

# Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

## **Genetischer Hintergrund des (Nicht-)Ansprechens auf eine Clopidogrel-Therapie**

Mündlein A, Geller-Rhomberg S  
Stark N, Drexel H

*Journal für Kardiologie - Austrian  
Journal of Cardiology 2011; 18  
(9-10), 312-319*

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Offizielles  
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care

In Kooperation  
mit der ACVC

Indexed in ESCI  
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

# Veranstungskalender

## Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine  
auf einem Blick unter

[www.kup.at/images/ads/kongress.pdf](http://www.kup.at/images/ads/kongress.pdf)

# Genetischer Hintergrund des (Nicht-)Ansprechens auf eine Clopidogrel-Therapie

A. Mündlein, S. Geller-Rhomberg, N. Stark, H. Drexel

**Kurzfassung:** Clopidogrel (Plavix®) gilt als Standardmedikation in der Antiplättchentherapie. Das Medikament stellt nur eine Vorstufe eines eigentlichen aktiven Metaboliten dar, welcher im Zuge der Metabolisierung durch das Zytochrom-P450-System in der Leber formiert wird. In Bezug auf das Therapieansprechen unterliegt Clopidogrel im Vergleich zu neueren Wirkstoffen in der Antiplättchentherapie wie Prasugrel (Efient®) oder Ticagrelor (Brilique®) einer starken interindividuellen Variabilität, welche zum Teil genetisch bedingt ist.

Stärkste Determinatoren für ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel stellen „Loss-of-function“-Allele des *CYP2C19*-Gens dar. Hierbei macht bei Europäern das *CYP2C19\*2*-Allel rund 95 % aller mit einer eingeschränkten Enzymaktivität assoziierten *CYP2C19*-Allele aus. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass das *CYP2C19\*2*-Allel eine einem Gen-Dosis-Effekt unterliegende Auswirkung auf eine verminderte Thrombozytenhemmung aufweist. Des Weiteren zeigen *CYP2C19\*2*-Allel-Träger ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse und Stentthrombosen: Patienten, welche einer PCI unterzogen wurden, sind bei heterozygoter Trägerschaft einem um 55 % erhöhtem Risiko bzw. bei homozygoter Trägerschaft einem fast 80 % erhöhtem Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse ausgesetzt. Das Risiko für Stentthrombosen ist bei Trägern eines *CYP2C19*-„Loss-of-function“-Allels um das 2,7-Fache bzw. von 2 Allelen um das 4-Fache erhöht.

Zahlreiche weitere DNA-Variationen in am Clopidogrel-Wirkungsmechanismus beteiligten Genen sind mit einem verminderten Ansprechen

assoziiert worden. Hierzu zählt ein DNA-Polymorphismus im *ABCB1*-Gen (c.3425 C > T; rs1045642), welches das an der Clopidogrel-Reabsorption beteiligte p-Glykoprotein kodiert. Ebenso wurde kürzlich ein Haplotyp des *P2RY12*-Gens, welches das Zielmolekül des aktiven Clopidogrel-Metaboliten kodiert, mit einer Clopidogrel-Resistenz in Verbindung gebracht. Kaum einen Einfluss auf das Ansprechen von Clopidogrel weisen DNA-Polymorphismen der an der Clopidogrel-Aktivierung beteiligten Zytochrome *CYP3A4*, *CYP3A5* und *CYP2C9* auf.

Genests werden meist nur für das *CYP2C19\*2*-Allel angeboten. Der klinische Nutzen einer generellen genetischen *CYP2C19\*2*-Allel Austerung ist jedoch nicht geklärt.

**Schlüsselwörter:** Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, *CYP2C19*, DNA-Polymorphismen, genetisches Testen

**Abstract: Genetic Background of Clopidogrel (Non-)Response.** Clopidogrel (Plavix®) is a widely used antiplatelet agent. The drug is an inactive pro-drug and requires biotransformation by hepatic cytochrome P450 system to generate an active metabolite. Compared to other antiplatelet drugs such as prasugrel (Efient®) or ticagrelor (Brilique®), a high interindividual variability of the response to clopidogrel can be observed, which shows a strong genetic background.

Strongest discriminators for reduced response to clopidogrel represent loss-of-function variants of the *CYP2C19* gene. Here, *CYP2C19\*2* allele

accounts for 95% of the non-functional alleles in the European population. Several studies have shown, that *CYP2C19\*2* allele exhibits a gene-dosage effect on inhibition of platelet aggregation. Further, carriers of the *CYP2C19\*2* allele are at increased risk for major adverse cardiovascular events and stent thromboses: Patients, who underwent PCI, who are carrying 1 or 2 *CYP2C19* loss-of-function alleles, demonstrate a 55% and 80% increased risk, respectively, for major adverse cardiovascular events. Risk for stent thrombosis is 2.7-fold higher in heterozygote and 4-fold higher in homozygote carriers of a *CYP2C19* loss-of-function allele.

Several further DNA-polymorphisms of genes involved in the biologic mechanism of clopidogrel have been associated with poor drug response. One of these candidate genetic variants is a DNA-polymorphism of the *ABCB1* (c.3425 C > T; rs1045642) gene, encoding the intestinal efflux transporter p-glycoprotein. Recently, a haplotype of the *P2RY12* gene, encoding the target molecule of the active metabolite of clopidogrel, has been linked with clopidogrel resistance. Results on the influence of DNA-polymorphisms of cytochrome genes *CYP3A4*, *CYP3A5* and *CYP2C9*, all participating in the activation of clopidogrel, are conflicting.

Genetic tests are provided for loss-of-function variants of the *CYP2C19* gene, particularly *CYP2C19\*2*. However, the clinical benefit of *CYP2C19\*2* genotyping remains unclear. **J Kardiologie 2011; 18: 312–9.**

**Key words:** clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, *CYP2C19*, DNA-polymorphisms, genetic testing

## ■ Einleitung

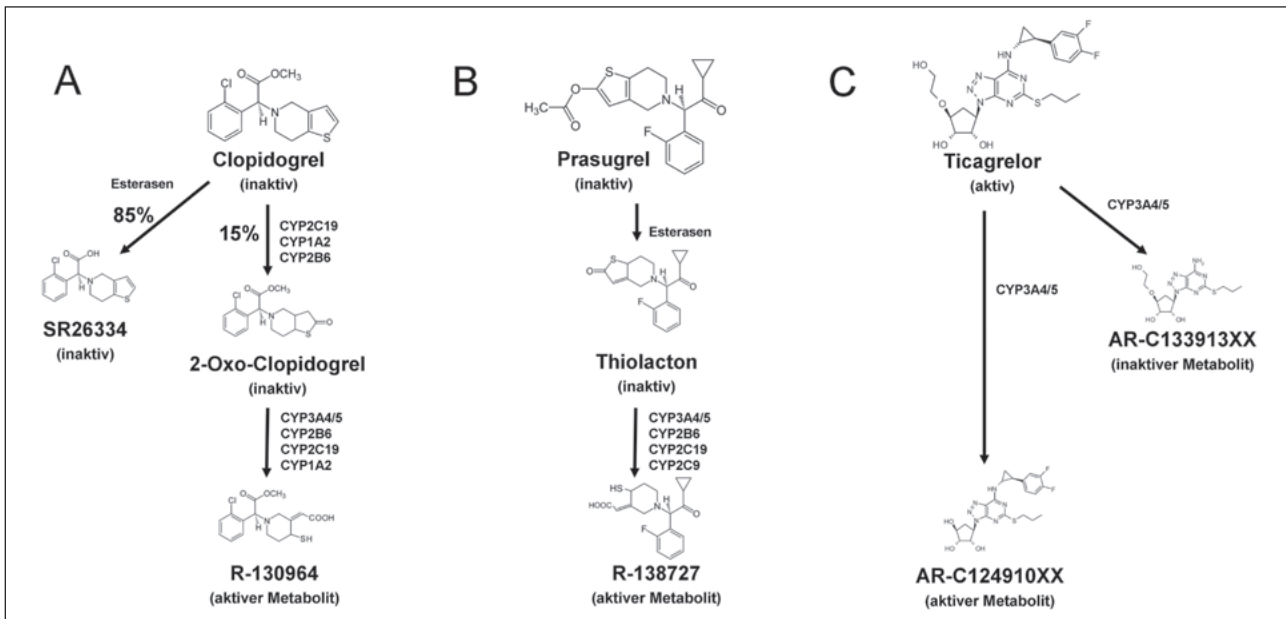
Thrombozyten-Aktivierung und -Aggregation spielen eine Schlüsselrolle in der Thrombusbildung, welche nach einer atherosklerotischen Plaqueruptur bei akutem Koronarsyndrom (ACS) oder in einem Stent nach perkutaner Koronarintervention (PCI) auftreten kann [1–3]. Moderne Wirkstoffe in der Antiplättchentherapie, wie Thienopyridin-Derivate oder Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine, inhibieren die Adenosindiphosphat- (ADP-) abhängigen Mechanismen der Thrombozyten-Aktivierung durch Blockade des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors an der Thrombozytenoberfläche [4, 5]. Verabreichung eines solchen P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten, allein oder in Kombination mit Aspirin, stellt deswegen eine Standardtherapie zur Vermeidung ischämischer Ereignisse bei Risikopatienten dar.

Clopidogrel (Plavix®) ist ein Thienopyridin-Derivat der zweiten Generation. Clopidogrel ist eines der bestuntersuchten Medikamente in der Antiplättchentherapie und zählt zu den weltweit am meist verkauften Medikamenten [6]. Der klinische Nutzen von Clopidogrel hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender atherothrombotischer Ereignisse wurde in mehreren Studien bewiesen [7, 8]. Hierbei konnte allerdings auch eine hohe interindividuelle Variabilität des Ansprechens auf Clopidogrel beobachtet werden, sodass nicht alle Patienten von Clopidogrel profitieren. Diese interindividuelle Variabilität ist zum Teil genetisch bedingt. So gab kürzlich die U.S. „Food and Drug Administration“ (FDA) eine Warnung aus, bei der auf die verminderte Wirksamkeit von Clopidogrel bei homozygoten Trägern einer „Loss-of-function“-Variante des *CYP2C19*-Gens hingewiesen wird [9].

Neuere orale P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten wie Prasugrel (Efient®) oder Ticagrelor (Brilique®) zeichnen sich durch eine geringere interindividuelle Variabilität aus, welche kaum durch das Auftreten von DNA-Variationen beeinflusst zu werden scheint. Ziel dieses Übersichtartikels ist es, den genetischen Hintergrund des klinischen (Nicht-)Ansprechens auf diese

Eingelangt am 25. Juli 2011; angenommen nach Revision am 16. August 2011.  
Aus dem Voralberger Institut für vaskuläre Forschung (VIVIT)

**Korrespondenzadresse:** o. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Heinz Drexel, Voralberger Institut für vaskuläre Forschung (VIVIT), A-6807 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: vivit@lkhf.at



**Abbildung 1:** Metabolismus von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Clopidogrel (**A**) und Prasugrel (**B**) werden über Esterasen bzw. das Cytochrom-P450-System durch mehrere Schritte zu deren aktiven Metaboliten umgewandelt. Ticagrelor (**C**) ist ohne Metabolisierung wirksam und wird durch die Cytochrome *CYP3A4* und *CYP3A5* zu einem weiterhin aktiven bzw. inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. (Erstellt basierend auf Strukturformeln aus Wikipedia. Die freie Enzyklopädie, GNU-Lizenz für freie Dokumentation).

Antiplättchentherapien, insbesondere von Clopidogrel, zu beschreiben.

### ■ Interindividuelle Variabilität des Ansprechens auf Clopidogrel

Die Wirksamkeit von Clopidogrel auf die Thrombozytenaggregation unterliegt einer hohen interindividuellen Variabilität. Manche mit Clopidogrel behandelten Patienten zeigen ähnliche Testwerte wie unbehandelte Patienten und werden deswegen als Clopidogrel-resistent bzw. als „schlechte Ansprecher“ oder „Nicht-Ansprecher“ („poor responder“, „non-responder“) bezeichnet. Tatsächlich unterliegt das Ansprechen auf Clopidogrel einer hohen Bandbreite, welche von weniger als 10 % ADP-induzierter Thrombozytenaggregationshemmung bis zu einer fast vollständigen Hemmung der Thrombozytenaggregation reicht. Eine rein dichotome Trennung zwischen Clopidogrel-Nicht-Ansprechern und -Ansprechern ist deswegen kaum möglich [10].

Die Prävalenz eines stark eingeschränkten Clopidogrel-Response liegt abhängig vom durchgeführten funktionellen Nachweisverfahren („light transmittance aggregometry“, Durchflusszytometrie), Bestimmungzeitpunkt (< 1 Tag bis > 7 Tage nach Clopidogrel-Gabe), verabreichter Dosis und Komedikation mit Aspirin zwischen 12 % und 29 % bzw. beträgt im Durchschnitt 21 % [11]. Ein Nicht-Ansprechen auf Clopidogrel und eine somit verbleibende Thrombozytenreaktivität ist von hoher klinischer Relevanz und führt zu einem erhöhten Risiko für atherothrombotische Ereignisse, was in mehreren prospektiven Studien gezeigt werden konnte [12, 13]. So berichtet eine rezente Meta-Analyse, welche 15 Studien mit insgesamt 3960 Patienten einschloss, dass Clopidogrel-Non-Responder ein 3,5-fach erhöhtes relatives Risiko ( $p < 0,0001$ ) für das Auftreten ischämischer Ereignisse aufweisen [12].

Die Wirkungsweise von Clopidogrel wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen Medikamenteninteraktionen wie mit Protonenpumpeninhibitoren [14–16], Kalziumantagonisten [17] und anderen Arzneimitteln [18], demographische Variablen wie fortgeschrittenes Alter oder ein erhöhter Body-mass-Index, sowie Komorbiditäten wie Typ-2-Diabetes mellitus und Dyslipidämie [19, 20]. Ebenso ist das akute Koronarsyndrom *per se* mit erhöhter Thrombozytenaktivierung und somit verminderter Wirksamkeit einer antithrombozytären Therapie assoziiert. Des Weiteren unterliegt der Thrombozytenresponse auf Clopidogrel einem starken genetischen Einfluss, insbesondere einer DNA-Variante im *CYP2C19*-Gen, dem Allel \*2 [19–21].

### ■ Wirkungsweg von Clopidogrel

Clopidogrel stellt eine sogenannte Prodrug dar, welche in der Leber durch das Cytochrom-P450-System in einen aktiven Metaboliten konvertiert wird. Erst durch diese Aktivierung tritt der Antiaggregationseffekt ein. Nach oraler Aufnahme und Magenpassage wird Clopidogrel hauptsächlich im Duodenum resorbiert und gelangt über die portale Zirkulation in die Leber. Clopidogrel kann durch den auf der luminalen Oberfläche der Enterozyten positionierten Effluxtransporter p-Glykoprotein (MDR1) aktiv in das Duodenum zurückgepumpt werden, wodurch die Bioverfügbarkeit von Clopidogrel verringert wird [22]. Clopidogrel wird in der Leber vorwiegend (80–90 %) durch Esterasen zu dem inaktiven Carboxyl-Säure-Derivat SR26334 hydrolysiert. Der verbleibende Anteil an Clopidogrel wird in einem zweistufigen Oxidationsprozess durch Cytochrome zu seiner pharmakologisch aktiven Form, dem Thiolderivat R-130964, umgewandelt (Abb. 1). In diesem Aktivierungsprozess sind verschiedene Cytochrome involviert: Mehrere klinische Studien identifizierten *CYP3A4* als eines der am Clopidogrel-Metabolisierungsprozess beteiligten Cytochrome [23–25].

Eine rezente In-vitro-Studie zeigte, dass vor allem CYP2C19 und CYP1A2 am ersten Oxidationsschritt (von Clopidogrel zu 2-Oxo-Clopidogrel) und CYP3A4, CYP2B6 sowie CYP2C19 am zweiten Oxidationsschritt (von 2-Oxo-Clopidogrel zu dem aktiven Metaboliten R-130964) beteiligt sind [26]. CYP2C19 spielt demnach in beiden Oxidationsprozessen eine wichtige Rolle. CYP3A4 trug in der letzteren Studie am stärksten zum zweiten Oxidationsprozess bei. Ausgehend von der Leber, gelangt der aktive Metabolit R-130964 in die Blutzirkulation. Hier bindet R-130964 irreversibel an den ADP-Rezeptor, dem Protein P2Y<sub>12</sub>, der Thrombozytenoberfläche, wodurch die Aktivierung des Glykoprotein IIb/IIIa-Komplexes inhibiert, die Bildung von Thrombozyten-Aggregaten verhindert und die Blutungszeit verlängert wird.

Somit sind unterschiedliche Proteine an Transport, Metabolisierung und Wirkungsweise von Clopidogrel beteiligt. Die für diese Proteine kodierenden Gene können kausale Sequenz-Variationen aufweisen, welche auch die Wirksamkeit von Clopidogrel auf die Thrombozytenaggregationshemmung beeinflussen können. Von diesen Kandidatengen wurde das Zytochrom CYP2C19 am intensivsten untersucht.

## ■ Genetischer Einfluss auf das Ansprechen auf Clopidogrel

### CYP2C19

Das Zytochrom CYP2C19 ist an der Wirkstoffmetabolisierung zahlreicher Medikamente beteiligt. Hierzu zählen neben Clopidogrel Protonen-Pumpen-Inhibitoren (wie Omeprazol), verschiedene Antidepressiva, Barbiturate, Diazepam und der Antimalaria-Wirkstoff Proguanil [27]. Das CYP2C19-Gen weist zahlreiche DNA-Variationen und daraus resultierende Haplotypen auf, welche die Enzymaktivität signifikant beeinflussen können [28]. Das am häufigsten vorkommende CYP2C19-Allel, welches einen Funktionsverlust („Loss-of-function“) bzw. eine reduzierte Funktion („Reduced-function“) des CYP2C19-Enzyms bedingt, ist das Allel \*2, welches in der europäischen Bevölkerung rund 95 % aller mit einer eingeschränkten Enzymaktivität assoziierten CYP2C19-Allele ausmacht [29]. Das CYP2C19\*2-Allel ist durch einen funktionellen DNA-Polymorphismus (rs4244285) definiert, welcher einen Basenaustausch von Guanin auf Adenin an Position 19154 im Exon 5 des CYP2C19-Gens verursacht. Dadurch wird eine aberrierende Splice-Stelle geschaffen, welche zu der Einführung eines vorzeitigen Stopp-Kodons und in Folge zur Entstehung eines verkürzten, funktionslosen Proteins führt [30]. Die Prävalenz des CYP2C19\*2-Allels liegt bei Europäern bei 26 % für den heterozygoten und bei 2 % für den homozygoten Genotyp [31].

Mehrere an gesunden Probanden durchgeführte pharmakogenetische Studien zeigten, dass CYP2C19\*2-Allel-Träger einen sowohl verminderten pharmakokinetischen als auch verminderten pharmakodynamischen Response im Vergleich zu Nichtträgern aufwiesen [21, 29, 32–34]. In einer Studie von Mega et al. [29] wiesen Probanden mit Trägerschaft eines CYP2C19-„reduced-function“-Allels eine relativ um ca. 32 % reduzierte Plasmaexposition des aktiven Clopidogrel-Metaboliten bzw. eine um 9 % durch Clopidogrel weniger erreichte

absolute Reduktion der maximalen Thrombozytenaggregation im Vergleich zu Individuen ohne CYP2C19-„reduced-function“-Allele auf. Dieser pharmakologische Reponse unterliegt einem Gendosis-Effekt; so zeigte die Pharmacogenomics of Antiplatelet Intervention- (PAPI-) Studie eine um 41 %, 47 % und 65 % reduzierte ADP-induzierte Thrombozytenaggregation bei Trägern von 0, 1 bzw. 2 CYP2C19\*2-Allelen [21].

Folglich lässt sich ein Teil der interindividuellen Variabilität des Ansprechens von Clopidogrel auf die Thrombozytenaggregation auf das Auftreten des CYP2C19\*2-Allels zurückführen. In diesem Zusammenhang berichtet die PAPI-Studie, dass lediglich 12 % des interindividuellen Ansprechens auf Clopidogrel durch das Auftreten des CYP2C19\*2-Allels bedingt ist [21]. Eine weitere an 760 kardiovaskulären Patienten durchgeführte Studie schließt sogar nur 5,2 % des interindividuellen Clopidogrel-Response auf das CYP2C19\*2-Allel zurück [20]. Dennoch wertet diese Studie die Trägerschaft des CYP2C19\*2-Allels als besten Diskriminator (gefolgt von Typ-2-Diabetes mellitus) zwischen einem ausreichenden und einem nicht-ausreichenden Ansprechen auf Clopidogrel in Bezug auf die Thrombozytenaggregation.

Die durch das Auftreten des CYP2C19\*2-Allels bedingte Einschränkung der Wirksamkeit von Clopidogrel kann das Eintreten klinischer Ereignisse potenziell verursachen. Tatsächlich zeigten klinische Studien über das Ausmaß der Einflussnahme des CYP2C19\*2-Allels auf das klinische Outcome zunächst inkonsistente Ergebnisse mit meist niedriger statistischer Signifikanz. Die in der Literatur vorliegenden Daten wurden in mehreren Meta-Analysen zusammengefasst [31, 33, 35]. Die bislang größte Meta-Analyse [33] mit mehr als 11.000 Patienten in 23 Studien zeigt bei Trägern des CYP2C19\*2-Allels eine ca. 30%ige Erhöhung des Risikos für schwerwiegende kardiale Ereignisse (MACE; kardiovaskulärer Tod/nicht-tödlicher Myokardinfarkt/nicht-tödlicher Schlaganfall) im Vergleich zu Nichtträgern (9,7 % vs. 7,8 %; Odds Ratio (OR) = 1,29; 95 %-CI: 1,12–1,49; p < 0,001). Des Weiteren konnte ein signifikanter Anstieg der Mortalität (1,8 % vs. 1 %; OR = 1,79 [1,10–2,91]; p < 0,001) und von Stentthrombosen (2,9 % vs. 0,9 %; OR = 3,45 [2,14–5,57]; p < 0,001) bei CYP2C19\*2-Allelträgern beobachtet werden.

Eine nachfolgende Meta-Analyse (9685 Patienten; davon 91,3 %, welche einer PCI unterzogen wurden) von Mega et al. [31] untersuchte das klinische Outcome in Bezug auf die Prävalenz von 1 bzw. 2 CYP2C19\*2 (und weiteren „reduced-function“) Allelen. Ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse war sowohl bei Trägern eines (Hazard Ratio [HR] = 1,55; [1,11–2,17]; p = 0,01) als auch zweier (HR = 1,76; [1,24–2,50]; p = 0,002) „reduced-function“ CYP2C19-Allele im Vergleich zu Nicht-Trägern evident. Ebenso konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für Stentthrombosen sowohl bei Trägern eines (HR = 2,67; [1,69–4,22]; p < 0,001) als auch bei Trägern von zwei (HR = 3,97; [1,75–9,02]; p = 0,001) „reduced-function“ CYP2C19-Allelen gezeigt werden. Diese Meta-Analyse konnte somit klar zeigen, dass die Auswirkung des CYP2C19\*2-Allels auch auf das klinische Outcome einem Gendosis-Effekt unterliegt, da homozygote Allel\*2-Träger ein höheres Risiko als

heterozygote Allel\*2-Träger und diese wiederum ein höheres Risiko als Nicht-Träger aufwiesen.

Weitere DNA-Variationen im *CYP2C19*-Gen können dessen Enzymfunktionalität beeinflussen. In der ostasiatischen Bevölkerung ist neben dem *CYP2C19*\*2-Allel eine weitere „Loss-of-function“-Variante häufig anzutreffen, das *CYP2C19*\*3-Allel. Dieses ist durch einen DNA-Polymorphismus in Exon 4 definiert (rs4986893), wodurch ein vorzeitiges Stopp-Kodon in die Sequenz eingeführt wird [36]. Das Auftreten des *CYP2C19*\*3-Allels bedingt eine verminderte Wirkungsweise von Clopidogrel auf die Thrombozytenaktivierung, welche mit der des *CYP2C19*\*2-Allels vergleichbar ist [37]. Aufgrund der geringen Prävalenz von lediglich 0,3 % in der mitteleuropäischen Bevölkerung [38] besitzt in dieser Population das *CYP2C19*\*3-Allel nur eine untergeordnete Rolle in der Entstehung einer Clopidogrel-Resistenz.

Im Gegensatz zu den „reduced-function“ *CYP2C19*-Allelen bedingt ein häufiger DNA-Polymorphismus im Promoterbereich des *CYP2C19*-Gens, rs12248560, welcher das Allel *CYP2C19*\*17 definiert, eine erhöhte Enzymaktivität [39]. Dieses Allel konnte in einer Studie mit über 1500 Patienten, welche einer PCI unterzogen wurden, im Vergleich zum *CYP2C19*-Wildtyp (\*1/\*1) mit einem verbesserten Ansprechen auf Clopidogrel, aber auch dem gehäuften Auftreten von Blutungen assoziiert werden [40]. Eine weitere rezente Studie derselben Arbeitsgruppe zeigte bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Vergleich zu *CYP2C19*\*17-Nicht-Trägern einen protektiven Effekt des *CYP2C19*\*17-Allels auf die Revaskularisierung des Zielgefäßes (14 % vs. 22 %;  $p=0,002$ ) und das Eintreten schwerwiegender kardialer Ereignisse (22 % vs. 28 %;  $p=0,04$ ) [41]. Individuen mit einem \*2 Allel und einem \*17 Allel (\*2/\*17) weisen eine höhere Thrombozytenaggregation auf, im Vergleich zu Personen mit dem Wildtyp-Genotyp (\*1/\*1). Das schnelle Metabolisierungsallel \*17 kann also ein funktionsloses Allel (wie \*2) nicht kompensieren [42].

### CYP3A4 und CYP3A5

Wie in Abbildung 1 dargestellt, sind neben *CYP2C19* weitere Zytochrome an der Metabolisierung und Aktivierung von Clopidogrel beteiligt. Hierbei spielen vor allem Zytochrome der *CYP3A*-Familie eine wichtige Rolle. DNA-Polymorphismen besitzen allerdings auf die Enzymfunktionalität dieser Zytochrome nur einen geringen Einfluss. So konnte eine Meta-Analyse keine signifikanten Assoziationen zwischen häufigen genetischen Variationen der *CYP3A4*- und *CYP3A5*-Gene und pharmakokinetischen Parameter nach einer Midazolam-Administration, einem *CYP3A4/5*-Substrat, erkennen [43]. Übereinstimmend konnten auch keine klaren Zusammenhänge zwischen häufigen DNA-Variationen der Gene *CYP3A4* und *CYP3A5* auf den Clopidogrel-Response erkannt werden. Eine kleinere Studie konnte zwar einen Einfluss des *CYP3A4* *IVS10+12A*-Polymorphismus auf das Ansprechen auf Clopidogrel in Bezug auf die Aktivierung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplexes, nicht aber auf die Thrombozytenaggregation nachweisen [44]. Ein Einfluss dieses Polymorphismus auf den Clopidogrel-Response in Bezug auf Thrombozytenaggregation und auf residualer Thrombozytenreaktivität konnte in einer umfassenden Studie von 1419

Patienten mit akutem Koronarsyndrom nicht festgestellt werden [45].

DNA-Polymorphismen im *CYP3A5*-Gen, wie das \*3 Allel (definiert durch rs776746) [46], welche mit einer herabgesetzten Funktionalität assoziiert sind, scheinen kaum einen Einfluss auf den Clopidogrel-Response zu besitzen. So zeigte eine Studie an 28 gesunden Probanden keinen durch das *CYP3A5*\*3-Allel veränderten Einfluss auf die Thrombozytenaggregation durch Clopidogrel [47]. Ebenso wurde kein Zusammenhang zwischen *CYP3A5*-Genvariationen und dem Eintreten klinischer Ereignisse bei 1477 Probanden der TRITON-TIMI-Studie beobachtet [29].

### CYP2C9

Das Zytochrom *CYP2C9* besitzt mehrere Varianten, welche mit herabgesetzter Funktionalität assoziiert sind. Hierbei gelten die Allele *CYP2C9*\*2 und *CYP2C9*\*3 mit einer Prävalenz von 12,5 % bzw. 8,5 % als die häufigsten Varianten in der europäischen Bevölkerung [48]. Insbesondere das Allel *CYP2C9*\*3 konnte in 2 Studien mit einem herabgesetzten Clopidogrel-Response in Zusammenhang gebracht werden [32, 38]. Eine weitere Studie zeigte jedoch weder einen Zusammenhang von *CYP2C9*-Allelen mit dem pharmakokinetischen noch mit dem pharmakodynamischen Response auf Clopidogrel [24]. Ebenso konnte in der TRITON-TIMI-Studie eine signifikante Assoziation zwischen zukünftigen klinischen Ereignissen und *CYP2C9*-Polymorphismen nicht nachgewiesen werden [29].

### ABCB1

Das an der Clopidogrel-Resorption als intestinaler Effluxtransporter beteiligte p-Glykoprotein (MDR1) wird vom *ABCB1*-Gen kodiert. Der *ABCB1* *c.3425 C > T* Polymorphismus (rs1045642) ist mit einer unterschiedlichen Substratspezifität assoziiert [49]. Taubert et al. zeigten erstmalig, dass die homozygote Trägerschaft des *ABCB1*-*c.3425-T*-Allels die Clopidogrel-Resorption und somit die Ausbildung dessen aktiven Metaboliten beeinflussen kann [22]. Eine nachfolgende, große pharmakogenetische Studie, welche an über 2200 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Clopidogrel-Therapie durchgeführt wurde, zeigte in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr einen signifikanten Einfluss des *c.3425 TT*-Genotyps auf das Eintreten ischämischer Ereignisse [50]. In der TRITON-TIMI-Studie zeigten Träger des homozygoten T-Allels ein um 72 % erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse [51]. Zwei weitere Studien konnten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der *ABCB1* *c.3425-C>T*-Variante und dem Clopidogrel-Response [38] bzw. dem klinischen Outcome bei mit Clopidogrel behandelten Patienten [41] feststellen.

### P2RY12

Der  $P2Y_{12}$ -Rezeptor an der Membran der Thrombozyten stellt das Zielmolekül des aktiven Clopidogrel-Metaboliten dar und wird vom Gen *P2RY12* kodiert. In einer ersten genetischen Analyse des *P2RY12*-Gens konnten 5 häufige DNA-Polymorphismen identifiziert werden, wobei 4 dieser SNPs in vollständigem „linkage disequilibrium“ vorlagen und die Haplotypen H1 bzw. H2 bildeten [52]. Diese Haplotypen werden durch die „haplotype tagging“ (ht) Variante *i-744 C>T* (rs2046934) definiert. Der Haplotyp H2 des *P2RY12*-Gens konnte in dieser

Studie mit einer verstärkten ADP-induzierten Thrombozytenaggregation bei gesunden Probanden assoziiert werden und kann damit potenziell das Ansprechen auf Clopidogrel modifizieren. Mehrere nachfolgende kleinere Studien zeigten jedoch keinen Einfluss dieses Haplotypen bzw. des *i-744 C>T*-Polymorphismus auf den Clopidogrel-Response [53–55]. Die untersuchten Haplotypen H1 und H2 decken allerdings nur den 3'-Bereich des *P2RY12*-Gens ab, sodass regulatorisch wirkende Bereiche wie die Promoterregion bzw. kodierende Bereiche nicht berücksichtigt wurden. In einer über 1000 Probanden umfassende Studie wurde der Einfluss weiterer Haplotypen, welche den Großteil der genetischen Variabilität des *P2RY12*-Lokus umfassen, auf den Clopidogrel-Response untersucht [56]. Hierbei zeigte der *ht-SNP rs6787801*, der im „linkage disequilibrium“ Block liegt, welcher den Promoterbereich des *P2RY12*-Gens einschließt, einen signifikanten Einfluss auf die Thrombozytenreaktivität. Der Einfluss dieser Genvariante auf das klinische Outcome bei Patienten unter Clopidogrel-Therapie wurde noch nicht untersucht.

### ■ Pharmakologie von Prasugrel

Prasugrel stellt ein neues Thienopyridinderivat der dritten Generation dar und weist gegenüber Clopidogrel einen stärkeren thrombozytenhemmenden Effekt auf [57].

Prasugrel unterliegt einer weit geringeren interindividuellen Variabilität als Clopidogrel, wobei der Wirkmechanismus der gleiche ist. Prasugrel stellt wie Clopidogrel nur eine Vorstufe eines aktiven Metaboliten (R-139727) dar, welcher irreversibel den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor blockiert und dadurch den Hauptsignalweg für die Thrombozytenaggregation inhibiert. Die aktiven Metaboliten von Prasugrel und Clopidogrel besitzen hierbei *in vitro* eine vergleichbare thrombozytenhemmende Effizienz [58]. Der verbesserte Antiplättcheneffekt von Prasugrel ist auf eine effizientere Metabolisierung von Prasugrel in den aktiven Metaboliten R-139727 zurückzuführen. Prasugrel wird in der Leber durch Esterasen rasch zu Thiolacton hydrolysiert, welches in einem weiteren Schritt durch verschiedene Zytochrome, vor allem durch *CYP3A4/5* und *CYP2B6*, sowie zu einem geringeren Ausmaß durch *CYP2C19* und *CYP2C9* in den aktiven Metaboliten R-139727 metabolisiert wird (Abb. 1B) [59].

Genetische Variationen in den beteiligten *CYP450*-Genen scheinen bei der Aktivierung von Prasugrel keine Rolle zu spielen: So konnten Brandt et al. keinen signifikanten Einfluss verschiedener „Loss-of-function“-Allele der Zytochrome *CYP2C19* und *CYP2C9* auf den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Response von Prasugrel nachweisen [32]. Ebenso konnte bei einer Kohorte der TRITON-TIMI-38 Studie, welche mit Prasugrel behandelt wurde, kein Einfluss von Genvariationen, assoziiert mit einer reduzierten Enzymfunktion der Zytochrome *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2B6*, *CYP3A5* und *CYP1A2*, auf schwerwiegende kardiale Ereignisse festgestellt werden [60]. Ebenso scheint der *ABCB1 c.3425 C>T*-Polymorphismus keine Rolle beim klinischen bzw. pharmakologischen Outcome von Prasugrel-behandelten Probanden zu spielen [51]. Der Einfluss von *P2RY12*-Polymorphismen auf das Ansprechen einer Prasugreltherapie wurde bislang noch nicht untersucht.

### ■ Pharmakologie von Ticagrelor

Ticagrelor ist der erste Antiplättchenwirkstoff der neuen Substanzklasse der Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine (CPTP). Im Gegensatz zu den Thienopyridinen Clopidogrel und Prasugrel stellt er einen reversiblen Antagonisten des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors dar und bedarf keiner Bioaktivierung durch das Zytochrom-P450-System.

Ticagrelor wird in der Leber vor allem durch die Zytochrome *CYP3A4* und *CYP3A5* zu dem weiterhin aktiven Hauptmetaboliten AR-C124910XX, sowie dem inaktiven Metaboliten AR-C133913XX verstoffwechselt (Abb. 1C) [61]. Der Einfluss von DNA-Polymorphismen in diesen Zytochromgenen auf das Ansprechen einer Ticagrelortherapie wurde bislang nicht untersucht. Da allerdings Ticagrelor auch ohne Transformation wirksam ist und *CYP3A4* und *CYP3A5* kaum funktionelle DNA-Polymorphismen aufweisen [43], ist von einer signifikanten Einflussnahme genetischer Variationen in diesen Genen auf die Ticagrelorwirksamkeit nicht auszugehen. Ticagrelor wird zu einem geringen Teil durch *CYP2C19* metabolisiert [61]. In einer Substudie der PLATO-Studie wurde weder ein Effekt von funktionellen Allelen des *CYP2C19*-Gens noch des *ABCB1 c.3425 C>T*-Polymorphismus auf das Eintreten des primären Endpunkts festgestellt [62]. Eine weitere pharmakogenetische Studie [63] untersuchte den Effekt von 74 DNA-Polymorphismen in den an der Thrombozytenreaktivität beteiligten Genen *P2RY12*, *P2RY1* und *ITGB3* auf die Wirkung von Ticagrelor auf die Thrombozytenaggregation, konnte jedoch keinen genetischen Einfluss nachweisen.

### ■ Genetisches Testen

#### Allgemeine Empfehlungen

*CYP2C19*-„Loss-of-function“-Allele wie das *CYP2C19* \*2-Allel zählen, wie oben gezeigt, zu den wichtigsten Parametern, welche das pharmakologische wie auch das klinische Ansprechen auf Clopidogrel beeinflussen. Der Einfluss von DNA-Variationen anderer am Wirkmechanismus von Clopidogrel beteiligter Gene erscheint häufig noch unklar bzw. klinisch irrelevant. Die Frage, ob eine *CYP2C19*-Genotypisierung den Kliniker bei der Therapiewahl unterstützen kann, wird allerdings heftig diskutiert. Kürzlich gab die FDA eine Warnung heraus, bei der auf die verminderte Wirksamkeit von Clopidogrel bei homozygoten Trägern einer „Loss-of-function“-Variante von *CYP2C19* und auf die Verfügbarkeit entsprechender genetischer Tests hingewiesen wird [9]. Die FDA empfiehlt, bei diesen Patienten alternative Therapieoptionen in Betracht zu ziehen. In Folge wurde ein Report der „American College of Cardiology Foundation/American Heart Association“ veröffentlicht, welcher eine Routine-*CYP2C19*-Genotypisierung kritisch hinterfragte [64]. Der Report bemängelt unter anderem, dass zurzeit keine Daten vorliegen, ob eine genetische Routineaustestung das klinische Outcome bei Patienten-Subgruppen verbessern kann. Die Autoren empfehlen, eine genetische *CYP2C19*-Testung in Patientenkohorten mit mittlerem oder hohem Risiko für ein schlechtes Outcome (wie bei Patienten, welche einer elektiven PCI unterzogen werden sollen) vor Start einer Clopidogrel-Therapie durchzuführen und dadurch identifizierte genetische Non-Responder (homozygote „Loss-of-function“-

Allelträger) einer Alternativtherapie zu unterziehen. Andere Autoren raten aufgrund der eingeschränkten Datenlage gänzlich von einer *CYP2C19*-Genotypisierung als Routinevorangangsweise ab [65, 66].

### Alternative Therapien bei *CYP2C19* „Loss-of-function“ bedingten Clopidogrel-Non-Respondern

Als Behandlungsoption bei Clopidogrel-Non-Respondern mag sich potenziell eine Erhöhung der Clopidogrel-Dosis als wirksam erweisen. So zeigte eine Studie von Trenk et al. [67] bei einer Verdopplung der täglichen Erhaltungsdosis (von 75 mg auf 150 mg) eine signifikante Reduzierung der verbleibende Plättchenaggregation. Dieser Effekt weist jedoch keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf auf: So trat in der GRAVITAS-Studie keine signifikante Reduzierung zukünftiger Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Stentthrombosen) bei Clopidogrel-Non-Respondern unter erhöhter Clopidogrel-Dosis im Vergleich zur Standarddosis ein [68]. Eine Erhöhung der Clopidogrel-Dosis stellt somit keine Behandlungsalternative bei vorliegender Clopidogrel-Resistenz dar.

Als alternative Antiplättchentherapie bei Clopidogrel-Resistenz kann Prasugrel verabreicht werden, welches trotz einer vorliegenden *CYP2C19*-„Loss-of-function“-Variante ausreichend in den aktiven Metaboliten metabolisiert wird. Klinische Studien wie die TRITON-TIMI-38 Studie zeigten bei ACS-Patienten mit geplanter PCI unter Prasugreltherapie signifikant weniger ischämische Ereignisse im Vergleich zu Clopidogrel [69]. Der Wirkstoff kann allerdings bei ca. 2 % der Patienten zu schwerwiegenden Blutungen führen und ist bei Patienten mit Insult oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese kontraindiziert.

Eine Therapie mit Ticagrelor stellt eine weitere Alternative bei vorliegender Clopidogrel-Resistenz dar. Ticagrelor bedarf keiner Bioaktivierung und unterliegt einer geringen interindividuellen Variabilität. Die PLATO-Studie zeigte, dass bei ACS-Patienten im Vergleich zu Clopidogrel die Endpunkte kardiovaskulärer Tod und Herzinfarkt, nicht aber Schlaganfall, unter einer Therapie mit Ticagrelor signifikant weniger häufig eintraten [70]. Nicht-eingriffsbedingte schwerwiegende sowie intrakranielle Blutungen traten unter Ticagrelor geringfügig häufiger auf als unter Clopidogrel. Ticagrelor ist deswegen unter anderem kontraindiziert in Patienten mit intrakraniellen Blutungen in der Vorgeschichte.

Zurzeit liegen allerdings noch keine Daten von prospektiven Studien vor, welche den Benefit einer alternativen medikamentösen Therapie wie Prasugrel oder Ticagrelor bei vorliegender *CYP2C19*-„Loss-of-function“-Allel Trägerschaft zeigen.

### *CYP2C19*\*2-Analyse in Österreich

Die Durchführung einer *CYP2C19*\*2- (bzw. teilweise auch \*3-) Allelanalyse wird von mehreren Labors in Österreich angeboten; diese sind unter anderem im Genanalyseregister des Bundesministeriums für Gesundheit (<http://bmg.gv.at>) ersichtlich. Die Kosten für eine *CYP2C19*-Genotypisierung variieren und liegen zwischen € 74,- und knapp € 300,-. Diese Kosten werden in der Regel nicht durch die Krankenkassen

erstattet. Eine *CYP2C19*-Genanalyse wird von den anbietenden Labors meist nicht täglich, sondern nur alle 1–2 Wochen durchgeführt. Dadurch ist in vielen Fällen aufgrund des eigentlichen „turn arounds“ (Probenversand, Analyse, Befunderstellung und -weitergabe) von Wartezeiten bis zum Befunderhalt von 1–3 Wochen auszugehen (obwohl die eigentliche PCR-basierte *CYP2C19*-Analyse nur wenige Stunden in Anspruch nimmt). Die *CYP2C19*\*2-(bzw. \*3-) Allelklärung unterliegt wie alle anderen genetischen Keimbahnanalysen dem österreichischen Gentechnikgesetz, wodurch eine vorhergehende Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Durchführung der Analyse erforderlich ist. Der zuweisende Arzt ist verpflichtet, den Patienten über das Ergebnis zu informieren und entsprechend zu beraten.

### ■ Schlussfolgerung

Im Gegensatz zu neueren Wirkstoffen in der Antiplättchentherapie wie Prasugrel und Ticagrelor unterliegt das Ansprechen auf Clopidogrel einer hohen interindividuellen Variabilität, welche neben äußeren Faktoren (wie Typ-2-Diabetes) durch einen starken genetischen Hintergrund gekennzeichnet ist. Hierbei gilt als stärkster Diskriminator für das Nicht-Ansprechen auf Clopidogrel eine Loss-of-function-DNA-Variation im *CYP2C19*-Gen, das *CYP2C19*\*2-Allel. Dessen Trägerschaft kann infolge der verminderten Wirkung von Clopidogrel zu klinischen Komplikationen führen. Ein Einfluss von DNA-Polymorphismen weiterer Gene auf das klinische Ansprechen auf Clopidogrel ist widersprüchlich, sodass deren Bestimmung zurzeit klinisch irrelevant ist.

Auch gilt es, den klinischen Nutzen einer *CYP2C19*\*2-Genotypisierung zu hinterfragen: Die Ursache einer Clopidogrel-Resistenz bleibt meist unklar. *CYP2C19*-Polymorphismen tragen lediglich zu 12 % zu einem Clopidogrel-Nicht-Ansprechen bei [21]. Somit ist fraglich, ob ein einzelner Polymorphismus den prädiktiven Stellenwert hat, um das klinische Outcome vorherzusagen. Ebenso unklar bleibt, ob eine Therapieänderung bei einer Clopidogrelresistenz sich als klinisch relevant erweisen würde. Eine Dosiserhöhung von Clopidogrel bei vorliegender Clopidogrel-Resistenz zeigte keine klinische Relevanz [68]. Daten prospektiver Studien, welche basierend auf einer *CYP2C19*-Genotypisierung die Wirksamkeit von Clopidogrel mit alternativen medikamentösen Therapien (Prasugrel, Ticagrelor) vergleichen, liegen zurzeit nicht vor. Für stabile Patienten unter Clopidogrel-Therapie kann deswegen eine *CYP2C19*-Genotypisierung nicht empfohlen werden. Instabile Patienten benötigen ohnehin eine verbesserte Antiplättchentherapie (Prasugrel, Ticagrelor), deren Wirksamkeit von einem vorliegenden *CYP2C19*-„Loss-of-function“-Allel nicht beeinflusst wird – eine entsprechende Testung erübrigt sich also.

Eine Routineaustestung des *CYP2C19*\*2-Allels erscheint deswegen von nur geringer klinischer Relevanz. Für die Wahl der für den individuellen Patienten am besten geeigneten Antiplättchentherapie ist die Einbeziehung demographischer, klinischer und genetischer Faktoren essentiell. Die Ermittlung deren Einflussnahme auf die Wirksamkeit von Antiplättchentherapien und dem damit verbundenen Eintreten kli-

nischer Ereignisse ist Gegenstand laufender Studien bzw. stellt die Basis für zukünftige Forschungsleistungen dar.

## ■ Interessenkonflikt

Keiner der Autoren besitzt einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

- Adams PC, Badimon JJ, Badimon L, Chesebro JH, Fuster V. Role of platelets in atherosclerosis: relevance to coronary arterial restenosis after angioplasty. *Cardiovasc Clin* 1987; 18: 49–71.
- Le Breton H, Plow EF, Topol EJ. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1643–51.
- Steinhubl SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 399–408.
- Savi P, Nurden P, Nurden AT, Levy-Toledano S, Herbert JM. Clopidogrel: a review of its mechanism of action. *Platelets* 1998; 9: 251–5.
- Herbert JM, Savi P. P2Y<sub>12</sub>, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 113–22.
- Ancrenaz V, Daali Y, Fontana P, Besson M, Samer C, Dayer P, Desmeules J. Impact of genetic polymorphisms and drug-drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability. *Curr Drug Metab* 2010; 11: 667–7.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
- FDA Drug Safety Communication [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/postmarket\\_drugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/postmarket_drugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm).
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–913.
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221–31.
- Combescurc C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, Gris JC, Laporte S, Fabbro-Peray P, Remy JL. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 923–33.
- Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010; 103: 841–8.
- Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of panto-prazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148–55.
- Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2624–41.
- Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Brozovic I, Smetana P, Geppert A, Wojta J, Siller-Matula J, Huber K. Impact of concomitant treatment with proton pump inhibitors and clopidogrel on clinical outcome in patients after coronary stent implantation. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1211–8.
- Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the anti-platelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1557–63.
- Tentzeris I, Siller-Matula J, Farhan S, Jarai R, Wojta J, Huber K. Platelet function variability and non-genetic causes. *Thromb Haemost* 2011; 105 (Suppl 1): S60–S66.
- Bonello-Palot N, Armero S, Paganelli F, Mancini J, De Labriolle A, Bonello C, Levy N, Maillard L, Barragan P, Dignat-George F, Camoin-Jau L, Bonello L. Relation of body mass index to high on-treatment platelet reactivity and of failed clopidogrel dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1511–5.
- Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, Valina CM, Stratz C, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2427–34.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson G, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the anti-platelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302: 849–57.
- Taubert D, von Beckerath N, Grimbarg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 486–501.
- Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, Salazar DE. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 735–41.
- Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DG, Guyer KE, Bates ER. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32–7.
- Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, Guyer KE, Tait AR, Bates ER. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166–71.
- Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 92–9.
- Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine 2007. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>
- CYP2C19 Allel Nomenklatur: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–62.
- de Moraes SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994; 269: 15419–22.
- Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821–30.
- Brandt JT, Close SL, Iturriza SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, Lachno DR, Salazar D, Winters KJ. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2429–36.
- Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O, Cayla G, Beyguy F, Montalescot G. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19\*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 134–43.
- Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1439–41.
- Sofi F, Giusti B, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19\*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 199–206.
- de Moraes SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 594–8.
- Hwang SJ, Jeong YH, Kim IS, Koh JS, Kang MK, Park Y, Kwak CH, Hwang JY. The cytochrome 2C19\*2 and \*3 alleles attenuate response to clopidogrel similarly in East Asian patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2011; 127: 23–8.
- Harmsze A, van Werkum JW, Bouman HJ, Ruven HJ, Breet NJ, Ten Berg JM, Hackeng CM, Tjoeng MM, Klungel OH, de Boer A, Deneer VH. Besides CYP2C19\*2, the variant allele CYP2C9\*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 18–25.
- Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Akhiliu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 103–13.
- Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schomig A, von Beckerath N, Kastrati A. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010; 121: 512–8.
- Tiroch KA, Sibbing D, Koch W, Roosen-Runge T, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. Protective effect of the CYP2C19 \*17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. *Am Heart J* 2010; 160: 506–12.
- Sibbing D, Gebhard D, Koch W, Braun S, Stegherr J, Morath T, von Beckerath N, Mehilli J, Schomig A, Schuster T, Kastrati A. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1685–93.
- Miao J, Jin Y, Marunde RL, Kim S, Quinney S, Radovich M, Li L, Hall SD. Association of genotypes of the CYP3A cluster with midazolam disposition in vivo. *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 319–26.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, Sabate M, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Pignatti PF, Macaya C. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1895–900.
- Gusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Paniccia R, Valente S, Antonucci D, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 + 12G/A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 1057–64.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27: 383–91.
- Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of CYP3A5\*3 genotype on the pharmacokinetics and antiplatelet effect of clopidogrel in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 589–97.
- Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 429–39.
- Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, Gottesman MM. A „silent“ polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007; 315: 525–8.
- Simon T, Verstruyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becqueumont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363–75.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376: 1312–9.
- Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Remy JL, Aiach M, Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y<sub>12</sub> gene sequence

variations in healthy subjects. *Circulation* 2003; 108: 989–95.

53. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Pignatti PF, Macaya C. Lack of association between the P2Y12 receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2005; 116: 491–7.

54. Smith SM, Judge HM, Peters G, Armstrong M, Fontana P, Gaussem P, Daly ME, Storey RF. Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain the variability in the inhibitory effects of clopidogrel therapy. *Platelets* 2006; 17: 250–8.

55. von Beckerath N, von Beckerath O, Koch W, Eichinger M, Schomig A, Kastrati A. P2Y12 gene H2 haplotype is not associated with increased adenosine diphosphate-induced platelet aggregation after initiation of clopidogrel therapy with a high loading dose. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 199–204.

56. Rudez G, Bouman HJ, van Werkum JW, Leebeek FW, Kruit A, Ruven HJ, Ten Berg JM, de Maat MP, Hackeng CM. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 515–21.

57. Payne CD, Li YG, Small DS, Ernest CS, Farid NA, Jakubowski JA, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 555–62.

58. Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, Hagihara K, Jakubowski JA, Hashimoto M, Niitsu Y, Asai F. The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1545–51.

59. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, Heim JB, Kasper SC, Kurihara A, Wrighton SA, Ring BJ. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 600–7.

60. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119: 2553–60.

61. Zhou D, Andersson TB, Grimm SW. In vitro evaluation of potential drug-drug interactions with ticagrelor: cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and

differential kinetics. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 703–10.

62. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, Husted S, Katus H, Steg PG, Shah SH, Becker RC. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376: 1320–8.

63. Storey RF, Melissa TS, Lawrance R, Husted S, Wickens M, Emanuelsson H, Cannon CP, Heptinstall S, Armstrong M. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets* 2009; 20: 341–8.

64. Holmes DR, Jr., Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 537–57.

65. Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy: clinical implications. *Eur Heart J* 2010; 31: 2974–6.

66. Storey RF. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? *Lancet* 2009; 373: 276–78.

67. Trenk D, Hochholzer W, Muller B, Stratz C, Valina CM, Schmiebusch P, Buttner HJ, Neumann FJ. Antiplatelet response to the 150-mg maintenance dose of clopidogrel in patients with insufficient platelet inhibition after clopidogrel loading for elective coronary stent placement. *EuroIntervention* 2008; 4: 214–21.

68. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–105.

69. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.

70. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.

## ■ Fragen zum Text

- 1) Wieso spielen Zytochrome bei der Wirkungsweise von Clopidogrel eine wesentliche Rolle?
- 2) Was gilt als stärkster (genetischer) Faktor für das Nicht-Ansprechen einer Clopidogreltherapie?
- 3) Welche nicht-genetischen Faktoren können das individuelle Ansprechen auf Clopidogrel beeinflussen?
- 4) Können DNA-Polymorphismen im *CYP2C19*-Gen einen abschwächenden oder verstärkenden Effekt auf die Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel aufweisen?
- 5) Wieso weisen *CYP2C19*-„Loss-of-function“-Allele keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Prasugrel und Ticagrelor auf?

**Lösung**

### **Richtige Lösung von S. 319:**

**1. Clopidogrel stellt eine Prodrug dar, welche erst in der Leber durch das Zytochrom-P450-System in einen aktiven Metaboliten konvertiert wird.**

**2. Das *CYP2C19*\*2-Allel**

**3. Medikamenteninteraktionen (wie mit Protonenpumpeninhibitoren, Kalzium-Antagonisten etc.), demographische Variablen (fortgeschrittenes Alter, erhöhter Body-mass-Index etc.), Komorbiditäten (Typ-2-Diabetes mellitus, Dyslipidämie).**

**4. Beides; während die *CYP2C19*-Allele \*2 und \*3 die Wirksamkeit von Clopidogrel abschwächen können, zeigt das *CYP2C19*\*17-Allel einen gesteigerten Effekt von Clopidogrel auf die Thrombozytenaggregationshemmung.**

**5. Prasugrel wird nur zu einem geringen Teil durch *CYP2C19* zu dessen aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Ticagrelor ist direkt wirksam und bedarf somit keiner Bioaktivierung durch *CYP2C19* oder anderer Zytochrome.**

**← Zurück**

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

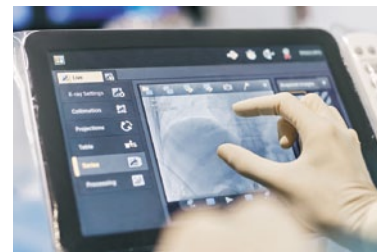
## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)