

DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
Dietrich von Herrath,
Wolf-Dieter Ludwig,
Walter Thimme

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler, Walter Thimme
Mitarbeiter
Josefa Lehmke, Andreas Michalsen

Jahrgang 43
Nr. 4
Berlin
April 2009

Pharmakogenetische Effekte am Beispiel Clopidogrel [CME]

Zusammenfassung: Bei 25-30% der Patienten, die nach kardiovaskulären Erkrankungen zur Hemmung der Thrombozytenaggregation Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) erhalten, wirkt diese Substanz - genetisch bedingt - geringer („Clopidogrel-Resistenz“). Diese Patienten erleiden 2-3 mal häufiger kardiovaskuläre Folgeereignisse. Eine generelle genetische Testung aller Patienten, die Clopidogrel erhalten sollen, kann jedoch zurzeit nicht empfohlen werden, da unklar ist, wie mit den Testbefunden umzugehen ist. Ob eine erhöhte Clopidogrel-Dosis die Resistenz durchbrechen kann und mit welchen unerwünschten Arzneimittelwirkungen dabei zu rechnen ist oder ob eine Therapie mit Prasugrel (das im Zulassungsverfahren ist) sinnvoll ist, muss in größeren Studien erst noch untersucht werden.

Ein vermindertes Ansprechen auf die medikamentöse Hemmung der Thrombozytenaggregation mit ASS oder Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) wird für eine Reihe schwerer Komplikationen in der Sekundärprävention nach kardiovaskulären Ereignissen und nach Stent-Implantationen verantwortlich gemacht (1). Je nach Definition und verwendetem Labortest wird eine solche „Resistenz“ bei 5-45% der Patienten beschrieben. Die Gründe für die ASS- bzw. Clopidogrel-Resistenz können vielfältig sein. Mangelnde Einnahmetreue, vermehrte Aktivierung der Thrombozyten durch Rauchen, Entzündungen, Insulinresistenz und Arzneimittelinteraktionen werden angeführt. Immer häufiger werden aber nun pharmakogenetische Ursachen diskutiert. Zwei aktuelle und wegweisende Studien im N. Engl. J. Med. beschäftigen sich mit der genetisch bedingten verminderten Wirkung von Clopidogrel (2, 3).

Clopidogrel ist ein pharmakodynamisch unwirksames Prodrug. Nach oraler Aufnahme werden 85% der Dosis im Darm zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und ausgeschieden. Nur ca. 15% werden aktiv über ein intestinales Transportprotein (P-Glykoprotein = PGP) resorbiert. Dieser Anteil wird in der Leber durch Zytochrom-P450-Enzyme (Isoformen 3A4, 3A5 und 2C19) verstoffwechselt und in aktive Metabolite überführt. Diese besetzen irreversibel die ADP-Rezeptoren der Thrombozyten, was zur Hemmung des Fibrinogenrezeptors (GP IIb/IIIa) und damit zur Hemmung der Plättchenaggregation führt. Die Aktivität aller beteiligten Enzyme und Rezeptorstrukturen kann somit die Wirkung von Clopidogrel beeinflussen. Neben Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Lebensmitteln wird sie aber im Wesentlichen von genetischen Eigenschaften des Individuums bestimmt.

J.L. Mega et al. von der TIMI-Studiengruppe am Brigham and Women's Hospital in Boston haben die genetische Varianz

Inhalt

Pharmakogenetische Effekte am Beispiel Clopidogrel . . . 25
Protonenpumpen-Hemmer (Omeprazol, Rabeprazol) plus Clopidogrel nach Akutem Koronarsyndrom – eine prognostisch ungünstige Kombination 26
Fortgeschrittene koronare Herzkrankheit: Katheter-Intervention oder Bypass-Operation? Die SYNTAX-Studie 27
Lebensqualität nach verzögerter Eröffnung einer verschlossenen koronaren Infarktarterie 27
Hohe Wirksamkeit von Statinen bei familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie 28
Oseltamivir wirkungslos bei aktueller Grippewelle in den USA 28
Prävention des Prostatakarzinoms: Vitamin C und E sowie Selen wirkungslos 29
Koffein-haltige Getränke und Genussmittel in der Schwangerschaft retardieren das fetale Wachstum . . 29
Seeding Trials am Beispiel Rofecoxib (Vioxx®) 30
Ungereimtheiten bei der Zulassung von Prasugrel? . . . 31
Leserbrief
Bioäquivalenz von Levothyroxin-Präparaten 31
Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Erratum und Ergänzung 32
Dosisangaben ohne Gewähr!

von Zytochrom-P450-Enzymen und deren Auswirkungen auf die Hemmung der Thrombozytenaggregation bei 162 Gesunden untersucht (2). Die Studie wurde von den Firmen Daiichi Sankyo und Eli Lilly unterstützt. Es zeigte sich, dass 34% der Untersuchten ein bestimmtes Allel von CYP2C19 hatten (*2), das mit einer langsameren Metabolisierung von Clopidogrel, geringeren Serumkonzentrationen an aktiven Clopidogrel-Metaboliten sowie einer um 9% geringeren Hemmung der Thrombozytenaggregation assoziiert ist. Die übrigen untersuchten Zytochrome scheinen in dieser Hinsicht weniger bedeutsam zu sein. Nun wurde die asservierte DNA von 1 477 Patienten aus der TRITON-TIMI-38-Studie (4) auf dieses (*2) CYP2C19-Allel untersucht. Dabei fand sich, dass 27,1% Träger dieser suspekten Variante waren. TRITON-TIMI 38 war eine Studie, bei der ein neuer, Zytochrom-unabhängig metabolisierter ADP-Blocker (Prasugrel, Eli Lilly/Daiichi Sankyo) gegen Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Katheterintervention getestet wurde (4). Die langsamen Clopidogrel-Metabolisierer der TRITON-TIMI-38-Studie hatten ein signifikant höheres Risiko für den primären Studienendpunkt kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (12,1% vs. 8%). Auch war das Risiko einer Stent-Thrombose dreimal höher als bei den übrigen Patienten (2,6% vs. 0,8%). Interessanterweise hatten die langsamen Metabolisierer aber nicht weniger Blutungen.

Die zweite Studie (3) bestätigt diese Ergebnisse. T. Simon