



Liebe Leserin, lieber Leser,

kein Arzt würde seinem Patienten Clopidogrel verschreiben, wenn er von vornherein wüsste, dass dieser Plättchenhemmer bei diesem Patienten aufgrund des individuellen Stoffwechsels nicht wie gewünscht wirken kann. Der Patient erhält keinen kardiovaskulären Schutz, obwohl er Clopidogrel wie verordnet einnimmt. Die Fachinformation warnt explizit vor dem Problem der Clopidogrel-Non-Responder durch unzureichende Bildung des aktiven Metaboliten und weist darauf hin, dass Gentests im Markt verfügbar sind, um das zu überprüfen. Mit dem DNA-Test Clopidogrel von STADA Diagnostik lässt sich so etwas sehr leicht feststellen. Da bei rund 30 % der Patienten die Problematik der fehlenden oder mangelhaften Umwandlung in den aktiven Clopidogrel-Metaboliten besteht, handelt es sich auch nicht um ein Nischenproblem. In diesem Newsletter informieren wir Sie daher in einem Schwerpunkt über die Test-Hintergründe, die Studienlage und die Empfehlungen internationaler Konsortien zur Clopidogrel-Therapie-Anpassung nach einer Gen-Testung.

Die hohe Relevanz des DNA-Tests

Clopidogrel zeigt der publizierte Fallbericht des niedergelassenen Allgemeinmediziners Dr. Hans-Joachim Bunke, Schöneck. Hier wird der Fall eines kardiovaskulären Hochrisikopatienten beschrieben, bei dem nach Stent-Implantation vom Kardiologen standardmäßig Clopidogrel verordnet wurde. Durch die Genotypisierung in der Hausarztpraxis konnte allerdings eine metabolisch bedingte Kontraindikation gegenüber Clopidogrel erkannt und eine Fehltherapie verhindert werden. Der Patient wurde auf Prasugrel umgestellt, was sich in diesem Fall vermutlich als lebensrettend erwies, wie Sie in der angehängten Publikation nachlesen können.

„Wichtig für den Erfolg einer Arzneimitteltherapie ist die Berücksichtigung individueller Faktoren der Patienten“, schreibt auch Prof. Julia C. Stingl vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

AUS DEM INHALT

Warum die Genotypisierung vor Clopidogrel-Gabe sinnvoll ist

Personalisierte Arzneimitteltherapie auf genetischer Grundlage

(BfArM), Bonn, in einer aktuellen Übersichtsarbeit, die wir Ihnen auf S. 5 vorstellen. Die Pharmakogenetik sei ein wichtiger Baustein in der Individualisierung von Therapien, betonte Stingl und bemängelte, dass die pharmakogenetische Diagnostik bislang noch zu wenig Anwendung in der medizinischen Praxis fände. „Eine konsequente Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren in der Arzneimitteltherapie kann helfen, diese sicherer und effektiver zu gestalten“, so Stingl.

Wir wünschen Ihnen eine inspirierende Lektüre
Ihre STADAPharm GmbH

TERMINE

Allgemeinmedizin

47. Kongress für Allgemeinmedizin

Graz, 24.11.–26.11.2016

Kardiologie und Phlebologie

pci.live Kongress

München, 01.12. – 02.12.2016

40. Wissenschaftlicher Kongress der

Deutschen Hochdruckliga e.V. (DHL)

Berlin, 01.12. – 03.12.2016

Neurologie und Psychiatrie

DGPPN Kongress 2016

Berlin, 23.11. – 26.11.2016

Warum die Genotypisierung vor Clopidogrel-Gabe sinnvoll ist

Clopidogrel ist ein oraler Plättchenhemmer zur kardiovaskulären Protektion, beispielsweise nach einem Myokardinfarkt oder einem ischämischen Insult. Da es sich um ein Prodrug handelt, wird die erwünschte Thrombozytenaggregationshemmung nur dann erzielt, wenn der aktive Metabolit in ausreichender Konzentration gebildet wird. Bei rund 30 % der Patienten funktioniert diese Aktivierung jedoch nur mangelhaft. Diese Patienten sind unzureichend geschützt, obwohl sie das Präparat konsequent einnehmen. Mit dem DNA-Test Clopidogrel von STADA Diagnostik lassen sich die Betroffenen ganz leicht identifizieren und anschließend adäquat versorgen.

Bei weiteren 5 % erfolgt dagegen eine verstärkte Aktivierung, was zu überschießender Wirkung mit erhöhtem Blutungsrisiko führt¹⁻⁵; auch diese Patientengruppe wird vom genannten Test ermittelt. Der DNA-Test erfasst ebenfalls den zweiten wirkungsrelevanten Stoffwechselschritt: die Clopidogrel-Resorption im Darmepithel mittels ABCB₁-Transporter. Bei bestimmten Genvarianten ist die Aufnahme rate vermindert, was die Bioverfügbarkeit reduziert⁶ und durch eine Dosiserhöhung ausgeglichen werden sollte. Veranlasst der Arzt vor Therapiebeginn den DNA-Test Clopidogrel, weiß er bereits vor der ersten Einnahme, ob es sich bei einem Patienten um einen Clopidogrel-Responder oder Non-Responder handelt (Infobox 1). Denn der Test bestimmt die beiden therapie relevanten Parameter: den CYP2C19-Metabolisierungstyp sowie die ABCB₁-Transporter-Aktivität. Je nach Testergebnis ist die Standarddosis von Clopidogrel, der Wechsel zu einem Alternativmedikament (z. B. Prasugrel) oder eine Clopidogrel-Dosisoptimierung angezeigt (Infobox 2).

INFOBOX 1

Rationale: Warum der DNA-Test Clopidogrel für jeden Patienten, der mit Clopidogrel behandelt werden soll oder behandelt wird, sinnvoll ist

- Es besteht ein Unwirksamkeitsrisiko (laut Fachinformation).
- Genpolymorphismen (CYP2C19 und ABCB₁) beeinflussen das Outcome von Clopidogrel-Patienten (ESC Guideline 2011).

Mit dem DNA-Test Clopidogrel lassen sich potenzielle Non-Responder identifizieren

- > Risikoträger für Nichtwirksamkeit werden gefunden.
- > Gezielte Umstellung auf eine Alternative möglich.
- > Der Test ermittelt, ob Clopidogrel beim individuellen Patienten optimal wirken kann. Er sagt nichts darüber aus, ob die kardiovaskuläre Schutzwirkung von Clopidogrel ausreicht, um ein Sekundärereignis zu verhindern.

INFOBOX 2

Therapieempfehlungen auf Grundlage des CYP2C19-Metabolisierungstyps gemäß internationaler Konsortien⁷

Metabolisierungstyp	Häufigkeit	Empfehlungen
Keine Enzymaktivität Poor Metabolizer (PM)	5 %	Wechsel zu Alternativmedikament (z. B. Prasugrel)
Verminderte Enzymaktivität Intermediate Metabolizer (IM)	25 %	
Normale Enzymaktivität Extensive Metabolizer (EM)	65 %	Behandlung mit Clopidogrel
Erhöhte Enzymaktivität Ultrarapid Metabolizer (UM)	5 %	Behandlung mit Clopidogrel; es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, sodass gegebenenfalls die Dosis gesenkt werden muss

Dass es vor allem die CYP2C19-Genvarianten sind, die die metabolische Aktivierung von Clopidogrel und damit seine Wirksamkeit bestimmen, wurde auch in Studien nachgewiesen (Infobox 3). Patienten mit inaktiven CYP2C19-Varianten haben im Vergleich zu Patienten mit normaler CYP2C19-Aktivität ein bis zu 3-fach höheres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis unter Clopidogrel.⁴

INFOBOX 3

Studienübersicht zur Relevanz der CYP2C19-Aktivität

- In mehreren Studien wiesen Patienten, bei denen die CYP2C19-Aktivität durch Polymorphismen fehlte oder stark verringert war, ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Clopidogrel-Therapie im Vergleich zu Patienten mit normaler CYP2C19-Aktivität auf.^{9–11}
- In einer weiteren Studie unter Clopidogrel-Behandlung (n = 1459) trat der Endpunkt „Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ bei Patienten mit fehlender oder eingeschränkter CYP2C19-Aktivität ca. 50 % häufiger auf als bei Patienten mit normaler CYP2C19-Aktivität.
- Das Risiko für das Auftreten von Stent-Thrombosen war in der erstgenannten Gruppe um rund 300 % erhöht im Vergleich zur letztgenannten.⁴
- Eine Assoziation zwischen der Häufigkeit von Stent-Thrombosen und einem CYP2C19-Funktionsverlust wurde ebenfalls in weiteren Untersuchungen an Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, festgestellt.^{10–12}
- War die CYP2C19-Aktivität dagegen gesteigert, führte dies nachweislich zu einer verstärkten Thrombozyten-Hemmung und einem 3-fach erhöhten Risiko für Blutungen.¹³

1. Simon T et al. N Engl J Med 2009; 360: 363–375
 2. Trenk D et al. Clin Pharmacol Ther 2012; 92:4; 476–485
 3. Scott S et al. Clin Pharmacol Ther 2011; 90:2; 328–332
 4. Mega J et al. JAMA 2011; 306:20; 2221–2228
 5. Kelly R et al. Br J Clin Pharmacol 2011; 73:1; 93–105
 6. Delaney JT et al. Clinical pharmacology and therapeutics (2012)
 7. Stuart et al. Clinical pharmacology and therapeutics (2013); www.pharmgkb.org
 8. Fachinformation Eflent; www.fachinfo.de
 9. Yeong et al. Carriage of cytochrome 2C19 polymorphism is

associated with risk of high post-treatment platelet reactivity on high maintenance-dose clopidogrel of 150 mg/day: results of the ACCEL-DOUBLE (Accelerated Platelet Inhibition by a Double Dose of Clopidogrel According to Gene Polymorphism) study. JACC Cardiovasc Interv. 2010 Jul; 3(7): 731–741
 10. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet 2009; 373: 309–317.
 11. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Paniccchia R et al.

Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. Am J Cardiol 2009; 103: 806–811.
 12. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dorrier K et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2009; 30: 916–922.
 13. Harmsze et al. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. Pharmacogenet Genomics. 2012 Mar; 22(3): 169–175

Argumente für den DNA-Test Clopidogrel

Der Test ist prinzipiell bei jedem Patienten sinnvoll, bei dem eine Clopidogrel-Behandlung geplant ist. Da es sich zurzeit um eine IGe-Leistung handelt, wird er jedoch eher in speziell begründbaren Fällen trotz der Warnungen in der Fachinformation eingesetzt:

- Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (z. B. eine bereits aufgetretene Stent-Thrombose oder Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder chronische Nierenerkrankungen).
- Wenn sich unter Clopidogrel-Therapie eine erhöhte Ex-vivo Plättchenreaktivität gezeigt hat.

- Im Fall von unerwünschten Nebenwirkungen, die im Rahmen der Clopidogrel-Behandlung auftreten.
- Das Alternativmedikament Prasugrel ist nicht nur mit einem allgemeinen erhöhten Blutungsrisiko assoziiert⁸, sondern auch teurer als Clopidogrel. Deshalb sollte vor seinem Einsatz auf jeden Fall geprüft werden, ob Clopidogrel nicht die kostengünstigere Alternative ist.

Fazit aus der Praxis:

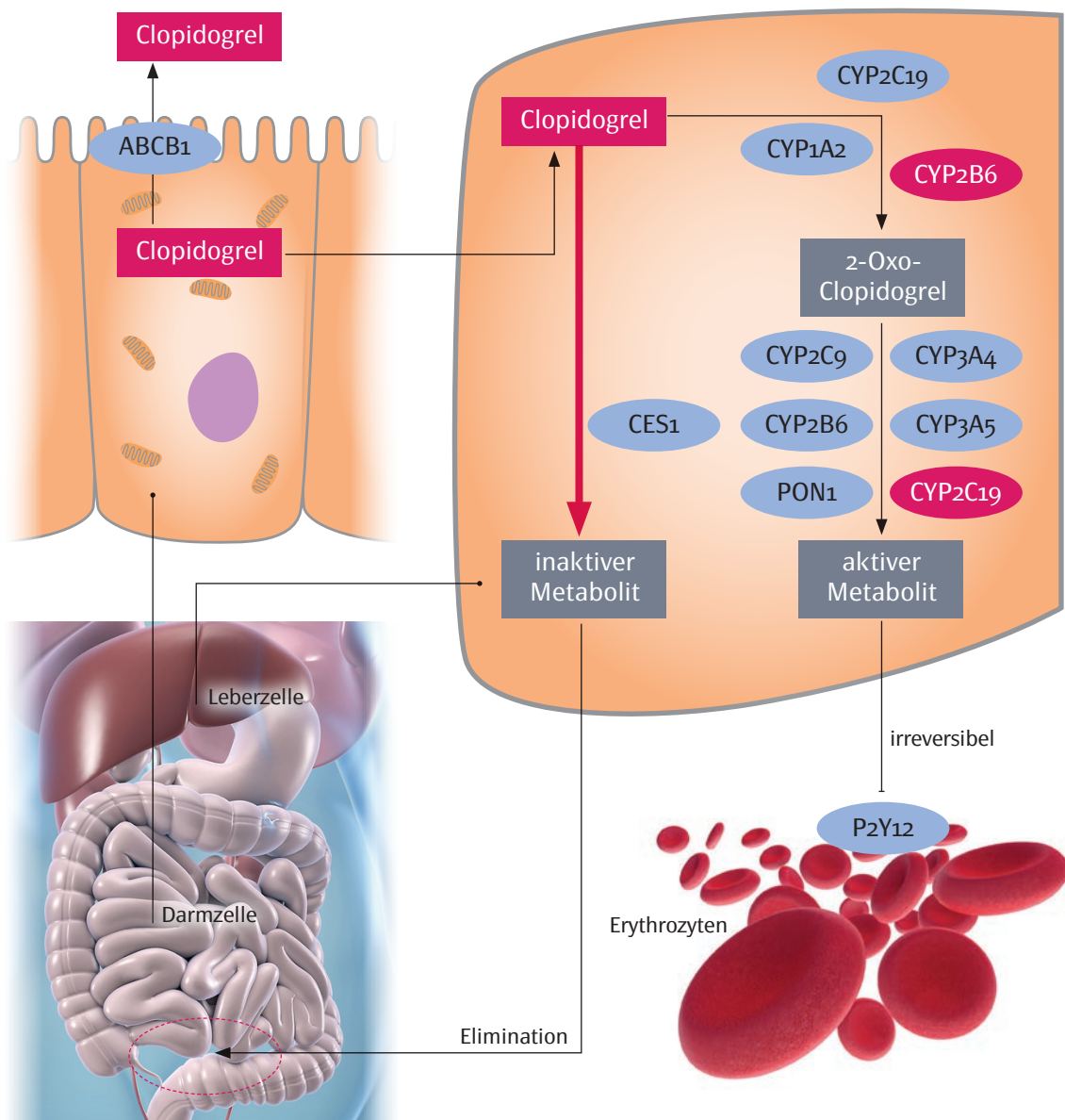
Im Sinne der Therapiesicherheit sollten Patienten über die Metabolisierungsproblematik und die Möglichkeit einer Genotypisierung informiert werden. Gerade bei Risikopatienten trägt eine Ge-

notypisierung vor Clopidogrel-Gabe entscheidend zur Vermeidung schwererer Komplikation bei (siehe Fallbeispiel Dr. Bunke).

FACHINFORMATION – WARNHINWEIS

Bei Patienten, die langsame CYP2C19-Metabolisierer sind, wird bei empfohlener Clopidogrel-Dosierung weniger aktiver Metabolit von Clopidogrel gebildet, was einen verminderten Effekt auf die Thrombozytenfunktion zur Folge hat. Es sind Tests verfügbar, mit denen der CYP2C19-Genotyp des Patienten bestimmt werden kann.

ABBILDUNG 1: Clopidogrel: Resorption, Aktivierung und Wirkung



Nach der intestinalen Aufnahme über den ABCB1-Transporter wird Clopidogrel über verschiedene hepatische Cytochrom-P450-Enzyme in den aktiven Metaboliten umgewandelt. Die maßgebliche Rolle spielt dabei CYP2C19: Je nach Genotyp zeigt dieses Enzym eine normale, verminderte, verstärkte oder keine verstärkte Aktivität.

Der aktive Clopidogrel-Metabolit hemmt die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung durch irreversible Blockierung eines ADP-Rezeptor-Subtyps (P2Y12). Aufgrund der irreversiblen Hemmung sind die Blut-

plättchen während ihrer gesamten „Lebensdauer“ von 7 bis 10 Tagen blockiert. Die Wiederherstellung der normalen Thrombozytenfunktion entspricht der Geschwindigkeit der Thrombozytenneubildung.



Personalisierte Arzneimitteltherapie auf genetischer Grundlage

Ungefähr 5 bis 10 % der notfallmäßigen Krankenhauseinweisungen seien auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) zurückzuführen, teils mit letalem Verlauf, berichten Prof. Julia C. Stingl, BfArM, und Mitarbeiter in einem aktuellen Artikel im „Internist“. Da UAWs häufig dosisabhängig seien und sich aufgrund genetischer Varianten im Arzneimittelstoffwechsel bei gleicher Dosis Abweichungen der Wirkstoffspiegel um das 2- bis 10-Fache ergäben, sei die pharmakogenetische Testung eine wichtige Maßnahme zur Erhöhung der Therapiesicherheit, die aber bisher noch zu wenig angewendet würde, so der Tenor des Artikels.

Die Publikation gibt einen Überblick über Strukturen und Auswirkungen von genetischen Varianten auf Arzneimittelwirkungen, wobei einige häufig verordnete Medikamente exemplarisch vorgestellt werden. Wie in Abb. 2 dargestellt, sollte der Arzt zur Beurteilung von Wirkungen bzw. Nebenwirkungen eines Medikaments nicht nur die individuellen körperlichen Merkmale und Wünsche des Patienten berücksichtigen, sondern eben auch dessen mögliche genetische Variationen, die sich auf Transport, Metabolismus und Zielstruktur des Arzneimittels auswirken können. Eine wichtige Rolle spielten dabei die Cytochrom-P450-Enzyme 2D6, 2C9 und 2C19, deren Aktivität von komplett fehlend bis sehr hoch variieren könne, so die Autoren. Der Grund hierfür sind genetische Polymorphismen, die zu unterschiedlichen Metabolisierungstypen und demzufolge auch unterschiedlichem Ansprechen auf eine Therapie führen (Abb. 3). Je nach vorliegendem Typ sind zum Teil extreme Dosisanpassungen erforderlich, wie Abb. 4 am Beispiel Antidepressiva veranschaulicht. Medikamente und Arzneimittel-

ABBILDUNG 2: Patientenabhängige Faktoren mit Einfluss auf die individuellen Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneimitteln, modifiziert nach Stingl et al.

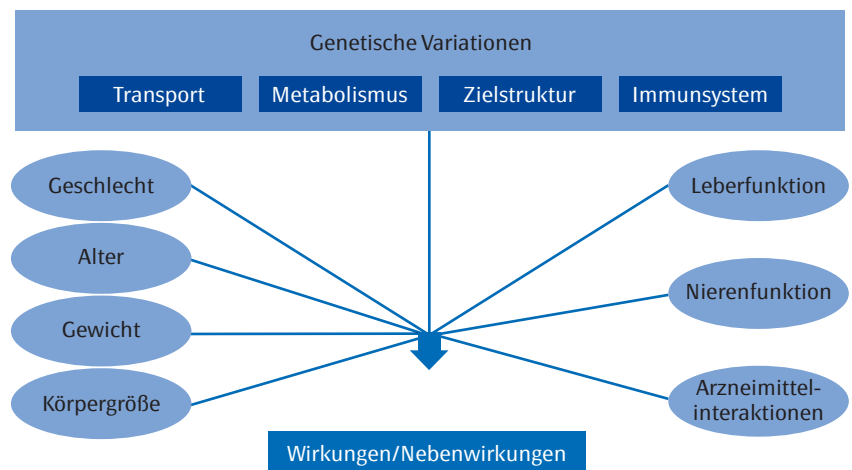
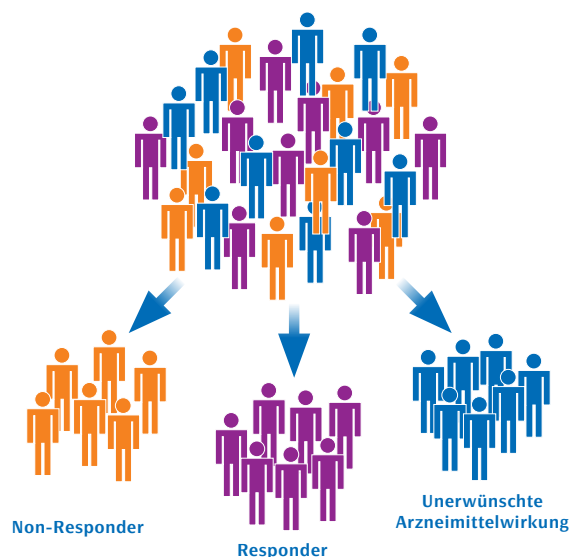


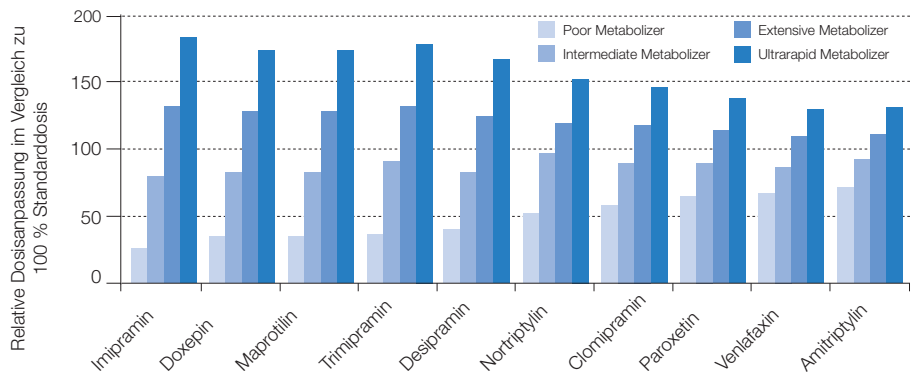
ABBILDUNG 3: Drei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Aufnahme aus dem Darm und der Aktivierung in der Leber:



klassen, die in bekannter und relevanter Weise von den CYP-Enzymen verstoffwechselt und im Artikel beschrieben werden, sind neben Antidepressiva Phenprocoumon, Clopidogrel, Metoprolol, Statine, einige Sulfonylharnstoffe, Protonenpumpeninhibitoren, Opioide und nichtsteroidale Antirheumatika.

Quelle: Stingl JC et al. Internist 2016; 57: 289-297

ABBILDUNG 4: Dosisanpassung nach Metabolisierungstypen (am Beispiel ausgewählter SSRI)²

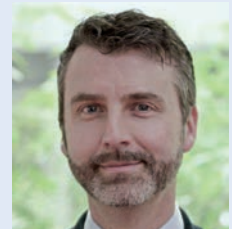


FACTS:

Die pharmakogenetische Diagnostik ermöglicht gerade bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite einen wichtigen Schritt zur Erhöhung der Therapiesicherheit.

TIPPS:

Nutzen Sie den besonderen Inklusiv-Service bei DNA-Tests von STADA Diagnostik. Für jede Einsendung bietet die humatrix AG eine detaillierte Nachbesprechung z. B. durch Ralf Weiner an, um das Analyseergebnis und Therapieimplikationen zu diskutieren. Herrn Weiner können Sie unter folgender Tel.-Nr. kontaktieren: 0170-4605684.



GLOSSAR:

Beim **ABC B1-Transporter** handelt es sich um ein auf Epithelzellen exprimiertes P-Glykoprotein. Als Efflux-Pumpe mit breiter Substratspezifität beeinflusst es viele Arzneistoffe, u. a. die intestinale Resorption von Clopidogrel. Der Transporter ist auch Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke. Varianten können eine sogenannte Multi-Drug-Resistance oder auch – wie andere Transporter – eine extrahepatische Überdosierung von Statinen auslösen.

CYP2C19 ist ein Leberenzym der Cytochrom-P450-Gruppe, das am Ab- und Umbau von Therapeutika und auch an der Aktivierung von Prodrugs beteiligt ist. Es existieren zahlreiche, funktionell relevante Polymorphismen mit Einfluss auf die Aktivierung von Prodrugs wie Clopidogrel und die Abbauqualität einer Vielzahl von Substanzen, etwa Antidepressiva.

STADA SERVICE

Um Ihre Patienten zu informieren, stellen wir Ihnen gern aktuelle Flyer zur Verfügung. Diese beantworten die wichtigsten Fragen rund um die DNA-Tests (Antidepressiva, Clopidogrel, Statine bzw. Tamoxifen) in laienverständlicher Form und fassen auf wenigen Seiten alles Wissenswerte für den Patienten zusammen. Die Patienten-Flyer können Sie kostenfrei unter www.STADA-Diagnostik.de bestellen.



Live-Webinare zu unseren Gentests finden regelmäßig statt. Melden Sie sich dazu bitte unter www.STADA-Diagnostik.de/Webinare an.

Die nächsten Termine und Themen sind:

- Mittwoch, 30.11.: STADA Diagnostik Antidepressiva