

STADA Diagnostik

Clopidogrel Schulungsunterlagen



STADA Diagnostik Clopidogrel

Beschreibung

Diagnostisches Testsystem zur Bestimmung, ob Clopidogrel wirken kann

Name

STADA Diagnostik Clopidogrel

Indikation des Testes

Patienten/Patientinnen, die eine Therapie mit Clopidogrel erhalten oder erhalten sollen

Wissenschaftlicher Hintergrund

Physiologische Grundlagen

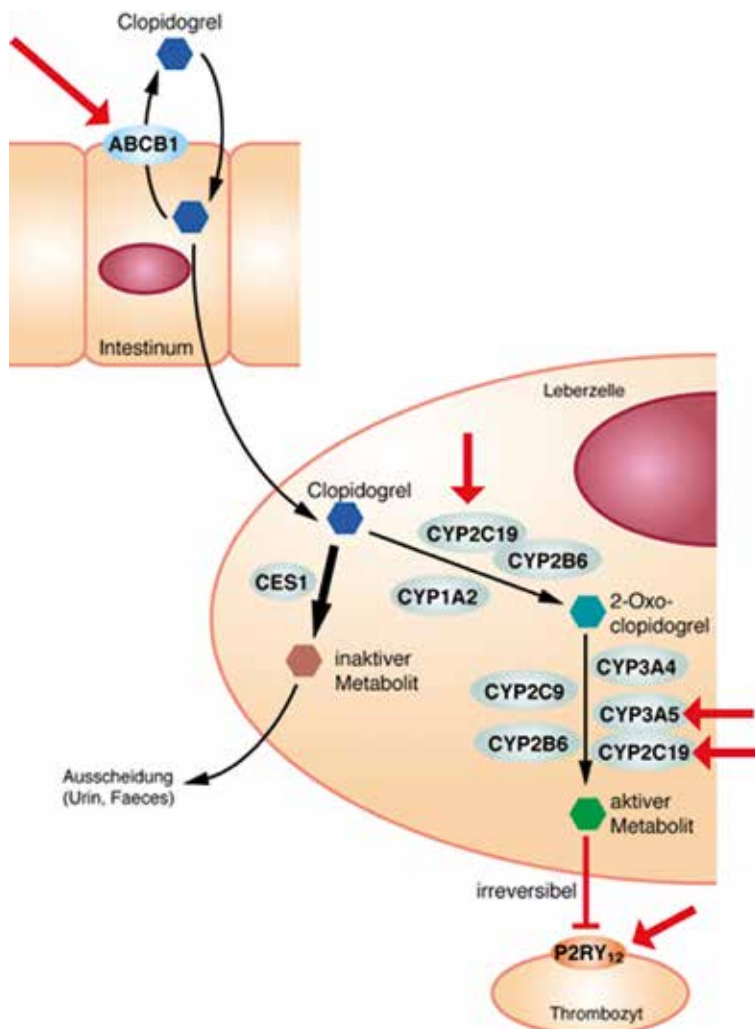
Clopidogrel wird zur Vorbeugung gegen Herzinfarkt und Schlaganfall eingesetzt. Clopidogrel ist ein Blutverdünner. Es hemmt die Blutgerinnung, indem es einen für die Zusammenlagerung der Blutplättchen wichtigen Rezeptor blockiert. Bevor dies passieren kann, muss das Medikament nach der oralen Einnahme jedoch zunächst vom körpereigenen Stoffwechsel umgebaut werden. Erst die so aktivierte Form kann an den Rezeptor andocken und ihn hierdurch abschalten.

Die Menge und Qualität der aktivierten Form sind von verschiedenen Faktoren abhängig: von der Bauart des Aktivierungsenzyms und von der Resorptionsrate im Darm.

Die Aktivierung erfolgt durch verschiedene Zytochrom P450-Enzyme in der Leber. Hierbei ist der Typ CYP2C19 besonders wichtig. Variationen in dessen genetischem Bauplan, die zu Funktionsverlust des Clopidogrel-aktivierenden Enzyms führen, haben logischerweise eine deutliche und direkte Auswirkung auf die Rate, mit der Clopidogrel zu seiner aktiven Form umgebaut wird.

Auch die Resorption des Wirkstoffes aus dem Darm kann durch genetische Variationen beeinträchtigt sein. Die Aufnahmerate wird durch den Transporter P-Glykoprotein (ABCB1) reguliert, der bei manchen Menschen weniger Aktivität zeigt als bei anderen. Auch hierdurch ist mit Wirkverlust zu rechnen.

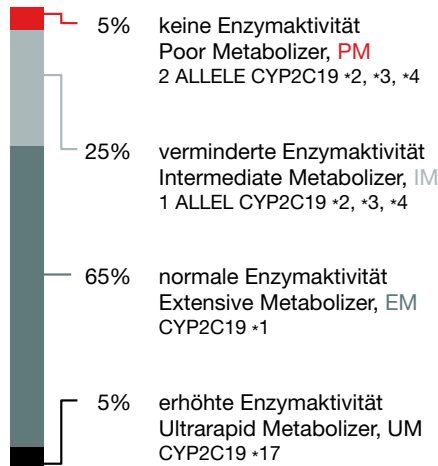




Prodrug muss durch diverse Enzyme aktiviert bzw. verfügbar gemacht werden. Einige davon sind polymorph. Träger von Mutationen haben ein erhöhtes Risiko für Thrombosen. Es gibt vier klinisch relevante Targets: CYP2C19, ABCB1, CYP3A5 und P2RY12 relevant sind die ersten beiden.

Während eine verringerte Aufnahme im Darm durch eine Erhöhung der Clopidogreldosis meist recht gut kompensiert werden kann, empfiehlt sich bei CYP2C19-Funktionsverlust der Wechsel zu einem alternativen Medikament. Mit Prasugrel steht beispielsweise ein Wirkstoff zur Verfügung, der von den genetischen Veränderungen nicht beeinträchtigt wird.

CYP2C19-Metabolisierungstypen



Therapieoptionen

Wechsel zu Alternativmedikament (z.B. Prasugrel)
Wechsel zu Alternativmedikament (z. B. Prasugrel)
Behandlung mit Clopidogrel
Behandlung mit Clopidogrel bei auftretenden Blutungen Dosis senkung

1. T. Simon et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009; 360: 363-375; 2. D. Trenk et al. Personalizing Antiplatelet Therapy With Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92:4; 476-485; 3. S. A. Scott et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90:2; 328-332; 4. J. L. Mega et al. Dosing Clopidogrel Based on CYP2C19 Genotype and the Effect on Platelet Reactivity in Patients With Stable Cardiovascular Disease. *JAMA* 2011; 306:20; 2221-2228; 7. R. P. Kelly et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics following maintenance doses of prasugrel and clopidogrel in Chinese carriers of CYP2C19 variants. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 73:1; 93-105.

Bei Vorliegen von zwei vollständig intakten CYP2C19-Genkopien (EM) kann Clopidogrel den gewünschten therapeutischen Effekt erzielen. Weist eine der beiden Kopien Funktionsverlust auf (IM) oder sind gar beide Kopien defekt (PM) ist mit Wirkverlust zu rechnen und das Ausweichen auf ein Alternativmedikament zu erwägen. Ist zudem die Resorption aus dem Darm gestört, ist das Risiko für Unwirksamkeit deutlich erhöht. Das CYP2C19-Gen kann auch so verändert sein, dass das codierte Enzym übermäßig aktiv ist (UM). Die Wirkung von Clopidogrel ist in diesem Fall nicht eingeschränkt, es ist aber mit einem erhöhtem Risiko für Blutungen (Hämatome, Magen- oder Darmblutungen etc.) zu rechnen. Bisher gibt keine Tests, mit denen Patienten das Ansprechen auf plättchenhemmende Medikamente wie Aspirin und Clopidogrel messen können. Zunehmend bieten Kliniken die Durchführung eines Thrombozytenfunktionstests gerade auch zur Untersuchung der Clopidogrel-Wirkung an. Für den Fall, dass Clopidogrel nicht wirkt (bzw. nicht wirken kann -> Gentest) sollte über eine Alternativ-Therapie nachgedacht werden.

Epidemiologie

Prävalenz und Inzidenz in Deutschland

Der Herzinfarkt ist eine der häufigsten Haupttodesursachen in den Industrienationen. Die Inzidenz beträgt in Österreich/Deutschland etwa 300 Infarkte jährlich pro 100.000 Einwohner.

In Deutschland erleiden jedes Jahr rund 280.000 Menschen einen Herzinfarkt. Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes starben in Deutschland im Jahr 2011 über 52.000 Menschen infolge eines akuten Herzinfarktes. Somit lag der akute Herzinfarkt 2011 an zweiter Stelle der Todesursachen in Deutschland (siehe hierzu <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>).

Der Schlaganfall ist in Deutschland nach Herzinfarkt und Krebs mit 15 % aller Todesfälle die dritthäufigste Todesursache. Unter den Schlaganfällen bilden die ischämischen Schlaganfälle (Hirnschlag/Hirnininfarkt) mit etwa 80 % die größte Gruppe. Zudem stellt der Schlaganfall die häufigste Ursache für erworbene Behinderungen im Erwachsenenalter dar. Basierend auf den derzeit verfügbaren epidemiologischen Daten, ereignen sich jährlich in Deutschland ca. 196.000 erstmalige und 66.000 wiederholte Schlaganfälle (Stand: 2008) (siehe hierzu http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/file-admin/download/news/heuschmann_zahlen_zum_schlaganfall10.2010.pdf).

Die Prävalenz liegt bei etwa 600/100.000 Einwohnern. Der Schlaganfall gilt auch als die häufigste Ursache für eine Pflegebedürftigkeit im Alter.

Entwicklung der Prävalenz von Todesfällen

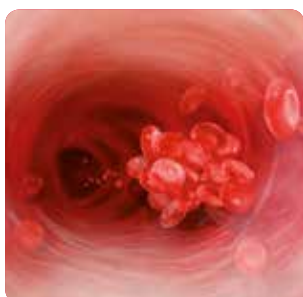
Sowohl die absolute Anzahl der Sterbefälle infolge eines Herzinfarktes als auch die relative Häufigkeit sind in Deutschland seit Jahren stetig rückläufig (siehe hierzu u. a. <http://www.medscapemedizin.de/artikel/4900718>).

Im Hinblick auf den Schlaganfall ist aufgrund des demografischen Wandels mit einer zunehmenden Prävalenz von Schlaganfallpatienten zu rechnen (siehe hierzu <http://data.aerzteblatt.org/pdf/105/26/m467.pdf>).



Therapiemöglichkeiten

In den letzten Jahrzehnten wurden wesentliche wissenschaftliche Erkenntnisse zur Rolle der Blutplättchen beim Entstehen eines akuten arteriellen Gefäßverschlusses wie z. B. eines Herzinfarktes gewonnen. Zahlreiche Studien belegen, dass die chronische Behandlung mit dem Plättchenhemmer (z. B. Aspirin) einem Herzinfarkt vorbeugen kann, da hierbei die Bildung von Blutgerinnseln verhindert wird, die sonst akut an Engstellen die Gefäße verstopfen können. Passiert dies z. B. an dem den Herzmuskel versorgenden Kranzgefäß, so erleidet der Patient eine Unterversorgung des Herzmuskels, der abzusterben droht, eine sog. instabile Angina pectoris. Verschließt dieser Thrombus das Gefäß zu lange oder bleibt es verschlossen, so wird das Muskelgewebe des Herzens irreversibel geschädigt (Herzinfarkt). Verstärkt wird die Infarktgefahr durch Engstellen der Herzkranzgefäße, sog. Stenosen, die aufgrund von Fettablagerungen etc. im Körper des Patienten entstehen können.



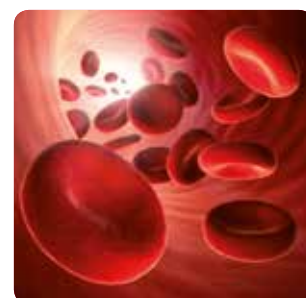
Durch die Einführung von Gefäßstützen, sogenannten Stents, zur Behandlung verengter Herzkranzgefäße („Koronarstenosen“) ist die Blutplättchenforschung jedoch vor neue Herausforderungen gestellt worden. Einerseits erfolgt durch das Aufdehnen der verengten Gefäße eine sehr rasche Verbesserung der Flusssituation im betroffenen Gefäß. Andererseits ist ein Metallkäfig vom menschlichen Körper als Fremdkörper identifizierbar, der durch die Änderungen der Mikroströmungen und die Andersartigkeit wiederum einen Auslöser für vermehrte Blutgerinnungsaktivitäten bietet. Je nach Qualität der „Gefäßdehnung“ in der Stenteinsetzprozedur kann ein Wachstumssignal an die Gefäßwände im Stentbereich ausgelöst werden, welches dafür sorgt, dass der Stent überwachsen wird (wie quasi eine Vernarbung im Inneren) und nach längerer Zeit (etwa einem Jahr) eine „In-stent-Restenose“ erfolgt ist. Um dieses „Zuwuchern“ des Stents zu verhindern werden z. B. die relativ neuen medikamentenbeschichteten Stents eingesetzt, die jedoch trotz ihrer Vorteile bei der effektiven Unterdrückung

einer Wiederverengung („Restenose“) oft gleichzeitig zu einer erheblichen Blutplättchenaktivierung führen können. Eine solche Aktivierung kann im schlimmsten Fall einen lebensbedrohlichen Gefäßverschluss im Bereich des Stents, eine sogenannte Stentthrombose, zur Folge haben. Diese Gefahr bleibt bis zum Einheilen des Stents bestehen und kann, je nach Art des Stents, bis über ein Jahr andauern.

In den letzten Jahren hat sich eine weitere Generation von Plättchenhemmern, die sogenannten Thienopyridine, in der Routinebehandlung von Stentpatienten durchgesetzt. Hierzu gehört Clopidogrel (Handelsnamen Plavix® oder Iscover®). Anders als Aspirin hemmt Clopidogrel irreversibel, d. h. unwiderruflich, den ADP-Rezeptor auf Blutplättchen und führt damit zu einer Hemmung der Plättchenaktivierung und Plättchenverklebung („Aggregation“). Die Wirkungsdauer dieser Substanz entspricht deshalb wie beim Aspirin der Thrombozytenlebensdauer von 7 bis 10 Tagen.

In der Behandlung von Patienten, die eine Stentimplantation in ein Herzkranzgefäß erhalten haben, hat sich eine kombinierte Therapie mit Aspirin und Clopidogrel als besonders effektiv erwiesen, da man durch diese Behandlung über zwei unterschiedliche Angriffspunkte die Blutplättchen hemmen kann und damit das Auftreten eines Herzinfarkts oder eines Schlaganfalls signifikant verringert (Risikoverringerng von 20 % nach 12 Monaten im Vergleich zur einfachen Behandlung mit Aspirin; Daten der CURE-Studie). Eine Therapie mit Clopidogrel ist dabei vor allem in der unmittelbaren Phase nach dem Einsetzen einer Gefäßstütze wichtig. Je nach Art der implantierten Stütze (reiner Metallstent oder medikamentenbeschichteter Stent) ist aufgrund der aktuellen Datenlage eine Behandlung für mindestens einen Monat (bei Metallstent) und bis zu über 12 Monate (bei medikamentenbeschichteten Stent) in einer täglichen Dosis von 75 mg notwendig.

Für Aspirin ist seit Längerem bekannt, dass bei etwa 10 % der Patienten nicht die erwünschte Wirkung erreicht wird. Wie in letzter Zeit zunehmend untersucht, gilt dies auch für das Clopidogrel. 5 bis 10 % der Patienten weisen ein Nichtansprechen („Resistenz“) auf die Therapie mit Clopidogrel auf. Dabei hat das Ansprechen Einfluss auf die Prognose der Patienten. So ist in der Literatur beschrieben, dass ein Nichtansprechen auf Clopidogrel vermehrt mit dem Auftreten einer Stentthrombose einhergeht, einem äußerst schwerwiegenden Ereignis mit einer Sterblichkeit von 20 bis 30 % innerhalb von 6 Monaten.



Bisher gibt es leider keine Tests, mit denen Patienten, ähnlich wie für die Bestimmung des INR-Wertes zur Beurteilung der Marcumar-Wirkung, das Ansprechen auf plättchenhemmende Medikamente wie Aspirin und Clopidogrel messen können. Zunehmend bieten Kliniken die Durchführung eines Thrombozytenfunktionstests gerade auch zur Untersuchung der Clopidogrel-Wirkung an.

Für den Fall, dass Clopidogrel nicht wirkt (bzw. nicht wirken kann) sollte über eine Alternativ-Therapie nachgedacht werden.

1. Prasugrel ist ein Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der Thienopyridine, der die Bildung von Blutgerinnseln (Thromben) behindert. Prasugrel ist seit 2009 für den Einsatz beim akuten Koronarsyndrom in den USA, in England, in Österreich, in der Schweiz und in Deutschland zugelassen. Es stellt damit eine Alternative zum Wirkstoff Clopidogrel aus derselben Wirkstoffgruppe dar, welcher derzeit noch in den meisten Fällen bei der Therapie des Herzinfarktes eingesetzt wird.

2. Mit Ticagrelor (BRILIQUE) ist seit Januar 2011 ein Thrombozytenaggregationshemmer aus einer neuen Wirkstoffklasse verfügbar. Im zentralen Zulassungsverfahren wurde Ticagrelor von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit akutem Koronarsyndrom – instabiler Angina, Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) oder ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) – zugelassen. Von den Konkurrenzpräparaten für diese Indikation, Clopidogrel und Prasugrel (EFIENT), unterscheidet sich Ticagrelor pharmakologisch in mehrfacher Hinsicht.



Informationen über den Gentest

Diagnoseprinzip des Gentests

Der Test untersucht das CYP2C19-Gen und das ABCB1-Gen und ermöglicht hierdurch die Bestimmung des Metabolisierungstyps der Patientin/des Patienten.

Bestandteile des Gentests

Der Test ist nicht zu Hause durchführbar. Zur Testauswertung muss eine Blutprobe in das humatrix Labor geschickt werden. Aus diesem Grund besteht der Test aus einem Probenversandkarton.

Durchführung des Gentests

Der Test wird in der Apotheke verkauft, ist jedoch zur Durchführung in der ärztlichen Praxis bestimmt. Der Patient/die Patientin erfährt von ihrem/seinem Apotheker (oder Arzt) von dem Test, erwirbt diesen in der Apotheke und geht damit zu ihrem/seinem Arzt, der – nach erfolgter genetischer Beratung – eine Blutprobe (1 ml gerinnungsgehemmtes Blut aus der Vene) entnimmt und an das humatrix Labor einsendet. humatrix isoliert aus der Blutprobe die DNA und analysiert diese in verschiedenen Genen (ABCB1-Gen und CYP2C19-Gen). Das ermöglicht die Bestimmung des Metabolisierungstyps des Patienten/der Patientin im Hinblick auf seine/ihre Fähigkeit, Clopidogrel verstoffwechseln zu können. Das Wissen um den Metabolisierungstyp wiederum ermöglicht dem Arzt eine individualisierte Therapieempfehlung.

Zielgruppe des Gentests

Patienten und Patientinnen, die eine Therapie mit Clopidogrel erhalten oder erhalten werden.

In welcher Situation ist der Gentest angebracht?

Im Idealfall sollte der Test vor, oder zumindest bei Beginn der Therapie mit Clopidogrel durchgeführt werden, um bei der Identifikation eines Non-Responders frühzeitig auf eine Alternativtherapie umschwenken zu können. Rein theoretisch kann der Test zu jedem Zeitpunkt der Therapie durchgeführt werden, da sich das Ergebnis der Genanalyse durch die Einnahme des Medikaments nicht verändert.

Was passiert nach dem Gentest?

Die Therapie wird eventuell angepasst.



Nutzen des DNA-Tests **STADA Diagnostik Clopidogrel**

Die Aussage über die Aktivität des Transporterproteins für Clopidogrel aus dem Darm und darüber, in welchem Maße der Körper das Prodrug von Clopidogrel in die aktive Form umwandeln kann, ermöglicht:

- Optimierung der Wirkstoffauswahl zur Infarkt- und Schlaganfallprophylaxe**
- Vermeidung einer ineffektiven Therapie mit Clopidogrel**
- Individuelle Therapieanpassung**

Der DNA-Test **STADA Diagnostik Clopidogrel** ermittelt den Metabolisierungstyp der Patienten und bestimmt die Aktivität des Transportproteins für Clopidogrel aus dem Darm. Im detaillierten Analyseergebnis für den Arzt sind konkrete Empfehlungen für die Individualisierung der Therapie enthalten.

- Abstimmung der Infarkt- und Schlaganfallprophylaxe auf den individuellen DNA-Code!**

**STADA
Diagnostik**
Clopidogrel **DNA**

PZN **07125756** **160,88 €** AVP
Art. Nr. **152742**

Laboranalyse und Kosten für Proben- und Ergebnisversand sind enthalten.
Individuelle Arztleistungen werden je nach Aufwand separat abgerechnet.

Quellen

- T. Simon et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009; 360; 363–375
- D. Trenk et al. Personalizing Antiplatelet Therapy With Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92:4; 476–485
- S. A. Scott et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90:2; 328–332
- J. L. Mega et al. Dosing Clopidogrel Based on CYP2C19 Genotype and the Effect on Platelet Reactivity in Patients With Stable Cardiovascular Disease. *JAMA* 2011; 306:20; 2221–2228
- D. R. Holmes et al. ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the FDA “Boxed Warning”. *JACC* 2010; 56:4; 321–341
- H. Neubauer et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance – The Bochum Clopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. *BMC Medicine* 2011; 9:3; 1–12
- R. P. Kelly et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics following maintenance doses of prasugrel and clopidogrel in Chinese carriers of CYP2C19 variants.
- IMS Pharmascope (Sell-out), MAT 12/2012
- IMS VIP 12/2012

Sonstige Informationen

Weblinks

- **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.**
<http://dgk.org/>
- **Deutsche Herzstiftung**
<http://www.herzstiftung.de/>
- **Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft**
<http://www.dsg-info.de/startseite.html>
- **Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe**
<http://www.schlaganfall-hilfe.de>

Organisationen und Gesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.**
Achenbachstraße 43
40237 Düsseldorf
Tel.: 0211 600692-0
- **Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)**
Reinhardtstraße 27C
10117 Berlin
Tel.: 030 531437931

Selbsthilfegruppen

- Selbsthilfeorganisation herzkranker Menschen: <http://www.sohmev.de/>
- Selbsthilfeverband Schlaganfallbetroffener: <http://www.ssb-ev.de/home.htm>

Selbsthilfegruppen finden:

<http://www.schlaganfall-hilfe.de/selbsthilfe>

<http://www.herzstiftung.de/selbsthilfegruppen.html>

Service

Patientenbroschüre STADA Diagnostik Clopidogrel



Patientenflyer Clopidogrel DNA

Artikelnr. 9703666 (1 = 20)

Empfehlungskarte STADA Diagnostik Clopidogrel



Empfehlungskarte Clopidogrel DNA

Artikelnr. 9703691 (1 = 5)