

Gentest meist überflüssig

Clpidogrelresistenzgene therapeutisch wenig relevant

Während die US-amerikanische FDA Gentests auf Clpidogrelresistenz seit März dieses Jahres empfiehlt, sind europäische Gesundheitsbehörden in dieser Frage eher zurückhaltend. Offenbar zu Recht, denn neue, am ESC in Stockholm erstmals präsentierte Studien sprechen eher gegen die therapeutische Relevanz solcher Tests.

Schon in vielen Bereichen der Medizin wurde die Hoffnung enttäuscht, dass Gentests ein Rezept für die massgeschneiderte, individuelle Therapie für jeden einzelnen Patienten liefern könnten. Nun ist es auch in der Kardiologie so weit. Der Plättchenhemmer Clopidogrel wird von Personen mit bestimmten Genvarianten schlechter metabolisiert und ist damit potenziell weniger wirksam. Ob jemand nun aber diese Gene hat oder nicht, scheint wenig bis gar keinen Einfluss auf seine Prognose nach einem akuten Koronarsyndrom oder bei Vorhofflimmern zu haben. Man habe keinen Effekt der entsprechenden Genvarianten bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in den Studien CURE und ACTIVE feststellen können, sagte Professor Guillaume Paré, McMaster University Montreal. Entsprechende Gentests bei diesen Patienten seien demnach überflüssig.

Dies widerspricht auf den ersten Blick Studien, in denen man eine Abhängigkeit der Clopidogrelwirksamkeit je nach genetischem Profil gefunden hatte. Betrachtet man die Sache jedoch im Detail, werden die Stärken und Schwächen der jeweiligen Argumentation deutlich.

Mit Plazebokontrolle zeigte sich kein genetischer Effekt

Der Einfluss der Gene auf das Resultat einer Clopidogreltherapie wurde bis anhin in Studien untersucht, bei denen alle Patienten Clopidogrel erhielten, also ohne Plazebokontrolle. Doch nur die Analyse des Genstatus in einer plazebokontrollierten Studie kann hieb- und stichfest nachweisen, wie stark der Ein-

fluss der Gene auf die Medikamentenwirkung tatsächlich ist. Sprich: Wenn ein genetischer Effekt da ist, sollte das therapeutische Resultat in der Plazebogruppe unabhängig und in der Medikamentengruppe abhängig vom Genstatus sein.

Genau diese Untersuchung lieferten nun Paré und sein Team. Sie bestimmten nachträglich den CYP2C19-Genstatus von 6215 Patienten, die an den plazebokontrollierten Studien CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events, 2001) oder ACTIVE-A (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for the Prevention of Vascular Events, 2009) teilgenommen hatten. Beide Studien belegten Vorteile der Clopidogreltherapie gegenüber Plazebo. Wie sich nun zeigte, war dies jedoch unabhängig davon, ob die Patienten «schwache» oder «starke» Gene bezüglich Clopidogrel hatten.

Stentpatienten als Sonderfall

Jedoch geben Verfechter der Gentests zu bedenken, dass die Sache bei Stentpatienten anders aussehen könnte. Diese waren in der CURE-Studie unterrepräsentiert, stellen aber den Löwenanteil der Patienten, bei denen man genetische Faktoren der Clopidogrelwirkung bis anhin untersuchte. Da Stentpatienten ein besonders hohes Thromboserisiko tragen, sollte man sich beim genetischen Testen auf diese Gruppe konzentrieren, sagte Professor Jean-Philippe Collet, Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris. Gleichzeitig gab er zu, dass ein einzelnes Gen nicht alles erklären könne und der positiv-prädiktive Wert des CYP2C19-Status nur 20 Prozent betrage. Nur bei jedem fünften Genträger dürfte demnach überhaupt mit einem klinisch sichtbaren Effekt zu rechnen sein.

Geneffekt nur in den ersten 30 Tagen?

Dass die genetische Ausstattung für die Wirksamkeit des Clopidogrels möglicherweise nur in den ersten 30 Tagen nach einem akuten Koronarsyndrom relevant sein könnte,



Steen Kristensen



Meinrad Gawaz



Gilles Montalescot

CYP-Genpolymorphismus und Clopidogrel

Um seine thrombozytenhemmende Wirkung entfalten zu können, muss Clopidogrel vom Organismus mithilfe von Enzymen umgebaut werden. Besonders wichtig ist dabei das Zytochrom-P-Enzymsystem in der Leber (CYP). Man kennt mehrere Genvarianten von CYP2C19, die eine entscheidende Rolle bei diesem Umbau spielen und neben anderen Faktoren für die individuellen Plasmaspiegel der letztendlichen Wirksubstanz im Organismus verantwortlich sind. Man nimmt an, dass etwa 12 Prozent der Variabilität der Clopidogrelwirkung auf genetischen Faktoren beruht.

Bei den meisten Menschen findet sich CYP2C19*1, das sogenannte Wildtypallel. Andere weisen Varianten mit verminderter Aktivität (loss of function, LOF) auf, nämlich die Allele CYP2C19*2 und CYP2C19*3. Man kennt auch Allele mit erhöhter Metabolisierungsaktivität für Clopidogrel (gain of function, GOF), so das CYP2C19*17. Je nach individueller Allelkonstellation wird Clopidogrel mehr oder weniger gut in seinen aktiven Metaboliten transformiert. Hierzulande haben schätzungsweise 72 Prozent der Bevölkerung zwei Wildtypallele, 25 Prozent eine Kombination aus einem Wildtyp- und einem LOF-Allel und zirka 3 Prozent zwei LOF-Allele.

Prasugrel muss ebenfalls verstoffwechselt werden, um seine plättchenhemmende Wirkung zu entfalten, doch scheinen hierbei genetische Faktoren keine Rolle zu spielen. Neue plättchenhemmende Wirkstoffe wie Ticagrelor wirken in ihrer ursprünglichen Form, ohne vorherige Modifikation durch den Organismus.

ist eines der Resultate der PLATO-Studie, die von Professor Lars Wallentin, Uppsala Clinical Research Center Uppsala, am ESC präsentiert wurde. In der PLATO-Studie mit insgesamt 18 624 Patienten wurde Clopidogrel mit Ticagrelor (noch im Zulassungsverfahren) verglichen. Die Behandlungsdauer betrug 6 bis 12 Monate. Primärer Endpunkt auf der Wirkungsseite war die Rate kardiovaskulärer Todesfälle, Myokardinfarkte oder Schlaganfälle, auf der Seite der Sicherheit war es die Anzahl schwerwiegender Blutungen. Ticagrelor erwies sich nach einem Jahr als etwas besser wirksam (9,8 vs. 11,7% kardiovaskuläre Ereignisse) bei annähernd gleichem Blutungsrisiko (11,6 vs. 11,2%).

Nun wurden die Resultate in Zusammenhang mit «schwächenden» Clopidogrelgenen (LOF, siehe Infokasten) vorgestellt. Es zeigte sich, dass Ticagrelor unabhängig vom CYP2C19-Status wirkte (8,6 vs. 8,8% Ereignisse pro Jahr bei LOF-Genträgern im Vergleich zu Nichtgenträgern). Aber auch bei Clopidogrel sah man nach einem Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied gemäss Genstatus (11,2 vs. 10% Ereignisse pro Jahr). Nur in den ersten 30 Tage nach Therapiebeginn zeigte sich in der Clopidogrelgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied gemäss Genprofil, danach verliefen die Kurven parallel. Eine schlüssige Erklärung für dieses Phänomen gibt es noch nicht.

Was die Experten empfehlen

Angesichts dieser neuen Studien herrschte am ESC eine gewisse Ratlosigkeit unter den Experten. Es bleibe weiterhin unbekannt, inwieweit ein spezifischer genetischer Polymorphismus das therapeutische Resultat bei einem individuellen Patienten beeinflussen könne, sagte Prof. Kurt Huber, Universität Wien: «Das sind Gruppenanalysen, aber wir wissen nichts Genaues über das Individuum.»

Während sich einige am ESC daraufhin auf das Allzweck-Statement «wir brauchen mehr Studien» zurückzogen, setzten andere, wie Collets Kollege Professor Gilles Montalescot, ebenfalls vom Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris, weiterhin voll auf Gentests: «Warum warten, wenn wir den Effekt dieses Gens doch kennen? Das wäre eine Medizin der zwei Geschwindigkeiten, besonders bei Patienten mit einem hohen Risiko für Stentthrombosen.»

Am häufigsten war zu hören, dass routinemässige Gentests bei Clopidogrelpatienten zurzeit nicht sinnvoll seien. Dies deckt sich mit der Ansicht der US-amerikanischen Fachgesellschaften American College of Cardiology und American Heart Association, die sich – anders als ihre Gesundheitsbehörde – bereits im Juli in Bezug auf Gentests zur Steuerung der plättchenhemmenden Antikoagulation sehr zurückhaltend geäussert hatten. Sie empfahlen, sich weiterhin an ihren Richtlinien zu orientieren und dem klinischen Urteil das grösste Gewicht zuzumessen. Dass die Richtlinien für die plättchenhemmende Therapie angesichts neuer Medikamente in absehbarer Zeit wohl geändert werden müssten, steht jedoch ausser Frage: «Wir sind jetzt an einem Punkt, wo wir alle Daten und die Guidelines zusammen anschauen müssen. Natürlich ist auch das Verwenden der stärkeren Medikamente eine attraktive Möglichkeit», sagte der dänische Kardiologe Dr. Steen Kristensen, Aarhus University Hospital Skejby.

Besser die Plättchenfunktion messen?

Stellt sich nun noch die Frage, ob man sich besser auf das Testen der Plättchenfunktion verlegen sollte? «Zurzeit gibt es nicht genügend klinische Daten, die das routinemässige Testen der Plättchenfunktion in der klinischen Praxis rechtfertigen würden», sagte Professor Meinrad Gawaz vom Universitätsklinikum Tübingen. Diese Testverfahren seien zwar wichtig in der Forschung, aber noch nicht für den klinischen Alltag geeignet. Man könne sie höchstens «off-label» in Einzelfällen anwenden.

Mit einem gelassenen Lächeln kommentierte Steen Kristensen die Situation im Gespräch mit ARS MEDICI: «Es sieht so aus, als ob genetische Tests uns nicht wirklich verraten, wie wir behandeln sollten. Ob Plättchenfunktionstests möglicherweise nützlich sind, ist für mich noch immer eine offene Frage. Ich denke, dass manche Experten das nun für Hochrisikopatienten empfehlen werden, und manche Experten werden sagen, dass das noch Gegenstand der Forschung sei. So ist das eben.»

Renate Bonifer