Clopidogrelresistenz

T. Stief

Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie,
Krankenhaus der Philipps-Universität, Marburg, Deutschland

Englischer Begriff clopidogrel resistance

Definition Die individuelle Variabilität der Hemmung des Rezeptors P2Y₁₂ durch den Antagonisten Clopidogrel kann mit verschiedenen Methoden in vitro getestet werden. Die In-vitro-Tests korrelieren mit dem klinischen Ansprechen von Clopidogrel.

Beschreibung Clopidogrel ist ein klinisch bedeutendes orales Thienopyridin, das den ADP-Rezeptor P2Y₁₂ inaktiviert. Das chemisch verwandte Ticlopidin wird wegen des höheren Nebenwirkungsrisikos, wie Neutropenie oder thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), nicht mehr eingesetzt. Clopidogrel ist ein Prodrug, das in der Leber durch ► [Cytochrom P450](#) in aktive Metaboliten umgewandelt wird, die den P2Y₁₂-Rezeptor inaktivieren. Die aktiven Metabolite binden kovalent an Cysteine des Rezeptors, wodurch ADP nicht mehr an den Rezeptor bindet. Zusätzlich scheint Clopidogrel auch die Oligomerstruktur des Rezeptors zu verändern und zur Verteilung des Rezeptors außerhalb von „lipid rafts“ zu führen. „Lipid rafts“ sind Mikrodomänen der Zellmembran, in denen Proteine in Lipiden verankert werden.

Bis zu 30 % der mit Clopidogrel behandelten Patienten zeigen ähnliche Werte wie unbehandelte Patienten. Diese Patienten tragen ein höheres Risiko für rezidivierende ischämische Ereignisse. 5–10 % der Patienten erleiden unter Clopidogrel eine Thrombose nach dem Einlegen eines Koronarstents, sind folglich klinisch Clopidogrel-resistent.

Als Ursachen werden diskutiert die variable Metabolisierung in der Leber, reduzierte enterale Absorption, Interaktion mit anderen Medikamenten (Benzodiazepine, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren), genetische Polymorphismen für Rezeptor und Cytochrom P450, Unterdosierung von übergewichtigen Patienten (BMI-adaptiert) oder erhöhte Sensibilität der Plättchen (► [Thrombozytenaggregation und -aktivierung](#)) für ADP und Kollagen (evtl. über Generierung von Faktor 12a, Kallikrein, Thrombin).

Die Clopidogreltherapie kann durch Messung der ADP-induzierten Plättchenaggregation per Turbidometrie (Born-Test) oder Impedanz überwacht werden. Ein neueres Thienopyridin ist Prasugrel, das die ADP-induzierte Plättchenaggregation schneller, verlässlicher (geringere individuelle Variation) und stärker hemmt als Clopidogrel. Seine Aktivierung ist weniger abhängig von spezifischen Cytochrom-P450-Enzymen. Bei manchen Patienten ist die Anwendung von Prasugrel allerdings mit einer höheren Blutungsneigung verbunden.

Literatur

Michelson AD (2008) P2Y₁₂ Antagonism, Promises and Challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:33–38