Thromboembolieprophylaxe mit Clopidogrel

Spielt der Genotyp klinisch doch keine Rolle?

Holmes MV, Perel P, Shah T et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011; 306: 2704–14

Fragestellung: Ist der CYP2C19-Genotyp mit einer reduzierten Wirksamkeit von Clopidogrel in der Prävention vaskulärer Ereignisse assoziiert?

Hintergrund: Der Plättchenhemmer Clopidogrel wird von mindestens 40 Millionen Menschen weltweit zur Prävention von atherothrombotischen Ereignissen nach Herzinfarkt oder Schlaganfall oder bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) eingenommen. Clopidogrel wird über das Enzym CYP2C19 metabolisiert. Es gibt einen Genotyp, der mit einer reduzierten biologischen Wirksamkeit von Clopidogrel einhergeht. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat daher 2009 eine Empfehlung herausgegeben, den CYP2C19-Genotyp bei der Verschreibung von Clopidogrel zu berücksichtigen und im Zweifelsfall einen Test auf einen

solchen Genotyp durchzuführen. Zu diesem Zeitpunkt war allerdings nicht bekannt, ob bei dem Vorliegen dieses Genotyps die Wirksamkeit von Clopidogrel auch tatsächlich klinisch relevant reduziert ist.

Patienten und Methodik: Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Metaanalyse aller Studien, bei denen Clopidogrel bei Patienten eingesetzt wurde, bei denen der Genotyp CYP2C19 bekannt war und bei denen vaskuläre Endpunkte erfasst wurden.

Ergebnisse: Für die Metaanalyse wurden insgesamt 32 Studien mit zusammen 42.016 Patienten ausgewertet, in denen 3.545 vaskuläre Ereignisse, 579 Stentthrombosen bei Koronarstents und 1.413 Blutungsereignisse beobachtet wurden. Patienten mit einem oder mehr CYP2C19-Allelen – und damit einer niedrigen Enzymaktivität – hatten niedrige Blutspiegel von Clopidogrel-Metaboliten (**Abbildung 1**), führten zu einer geringeren Plättchenhemmung, gingen mit einem um 16% reduzierten Risiko von Blutungskomplikationen einher und mit einer Risikoerhöhung für vaskuläre Ereignisse von fünf bis acht pro 1.000 behandelten Patienten. Dies entspricht einer Risikoerhöhung von 18%, die statistisch nicht signifikant war.

Wurden nur Studien mit mehr als 200 klinischen Ereignissen ausgewertet, betrug die relative Risikoreduktion 0,097. Über alle Endpunkte hinweg war der CYP2C19-Genotyp weder mit der Wirksamkeit von Clopidogrel noch mit Blutungskomplikationen assoziiert.

Schlussfolgerungen: Der CYP2C19-Genotyp führt zu Veränderungen des Metabolismus von Clopidogrel, hat aber keinen Einfluss auf klinische Endpunkte, sei es die Verhinderung vaskulärer Ereignisse oder die Rate von Blutungskomplikationen.

Abbildung 1 Beziehung zwischen CYP2C19-Genotyp, aktivem Metaboliten und Plättchenreagibilität.

Kommentar: Die Ergebnisse dieser Metaanalysen sind wissenschaftstheoretisch sehr wichtig. Als die ersten Studien zu einem veränderten Metabolismus von Clopidogrel bei Personen mit dem CYP2C19-Genotyp erschienen, führte dies zu einer großen Aufregung und sogar zu der Forderung, Clopidogrel bei Patienten mit den entsprechenden Allelen entweder gar nicht einzusetzen oder in höherer Dosis, obwohl es für beide Ansätze keinerlei wissenschaftlichen Beweis gab. Diese

große Metaanalyse zeigt allerdings nun ganz eindeutig, dass der Genotyp weder Einfluss auf die Risikoreduktion kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse hatte, noch auf die Blutungsrate. Das bedeutet, dass die sogenannte individualisierte genetisch determinierte Medizin für den Einsatz von Clopidogrel keine Rolle spielt.

Hans-Christoph Diener, Essen