

LABORINFORMATION

Wirksamkeit von Clopidogrel - CYP2C19-Genotypisierung

Medikament

Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) ist ein Thrombozytenaggregationshemmer und wird u.a. bei akutem Koronarsyndrom und bei Implantation eines koronaren Gefäßstents nach kardialen Infarkt eingesetzt. Trotz dieser Therapie kann jedoch das Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignisses bei einem Teil der behandelten Patienten relativ hoch bleiben (sog. **Non-Responder**).

Pharmakogenetik

Einer der Gründe für die **Clopidogrel-Resistenz** ist die genetisch bedingte Variabilität im Cytochrom-P450-Enzymsystem. Clopidogrel wird zunächst als inaktive Prodrug in den Körper aufgenommen und dann durch verschiedene Cytochrom P450-Enzyme in zwei Schritten in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt. Hierbei spielt **CYP2C19 eine Hauptrolle**, da es in beide Metabolisierungsschritte involviert ist.

Polymorphismen in diesem Gen können Einfluss auf die Cytochrom-P450-Enzymaktivität haben. So ist z.B. **bei CYP2C19*2 und CYP2C19*3 - Anlageträgern die CYP2C19- Aktivität eingeschränkt bis hin zum völligen Fehlen der Aktivität bei Homozygotie für diese Polymorphismen.**

Ca. **15 % - 30% der Patienten** weisen - je nach ethnischer Zugehörigkeit - CYP2C19-Allele mit verminderter Aktivität auf. Diese Patienten haben unter Clopidogrel-Therapie ein bis zu 3-fach höheres Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, als Patienten mit normaler CYP2C19-Aktivität. Die FDA (Food and Drug Administration) hat bereits im März 2010 mit entsprechenden Warnhinweisen in der Packungsbeilage von Clopidogrel (Plavix) reagiert. Für betroffene Patienten kann eine Dosisanpassung oder eine andere Medikation (z.B. Prasugrel, Acetylsalicylsäure) in Erwägung gezogen werden.

Ergänzende Hinweise Arzneimittelinteraktionen:

Da zudem eine **Vielzahl von Medikamenten wie z.B. die Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ebenfalls über CYP2C19 verstoffwechselt** wird, kann eine **Kombination mit Clopidogrel zu erniedrigten Plasma-Konzentrationen des aktiven Metaboliten** führen. Eine routinemäßige Verordnung starker oder moderater CYP2C19-Inhibitoren (Omeprazol, Esomeprazol) zusammen mit Clopidogrel ist daher zu vermeiden und Therapiealternativen sind in Erwägung zu ziehen.

Indikationen für eine CYP2C19-Genotypisierung bei Clopidogrel-Therapie

- geplanter oder erfolgter Beginn einer Clopidogrel-Therapie, insbesondere bei Patienten, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen tragen (z.B. Stentpatienten). Hier sollte die **Genotypisierung möglichst VOR Therapiebeginn** erfolgen, da die größte Gefahr für thromboembolische Ereignisse bei Langsam-Metabolisierern in den ersten Tagen bzw. im ersten Monat besteht
- **schlechtes Ansprechen der ex vivo Thrombozyten-Reaktivität** auf eine Clopidogrel-Behandlung (**Non-Responder**, sog. „Clopidogrel-Resistenz“)
- Abklärung der Ursache von **unerwünschten Ereignissen unter Clopidogrel-Therapie**, z. B. Blutungen oder thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse

Material

2 ml EDTA-Blut

Hinweis:

Ausnahmekennziffer: **32010**

Schriftliche **Einwilligungserklärung** gemäß GenDG erforderlich

Literatur

- Sibbing et al. Circulation 2010;121:512-518,

www.labor-staber.de



- Mega et al. N Engl J Med 2009;360:354-362
- Mega et al. JAMA 2011;306:2221-2228,
- Scott et al. Clin Pharmacol Ther. 2011;90(2):328-332
 - <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.html>