättchen aktivieren und wird als Thrombin Rezeptor aktivierendes Peptid (TRAP) bezeichnet.[17;57]

2.2 Thrombozyten und Atherosklerose

Die Atherogenese ist ein Prozess, der frühzeitig beginnt und später zu multifokaler Gefäßwandverdickung führt. Thrombotische Auflagerungen und die Inkorporation in die atherosklerotischen Läsionen führen zu Verengungen des Gefäßlumens und zu klinischen Symptomen.

Abb. 1: Pathogenetische Faktoren der Atherosklerose



Zu Beginn der Atherogenese stehen Endotheldysfunktion, Hyperlipidämie und erhöhte Thrombozytenreaktivität.

Die erhöhte Thrombozytenreaktivität entsteht durch Rauchen, hohen Blutdruck, Glukoseverwertungs- und Fettstoffwechselstörungen. Sie ist aber auch eine Folge der Endotheldysfunktion.

Die Hyperlipidämie ist einerseits die Folge von genetischen Fettstoffwechselstörungen und

andererseits die Folge der Hyperalimentation bei der Bevölkerung der westlichen Industrienationen.

Endotheldysfunktion wird durch oxidativen Stress verursacht. Oxidativer Stress entsteht immer dann, wenn schädigende Einflüsse wie Rauchen, hoher Blutdruck, Glukoseverwertungs- sowie Fettstoffwechselstörungen auf das Endothel einwirken.

Das dysfunktionale Endothel ist für Lipoproteine und andere Plasmaproteine stärker durchlässig. Cholesterinreiche Lipoproteine akkumulieren subendothelial durch Bindung an Matrixkomponenten der Intima. Dort werden sie spontan oder zellvermittelt modifiziert.

Endotheliale Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, VCAM-1), modifizierte Lipoproteine sowie Chemokine (MCP-1) locken Monozyten an. Diese wandern in die Intima ein und nehmen über Scavenger-Rezeptoren die modifizierten Lipoproteine auf. Sie werden zu sogenannten Schaumzellen. Da sie nicht in der Lage sind, die aufgenommenen Lipide abzubauen, gehen sie bei dem Versuch zu Grunde. Der Untergang der Schaumzellen führt zur extrazellulären Ablagerung von Lipiden, die zusammenfließen und den Kern der atherosklerotischen Plaques bilden.

Durch Wachstumsfaktoren aus Thrombozyten (PDGF) und zerfallenen Schaumzellen wandern glatte Gefäßmuskelzellen aus der Media in die Intima. Dort proliferieren sie und dedifferenzieren zu Zellen, die eine kollagenreiche Bindegewebsmatrix bilden. Durch den Einfluss weiterer Chemokine aus den dedifferenzierten Gefäßmuskelzellen kann es zu einer Progression der Läsion kommen. Diese zeichnet sich durch fortschreitende Anhäufung von Lipiden, Einrissen der Intima und wiederholte Ablagerung von thrombotischem Material aus. Die Stenosierung des Gefäßlumens ist die Folge der Intimaverdickung und Inkorporation von Thromben. Die Verengung des Gefäßlumens führt dann zu symptomatischen Ischämien, z.B. Angina pectoris.[17;29;55;56;57;59]

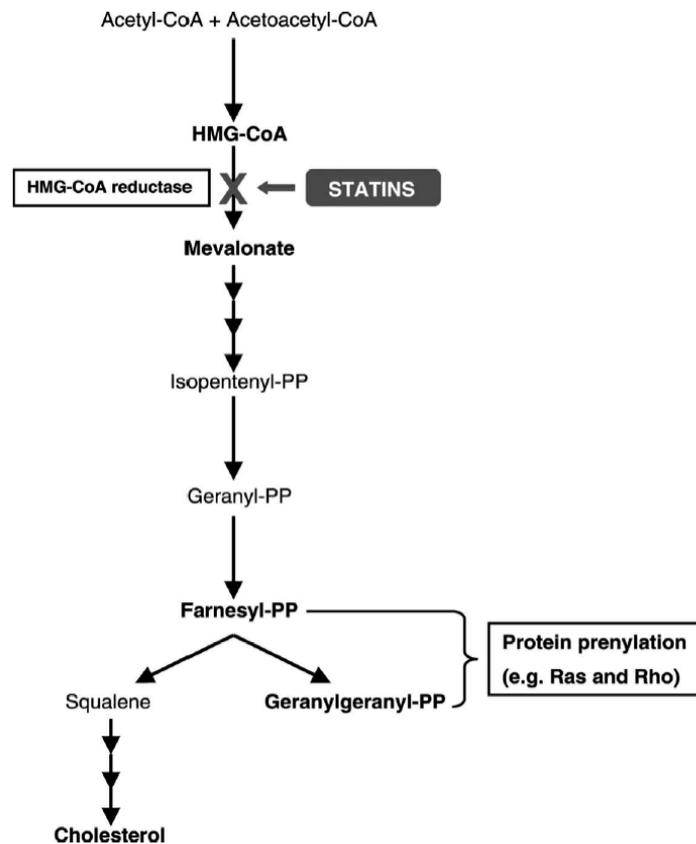
Hyperreaktive Thrombozyten sind also nicht nur an der Entstehung und Progression von atherosklerotischen Läsionen beteiligt. Vielmehr tragen sie auch durch akute thrombotische Ereignisse im Gefäß zur klinischen Manifestation von Ischämien wie Myokardinfarkt oder zum Schlaganfall bei. Eine Thrombozyten inhibierende Therapie hemmt also einerseits den Entzündungsprozess an der atherosklerotischen Plaque und verhindert andererseits akute Thrombosen im Gefäß.

2.3 Die Pharmakotherapie mit Statinen

Da die Hyperlipidämie eine der Hauptursachen der Atherosklerose ist, wurde die Senkung des erhöhten Serum-Cholesterins zum zentralen Bestandteil der medikamentösen Therapie. Die

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) hemmen in der Leberzelle die endogene Cholesterinbiosynthese. Dadurch werden in der Leberzelle LDL-Rezeptoren verstärkt exprimiert, was eine Abnahme des plasmatischen LDL-Spiegels zur Folge hat.[33]

Abb. 2: Der Einfluss der Statine auf die Cholesterol- und Isoprenoidsynthese [5]



Günstige Effekte auf Morbidität und Mortalität wurden durch mehrere große Studien eindeutig belegt. Die Reduktion ischämischer Ereignisse (Erst- als auch Folgeereignisse) und die Senkung der Mortalität, sind für Statine in der Sekundärprävention (4-S, CARE, LIPID, HPS) als auch in der Primärprävention (WOSCOP, AFCAPS) belegt.[12;20;36;66;74;76]

Der Erfolg der Statintherapie ist nicht nur in der Senkung des Plasmalipidspiegels, sondern auch in der günstigen Beeinflussung weiterer, an der Atherogenese beteiligter Prozesse begründet. Diese pleiotrop genannten Effekte sind größtenteils eine Folge der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (siehe Kapitel 2.3.1). Neben Cholesterol entstehen auf diesem Stoffwechselweg Isoprenoide, z.B. Farnesyl-Pyrophosphat und Geranylgeranyl-Pyrophosphat (Abb. 2). Diese sind wichtig für die posttranslationale Modifizierung von GTP-bindenden Proteinen, sodass eine verminderte Bildung der Isoprenoide intrazelluläre Signaltransduktionsmechanismen beeinflussen kann.[5;93]

2.3.1 Die pleiotropen Effekte von Statinen

2.3.1.1 Endotheliale Funktion: NO-Bioverfügbarkeit und Endothelin-1-Synthese

Eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion durch eine Statintherapie konnte bereits vor Senkung des LDL-Cholesterols nachgewiesen werden. Eine Therapie mit Statinen führt zu verstärkter endothelialer NO-Freisetzung durch verstärkte Expression der endothelialen NO-Synthase (eNOS). Ursache hierfür ist die Stabilisierung der mRNA. Ferner erfährt die eNOS eine Aktivitätssteigerung durch Aktivierung der Akt-Kinase und durch verminderte Expression des eNOS-Inhibitors Caveolin-1.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass Statine die Synthese des vasokonstriktiv wirkenden Endothelin-1 (ET-1) hemmen. Physiologisch wird die ET-1 Synthese durch NO inhibiert. So kann die verstärkte NO-Freisetzung auch indirekt die ET-1-Produktion hemmen.[5;31;58;93]

2.3.1.2 Antioxidative Effekte

Oxidativer Stress spielt eine Hauptrolle in der Atherogenese. Sauerstoffradikale bauen NO ab, modifizieren oxidativ LDL-Partikel und verstärken die endotheliale Dysfunktion. Statine hemmen die NADPH abhängigen Oxidase in Endothelzellen und verstärken die Katalase-Expression in glatten Gefäßmuskelzellen. So werden weniger Sauerstoffradikale gebildet und verstärkt abgebaut. Durch eine verminderte Oxidationsfähigkeit aktivierter Makrophagen wird ebenfalls die oxidative Modifikation von LDL-Partikeln unter einer Therapie mit Statinen verhindert. Eine verstärkte NO-Freisetzung ist ebenfalls mit einem verstärkten Abbau von freien Sauerstoffradikalen verbunden (siehe Kapitel 2.3.1.1).[5;93]

2.3.1.3 Antiinflammatorische Effekte

Die Interaktion zwischen Blutleukozyten und Gefäßendothelzellen stellt einen wichtigen Schritt in der Entzündungsreaktion an der atherosklerotischen Plaque dar. Eine Verminderung der Interaktion ist bedeutsam für die Progression der Erkrankung.[17;29;64] Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Statintherapie die Expression von Adhäsionsmolekülen, aber auch die direkte Interaktion zwischen Endothelzellen (P-Selectin) und Leukozyten (ICAM-1, LFA-1, CD11a, CD11b, CD18, CD40) verringert. Die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. IL-6, MCP-1) wird ebenfalls durch Statine reduziert. Zusätzlich konnte auch eine Statin-vermittelte Reduktion des Plasma-CRP-Spiegels erreicht werden.[5;93]

2.3.1.4 Plaquestabilität

Die Stabilität einer atherosklerotischen Plaque wird durch die Dicke der fibrösen Kappe, den

Fettanteil, sowie den Anteil von glatten Muskelzellen und Makrophagen bestimmt. Statine senken nicht nur den extrazellulären Cholesterolgehalt. Sie inhibieren auch die Migration von Monozyten, deren Sekretion von Matrix-Metalloproteinasen, und sie verhindern Proliferation und Migration von glatten Gefäßmuskelzellen. Damit wird durch eine Statintherapie der progressiven Destruktion der Gefäßwandstrukturen entgegengewirkt und die Plaque stabilisiert. Weiterhin konnten neben antiproliferativen auch pro-apoptotische Eigenschaften von Statinen an glatten Gefäßmuskelzellen nachgewiesen werden.

2.3.1.5 Thrombozyten und das plasmatische Gerinnungssystem

Hyperreaktive Thrombozyten und Gefäßwandverletzungen führen zu plötzlichen thrombotischen Ereignissen. Die Behandlung mit Statinen zeigt sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien günstige Auswirkungen.

Folgende Mechanismen tragen zu einer Hemmung der Thrombozytenreaktivität unter einer Therapie mit Statinen bei:

- (1) Die Senkung des Serum-LDL führt zur Hemmung der Thrombozytenreaktivität, da LDL-Partikel Thrombozyten stimulieren können.[14;95]
- (2) Die Signaltransduktion (Rho-Pathway) wird durch den intrazellulären Mangel an Isoprenoidderivaten gehemmt.[14]
- (3) Der reduzierte Cholesterolgehalt im Körper beeinflusst die Membranfluidität von Thrombozyten und damit die mit einer Aktivierung der Plättchen verbundenen Konformationsänderungen.[51]
- (4) Die verminderte Thromboxan-Synthese und die heraufregulierte thrombozytäre NO-Synthese wirken desaggregierend.[49;53;72;84]

Eine Hemmung der Thrombozytenreaktivität trat nach mehrwöchiger Statintherapie auf. Zusätzlich konnte mittels In-vitro-Experimenten eine direkte antithrombozytäre Wirkung von lipophilen Statinen nach 30 minütiger Inkubation mit Thrombozyten nachgewiesen werden.[51]

Ferner deuten eine reduzierte Expression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und eine verstärkte Expression von Plasminogen-Aktivator (tPA) auf eine verstärkte fibrinolytische Aktivität der Statine hin. Verminderte Aktivierung von Prothrombin, Factor V und Factor XIII, sowie Reduktion einer erhöhten Gewebsthromboplastinexpression (Tissue Factor; TF) können außerdem Ursache für eine antikoagulatorische Wirksamkeit der Statintherapie sein.

Statine also können durch antithrombozytäre, antikoagulatorische und pro-fibrinolytische Wirkung die erhöhte Blutthrombogenität bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen verringern.[5;58;79;93]

2.3.1.6 Neovaskularisation

Exzessive Neovaskularisation wurden unter anderem bei verschiedenen Krebserkrankungen, aber auch bei der Atherosklerose nachgewiesen.[8] Es wurde gezeigt, dass Statine dosisabhängig die Bildung von neuen Blutgefäßen hemmen oder fördern können. Niedrige Statinkonzentrationen verstärken die Proliferation, Migration und Differenzierung von Endothelzellen (gesteigerte Angiogenese → Plaquestabilität). Bei hohen Konzentrationen wird das Wachstum des Endothels und die Freisetzung des vascular endothelial growth factor (VEGF) gehemmt und die Apoptose von Endothelzellen gesteigert (gehemmte Angiogenese → Plaquestabilität).[5;91]

2.3.1.7 Myokardiale Hypertrophie und Fibrose

Statine können die Angiotensin II (ATII) vermittelte myokardiale Hypertrophie inhibieren. Dies geschieht durch die Blockade intrazellulärer Signalwege, die in die hypertrophischen Prozesse involviert sind. Statine vermindern die Synthese extrazellulärer Strukturproteine (z.B. Kollagen I) und machen die Myokardiozyten unempfindlich gegenüber Anoxie. Die Entwicklung einer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer ischämischen Herzerkrankung könnte mit Statinen aufgehalten werden.[2;5]

2.3.2 Pharmakokinetik von Atorvastatin

Atorvastatin ist ein synthetischer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor. Die applizierten Dosen liegen zwischen 10 mg und 80 mg pro Tag. Die Plasmakonzentration von Atorvastatin und seinen Metaboliten korreliert nicht mit der LDL-Senkung.

Die Substanz ist löslich und liegt im wässrigen Medium in Säure- oder Laktonform vor. Appliziert wird die besser permeable Säureform. Atorvastatin-Säure wird nach oraler Applikation komplett resorbiert. Der Metabolismus in Darmwand und Leber reduziert die orale Bioverfügbarkeit auf 14%. Das Verteilungsvolumen der Säureform beträgt 381 Liter und die Plasmaproteinbindung 98%.

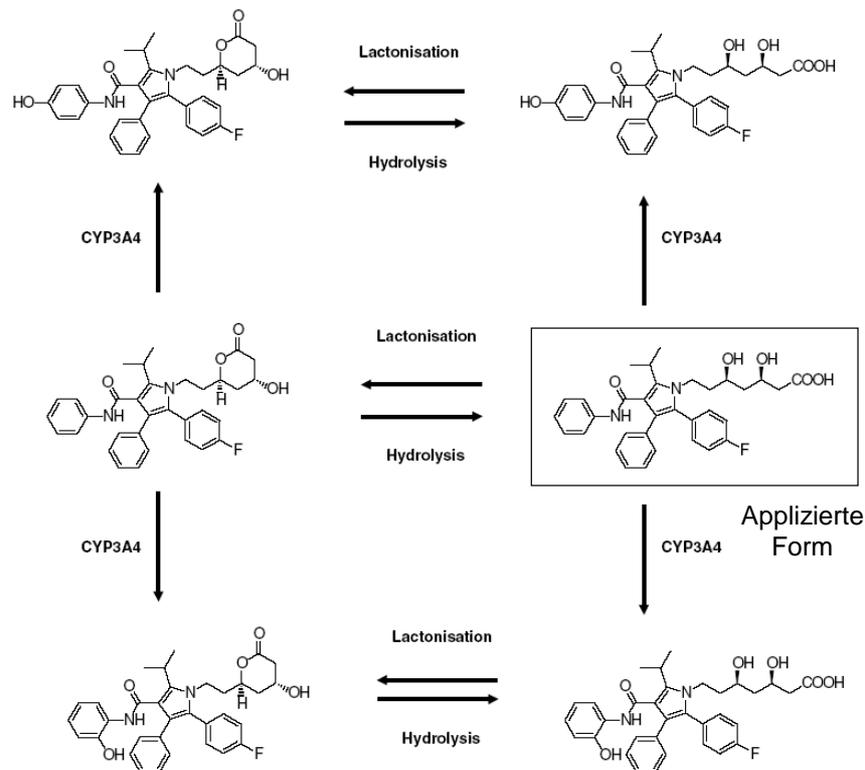
Atorvastatin-Säure wird im Darm und in der Leber extensiv durch Laktonisierung, Oxidation und Glucuronidation metabolisiert und durch biliäre oder direkte Sekretion in den Darm eliminiert. Eine renale Elimination findet praktisch nicht statt. Die Plasmaclearance beträgt 625 ml/min und die Plasma-Halbwertszeit sieben Stunden.

Der Transport über Plasmamembranen erfolgt durch organische Anionen Transporter (OATP), Transportproteine der Multi-Drug-Resistance-Proteins-Familie (MDR), das Glykoprotein-P und den H⁺-Säuren-Kotransporter. Das Cytochrom-P-450-Isoenzym CYP3A4 ist hauptverantwortlich für die Bildung zweier aktiver Metaboliten. Die Glucuronidation von Atorvastatin und seinen

Metaboliten erfolgt über die Uridindiphosphat-Glucuronyltransferasen (UGT) 1A1 und 1A3. [32]

Alle diese Enzyme und Transporter sind die Orte, an denen durch unterschiedliche Affinitäten eine Interaktion von Arzneimitteln stattfinden kann. So können einerseits die Plasmakonzentrationen der beteiligten Pharmaka in toxische Bereiche ansteigen und zu unerwünschten Wirkungen führen.[32] Andererseits kann es zu einem Wirkverlust kommen, weil beteiligte Pharmaka an der Aufnahme in den Körper oder am Stoffwechsel gehindert werden. Wirkverlust tritt auch auf, wenn durch beteiligte Pharmaka die metabolisierenden Enzyme verstärkt in der Leber exprimiert werden.

Abb. 3: Metabolisierung von Atorvastatin [32]



2.3.2.1 Arzneimittel, welche die Pharmakokinetik von Atorvastatin beeinflussen

Es wurden Fälle beschrieben, in denen die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin mit Fusidinsäure, Gemfibrozil, Cyclosporin und Diltiazem zu Rhabdomyolysen führte.[13,34,39,92] Rhabdomyolysen, als seltene Nebenwirkungen von Statinen, treten vor allem bei toxischen Statin-Konzentrationen im Plasma auf.

In der HIV-Therapie werden bei wiederholter Gabe von Atorvastatin mit Proteaseinhibitoren (Ritonavir, Saquinavir und Nelfinavir) die maximale Plasmakonzentration sowie die area under the curve (AUC) von Atorvastatin erhöht.[15;21]

Troglitazon als Insulinsensitizer induziert die Bildung von CYP3A4 und Glykoprotein-P. Eine verringerte Fähigkeit von Atorvastatin zur LDL-Senkung wurde bei gleichzeitiger Gabe mit Troglitazon beobachtet.[11]

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin mit Itraconazol führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Atorvastatin, steigerte die AUC sowie die Eliminations-Halbwertzeiten der Ausgangssubstanz und aller Metaboliten. Erythromycin steigerte ebenfalls die AUC und erhöhte die maximale Plasmakonzentration von Atorvastatin.[26;41;73]

2.3.2.2 Arzneimittel, deren Pharmakokinetik durch Atorvastatin beeinflusst wird

Atorvastatin steigert die Konzentration von Cyclosporin im Blut bei vier von zehn Nierentransplantierten.[62]

Die Co-Therapie von Midazolam mit Atorvastatin führte zu einer verringerten Plasma Clearance von Midazolam durch Inhibition des CYP3A4-Systems.[42]

Die Einmalgabe von Atorvastatin beeinflusst die Pharmakokinetik von Digoxin. Die AUC und die maximale Plasmakonzentration werden um 15% bzw. 20% gesteigert durch Inhibition des Glykoprotein-P.[6]

Der Effekt einer möglichen Interaktion von Clopidogrel und Atorvastatin am CYP3A4-System ist Gegenstand dieser Arbeit und wird später näher erläutert (siehe Kapitel 2.4.2.1).

2.4 Die antithrombozytäre Therapie mit Clopidogrel

Das Thienopyridin Clopidogrel ist ein spezifischer, nicht-kompetitiver Antagonist des ADP-Rezeptors P2Y₁₂ auf Thrombozyten. Die ADP-abhängige Degranulation der dichten Granula sowie der α -Granula wird durch Clopidogrel verhindert. Eine weitere Wirkung ist die Inhibierung der Aktivierung des GP IIb/IIIa-Rezeptors und dadurch Hemmung der Thrombozytenaggregation. Die Hemmung ist irreversibel und die volle Aggregationsfähigkeit wird nur durch Neubildung der Thrombozyten erreicht. Die Wirkung von Clopidogrel ist auf einen Metaboliten zurückzuführen, der in der Leber durch Oxidation gebildet wird.[16;23]

2.4.1 Clopidogrel in der Therapie der Atherosklerose

In Rahmen der Atherosklerose kommt es durch ätiologische Faktoren (z.B. Hypercholesterinämie), durch dysfunktionales Endothel und durch Intimaeinrisse der fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsion zur erhöhten Aktivierung und Aktivierbarkeit der Thrombozyten. Da die aktivierten Thrombozyten einerseits einen großen Anteil am Fortschreiten der Erkrankung haben und andererseits Ursache für akute ischämische Ereignisse sind, ist die

Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern unerlässlich. (siehe Kapitel 2.2)

Die Inhibition der TxA_2 -Synthese durch eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS, 100 mg) während der Therapie hat sich in der Primär- und Sekundärprävention bewährt.[1;96] Nachfolgend finden wichtige Studien Erwähnung, die die Entwicklung der antithrombozytären Therapie mit Clopidogrel der letzten Jahre aufzeigen.

Die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS wurde in der CAPRIE-Studie untersucht. Clopidogrel war ASS in Bezug auf die Prävention sekundärer vaskulärer Ereignisse bei bereits manifester Atherosklerose signifikant überlegen. Bei Hochrisikopatienten (systemische Atherosklerose, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Bypass-OP) war dieser Vorteil noch deutlicher.[7]

In der CLASSIC-Studie wurde die Kombination von ASS mit den ADP-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel oder Ticlopidin nach Stentimplantation hinsichtlich Nebenwirkungen und Wirksamkeit verglichen. Die Nebenwirkungen (Blutungskomplikationen, Neutropenie, Thrombopenie, Abbruch der Therapie wegen nicht-kardialer Ereignisse) waren unter Clopidogrel und ASS 50% niedriger als unter Ticlopidin und ASS. Einen Vorteil von Clopidogrel gegenüber Ticlopidin in der Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen ergab erst die Metaanalyse von 9 vergleichenden Studien. Dieser Vorteil wird vor allem auf den schnelleren Wirkungseintritt und die bessere Compliance aufgrund geringerer Nebenwirkungen zurückgeführt.[3;4]

Die Kombination von ASS und Clopidogrel gegenüber ASS allein in der Therapie des akuten Koronarsyndroms (CURE und PCI-CURE) senkte das Risiko weiterer atherothrombotischer Ereignisse ab. Dies war bereits nach 24 Stunden signifikant und nahm über 12 Monate kontinuierlich zu.[43;97]

In der CREDO-Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall nach perkutaner Koronarintervention und Stentimplantation durch eine einjährige Clopidogreltherapie (zusätzlich zum ASS) deutlicher reduziert wird, als wenn nur vier Wochen therapiert werden würde. Wenn die Therapie früher als sechs Stunden vor der Intervention initiiert wird, hat dies eine zusätzliche Verbesserung der Prognose zur Folge.[80]

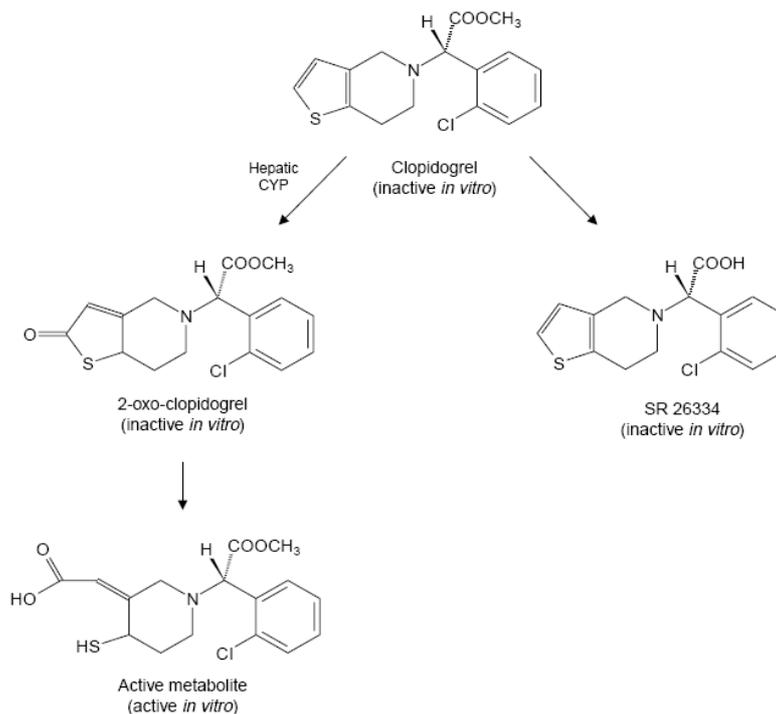
Zusammenfassend ist zu sagen, dass Clopidogrel potent genug ist, ASS in der Sekundärprävention von KHK, pAVK und TIA/Apoplex-Patienten zu ersetzen. Die Kombination beider Substanzen ist bei Stentimplantation, Brachytherapie und akutem Koronarsyndrom unerlässlich.[82]

2.4.2 Pharmakokinetik von Clopidogrel

Clopidogrel ist eine inaktive Prodrug, die nach Resorption in der Leber metabolisiert wird. Der

aktive Metabolit ließ sich im Plasma zunächst nicht nachweisen. Es ließ sich nur ein inaktiver Carboxyl-Säure-Metabolit (SR26334) nachweisen. Aus diesem Grund wurden die pharmakokinetischen Daten anhand dieses Metaboliten erhoben. Das aktuelle Dosierungsschema beginnt mit einer Sättigungsdosis von 300 mg, gefolgt von 75 mg täglich.[43;67] Oral verabreichtes Clopidogrel wird rasch resorbiert (ca. 50%) und in der Leber metabolisiert.

Abb. 4: Metabolisierung von Clopidogrel [23]



Die Plasmaspitzenkonzentration von SR26334 wurde nach ca. einer Stunde erreicht. Die Ausgangssubstanz und SR26334 werden zu über 90% an Proteinen gebunden transportiert. Clopidogrel unterliegt einer extensiven Metabolisierung. Neben der Esterhydrolyse, die den nachweisbaren Metaboliten SR26334 entstehen lässt, wird Clopidogrel durch CYP-Isoenzyme (1A_x, 2C₁₉, 2B₆, 3A₄, 3A₅) am Thiophen-Ring zu 2-Oxo-Clopidogrel oxidiert, woraus dann der aktive Metabolit entsteht. Die Ausscheidung über Urin (50%) und Fäzes (46%) erfolgt nahezu vollständig. Die terminale Halbwertszeit beträgt sieben Tage und stimmt mit der physiologischen Thrombozytenlebensdauer überein.[9;23;68;72]

2.4.2.1 Applikation von Clopidogrel mit anderen Arzneimitteln

Mit Ausnahme von Atorvastatin sind keine weiteren Medikamente bekannt, die aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften in Kombination mit Clopidogrel unerwünschte

Arzneimittelwirkungen zeigen.

Anfang 2003 wurde von Lau et al. an gesunden Probanden gezeigt, dass die gleichzeitige Applikation von Atorvastatin und Clopidogrel die antithrombozytären Wirkungen des Thienopyridins vermindern. [30] Unter Atorvastatin war die Plättchen hemmende Wirkung von Clopidogrel aufgehoben. Die Autoren erklärten ihre Ergebnisse mit In-vitro-Experimenten, in denen anhand von rekombinanten Mikrosomen nachgewiesen wurde, dass Clopidogrel am CYP3A4 und 3A5-Cytochrom-System in der Leber aktiviert wurde. Als Ergebnis dieser Experimente wurde gezeigt, dass Atorvastatin eine deutliche höhere Affinität zu diesem CYP-Subsystem hat und in äquimolarer Konzentration den Metabolismus von Clopidogrel zu über 90% inhibiert. [9]

Lau et al. folgerten daraus, dass das Risiko des Auftretens akuter thrombotischer Ereignisse unter der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Atorvastatin erhöht sein müsste.

Mit der CREDO-Studie lagen klinische Daten über die Einnahme von Clopidogrel mit weiteren Medikamenten über den Zeitraum von einem Jahr vor. Eine Nachuntersuchung dieser Studiendaten ergab, dass die Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse durch Clopidogrel nicht von einer begleitenden Statintherapie beeinträchtigt wurde. Darüber hinaus profitierten die Patienten mit Statin stärker von der Clopidogreltherapie als Patienten ohne Statin.[70]

Diese klinischen Daten bestätigen die Schlussfolgerungen von Lau et al. nicht. Die Autoren nutzten in ihrer Studie keinen standardisierten und evaluierten Funktionstest für Thrombozyten. Weiterhin verfügte die Studie nicht über eine Kontrollgruppe, in der nur der Effekt der Statintherapie auf die Thrombozyten beobachtet wurde. Zusätzlich ist bekannt, dass Atorvastatin selbst Thrombozytenfunktion hemmen kann. Dieser Effekt wurde im Studiendesign nicht berücksichtigt. Die Metabolisation von Clopidogrel erfolgt außerdem an unterschiedlichen hepatischen CYP450-Isoenzymen, die nicht alle durch Atorvastatin inhibiert werden.

Aus diesen Gründen erhebt sich die Frage, ob der unter der Atorvastatintherapie postulierte Wirkverlust von Clopidogrel auch nachweisbar ist, wenn standardisierte Plättchenfunktionstests benutzt werden.

2.5 Fragestellung

In den vorhergehenden Kapiteln wurde dargestellt, dass neben der Senkung des LDL-Cholesterols im Blut auch die Hemmung der Thrombozyten eine wichtige Rolle bei der Pharmakotherapie atherosklerotischer Erkrankungen spielt. Umso mehr ist es von klinischer Bedeutung, wenn im Rahmen von Arzneimittelinteraktionen bei der Kombinationstherapie aus Atorvastatin und Clopidogrel die Thrombozytenfunktion nicht ausreichend gehemmt wird.

Folgende Fragen sollen mit dieser Untersuchung beantwortet werden:

1. Wie verändert sich die inhibitorische Wirkung von Clopidogrel auf die Thrombozytenreaktivität bei gleichzeitiger Therapie mit Atorvastatin?
2. Ist nach kurzzeitiger Therapie mit Atorvastatin eine Hemmung der Thrombozytenfunktion messbar?
3. Wie wirkt Clopidogrel auf die Thrombozyten bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit, die neben Atorvastatin weitere über CYP3A4 metabolisierte Medikamente erhalten?