

Verandering van werkzaamheid van clopidogrel na omschakeling van omeprazol naar pantoprazol

Y. Chahid ^{a*}, J.A. Kragten ^b, M.P.G. Leers ^c, L.K. van Rossum ^a, A.W.H. Krings ^a en M.K. Reinders ^a

^a Afdeling Klinische Farmacie & Toxicologie, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen.

^b Afdeling Cardiologie, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen.

^c Afdeling Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen.

* Correspondentie: y.chahid@live.nl.

KERNPUNTEN

- Het gebruik van pantoprazol heeft de voorkeur boven omeprazol bij clopidogrelgebruikers.
- Clopidogrelgebruikers bereiken met pantoprazol een betere werkzaamheid van clopidogrel, op basis van *platelet reactivity index*, dan met omeprazol.
- Bij dragers van het CYP2C19*2-allel die omeprazol of pantoprazol gebruiken, is de werkzaamheid van clopidogrel verminderd in vergelijking met *wildtype* patiënten.

Inleiding

De combinatie van clopidogrel met een protonpompremmer (PPI) geeft, in vergelijking met patiënten die geen PPI gebruiken, een verhoogd risico op zowel ernstige cardiovasculaire complicaties [oddsratio (OR) 1,4] als mortaliteit (OR 1,2) [1]. Uit dezelfde systematische meta-analyse blijkt dat dragers van het CYP2C19*2-allel in vergelijking met *wildtype* patiënten een verhoogd risico hebben op stenttrombose (OR 3,5), ernstige cardiovasculaire complicaties (OR 1,3) en mortaliteit (OR 1,8) [1]. Andere meta-analyses, die deels op dezelfde onderzoeken zijn gebaseerd, bevestigen deze verhoogde risico's van CYP2C19*2 en PPI's, maar vinden voor de PPI's geen ongunstige invloed op de totale mortaliteit [2-5]. Clopidogrel is een prodrug die door de lever wordt omgezet in de actieve thiol-metaboliet. Deze omzetting verloopt over paraoxonase 1 en meerdere cytochroom-P450-enzymen (CYP), vooral CYP3A4/5, CYP2B6 en mogelijk ook CYP2C19 [6, 7]. De actieve metaboliet remt de trombocytenaggregatie door irreversibel te binden aan de P2Y12-receptor, wat de door adenosinedifosfaat (ADP) geïnduceerde trombocytenaggregatie antagoneert [6]. Clopidogrel is als monotherapie of in combinatie met acetylsalicylzuur geregistreerd voor de profylaxe van atherotrombotische complicaties [6]. Bij de combinatie met acetylsalicylzuur wordt vaak conform de vigerende richtlijnen een PPI voorgeschreven om NSAID-geïnduceerde maagschade te voorkomen [8]. In Nederland krijgt 60% van de clopidogrelgebruikers een PPI [9]. De meeste PPI's zijn substraten en remmers van CYP2C19, hetgeen klinisch

ABSTRACT

Change of clopidogrel response after switching from omeprazole to pantoprazole

OBJECTIVE

To investigate the effect of switching from omeprazole to pantoprazole on the clopidogrel response as measured by vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation expressed as platelet reactivity index (PRI).

DESIGN

Prospective, pre-post cohort study.

METHODS

Clopidogrel users (N = 25) switched from omeprazole to pantoprazole 40 mg daily. Collected data were age, clopidogrel indication, PRI results, comorbidities, comedication and CYP2C19 genotype (*2, *3 mutations). Primary endpoint was PRI of clopidogrel which was measured on the day before switching and after at least three weeks of use of pantoprazole.

RESULTS

Clopidogrel users receiving pantoprazole had a significantly better mean PRI than during the pantoprazole period (Δ PRI 4.6%; 95% confidence interval (CI) 95 1.0-8.2%; $P = 0.015$). The mean PRI was also significantly higher in CYP2C19*2 allele carriers compared to the *wildtype* CYP2C19 group during omeprazole (Δ PRI 16.7%; CI 95 3.7-29.7%; $P = 0.014$) and pantoprazole therapy (Δ PRI 17.4%; CI 95 2.4-32.5%; $P = 0.025$).

CONCLUSION

In this study switching from omeprazole to pantoprazole resulted in better clopidogrel response. Patients with variant CYP2C19 alleles had a significantly higher PRI of clopidogrel when using omeprazole or pantoprazole compared to *wildtype* patients. If a proton pump inhibitor is indicated, then pantoprazole should be preferred over omeprazole in clopidogrel users.

Chahid Y, Kragten JA, Leers MPG, van Rossum LK, Krings AWH, Reinders MK. Verandering van werkzaamheid van clopidogrel na omschakeling van omeprazol naar pantoprazol. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1131.

relevante interacties met clopidogrel kan veroorzaken. Van de PPI's is omeprazol een van de sterkere CYP2C19-remmers [10]. Onderzoeken naar het effect van PPI's op de werkzaamheid van clopidogrel zijn uitgevoerd met verschillende klinisch-chemische tests, waardoor de resultaten niet eenvoudig vergeleken kunnen worden [11]. De specifiekste methode om de werkzaamheid van clopidogrel te bepalen, is de *vasodilator-stimulated phosphoprotein assay* (VASP), waarvan de resultaten worden uitgedrukt in een

TABEL 1

Gevonden gemiddelde PRI-waarden uit literatuur bij de combinatie van clopidogrel met omeprazol of pantoprazol

Combinatie	PRI-waarden	Referentie
clopidogrel + omeprazol vs alleen clopidogrel	61% vs 50%, N = 105, P = 0,007	[19]
	51% vs 40%, N = 124, P = 0,0001	[20]
	63% vs 42%, N = 72, P < 0,0001	[21]
	67% vs 40%, N = 72, P < 0,0001	[21]
	45% vs 26%, N = 72, P < 0,0001	[21]
clopidogrel + pantoprazol vs alleen clopidogrel	36% vs 40%, N = 66, NS	[21]
	49% vs 50%, N = 226, NS	[22]
clopidogrel + omeprazol vs clopidogrel + pantoprazol	48% vs 36%, N = 104, P = 0,007	[23]

NS: niet significant; PRI: *platelet reactivity index*

percentage van de bloedplaatjesreactiviteitsindex (*platelet reactivity index*, PRI) [12]. Uit verschillende onderzoeken is bekend dat hogere PRI-waarden geassocieerd zijn met een verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties [13-18]. Bij clopidogrelgebruikers met een stent is de afkapwaarde van PRI > 48% de beste voorspeller voor het optreden van stenttrombose (gevoeligheid 80%, specificiteit 73%) [18]. In de literatuur wordt bij patiënten met de combinatie van clopidogrel en omeprazol een significant hogere PRI-waarde gevonden dan bij alleen clopidogrel (tabel 1) [19-21]. Daarentegen blijkt de combinatie met pantoprazol, een zwakkere CYP2C19-remmer, geen significante invloed op de PRI te hebben in vergelijking met alleen clopidogrel (tabel 1) [21, 22]. Gebruikers van clopidogrel met omeprazol hebben een significant hogere PRI dan gebruikers van clopidogrel met pantoprazol (tabel 1) [23]. Tot op heden zijn er geen onderzoeken uitgevoerd naar de invloed die omschakeling van omeprazol naar pantoprazol heeft op de PRI-waarde van clopidogrelgebruikers. Om dit effect te bestuderen werd in het Atrium Medisch Centrum Parkstad een open, prospectief, pre/post-cohortonderzoek opgezet, waarin bij 28 patiënten met de combinatie van omeprazol met clopidogrel, omeprazol werd vervangen door pantoprazol.

Methoden

Het onderzoeksprotocol (EudraCT nummer 2009-016983-36) is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie Atrium-Orbis-Zuyd. Van alle deelnemers aan het onderzoek werd schriftelijk *informed consent* verkregen.

Voor dit prospectieve pre/post-cohortonderzoek zijn in totaal 28 clopidogrelgebruikers geïncludeerd die tevens omeprazol gebruikten. Poliklinische patiënten zijn geselecteerd door gebruik te maken van openbareapotheekinformatiesystemen. Patiënten van wie nier- of leverfunctiestoornissen bekend waren of die naast omeprazol andere met CYP2C19 interagerende medicatie gebruikten, zijn geëxcludeerd. Omdat deze patiënten een verhoogd risico op maagschade hebben, is om ethische redenen geen *wash-out*-periode voor het gebruik van omeprazol gehanteerd. Na inclusie kregen alle patiënten voor een periode van een maand eenmaal daags 40 mg pantoprazol voorgeschreven.

Bij aanvang werden patiëntkarakteristieken verzameld, waaronder geslacht, leeftijd, *body mass index*, medische voorgeschiedenis, comedicaatie, CYP2C19-genotypen en diverse laboratoriumparameters.

Bloedplaatjesreactiviteitsindex

Als primaire uitkomstmaat is de PRI-waarde gekozen. De PRI-metingen werden verricht voorafgaand aan de omschakeling van omeprazol naar pantoprazol en na ten minste drie weken gebruik van pantoprazol. Er is voor deze *run-in*-periode gekozen om het effect van omeprazol op de trombocyten te ontwijken. De levensduur van trombocyten is ongeveer tien dagen. Er wordt verwacht dat na deze periode het effect van clopidogrel op de PRI uitsluitend door pantoprazol wordt beïnvloed. De PRI werd bepaald conform de gestandaardiseerde flowcytometrische assay PLT VASP/P2Y12 (Biocytex, Marseille, Frankrijk) [12]. Voor iedere PRI-meting werd in een citraatbuis 3 ml volbloed afgenomen om twee monsters op te werken. In het eerste monster werd de maximale fosforylering van VASP (VASP-P) bereikt door met prostaglandine E1 (PGE1) een toename van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) te realiseren. In het tweede monster werd geanalyseerd in hoeverre ADP de VASP-P door PGE1 kan antagoniseren. Na incubatie van de twee monsters werden de bloedplaatjes gefixeerd en gepermeabiliseerd. Vervolgens vond incubatie plaats met antilichamen tegen VASP-P en CD61. Tot slot werd de gemiddelde fluorescentie-intensiteit (MFI) van de bloedmonsters bepaald met flowcytometrie. De PRI (%) kan worden berekend met de formule:

$$PRI = 100 \times \frac{[MFI_{\text{monster 1 (PGE1)}} - MFI_{\text{monster 2 (PGE1 + ADP)}}]}{MFI_{\text{monster 1 (PGE1)}}}$$

Een PRI van 0% betekent dat clopidogrel de ADP-geïnduceerde trombocytenaggregatie volledig onderdrukt. Voor niet met clopidogrel behandelde patiënten zijn PRI-waarden beschreven tussen 69 en 93% [17]. Clopidogrelgebruikers met PRI-waarden > 48% worden gedefinieerd als *clopidogrel non-responders* [18].

Genotypering CYP2C19

Voor de genotypering van CYP2C19 werd het DNA geëxtraheerd uit

TABEL 2

Patiëntenkenmerken (N = 25)

Leeftijd (jaren)*	69 ± 12
Mannelijk geslacht	14 (56%)
Body mass index (kg/m ²)*	27,9 ± 5,5
Rokers	5 (20%)
Medische voorgeschiedenis	
• percutane coronaire interventie	18 (72%)
• stent	17 (68%)
• hypertensie	12 (48%)
• hyperlipidemie	12 (48%)
• myocardinfarct	11 (44%)
• diabetes mellitus	6 (24%)
• transient ischemic attack	4 (16%)
Genotype CYP2C19	
• CYP2C19*1/*1	18 (72%)
• CYP2C19*1/*2	6 (24%)
• CYP2C19*2/*2	1 (4%)
Medicatie	
• clopidogrel	25 (100%)
• omeprazol	25 (100%)
– 20 mg/dag	17 (68%)
– 40 mg/dag	8 (32%)
• bètablokkers	21 (84%)
• statines	21 (84%)
• acetylsalicylzuur	13 (52%)
• RAAS-remmers	13 (52%)
• calciumantagonisten	8 (32%)
Biochemische parameters*	
• kreatinine (μmol/l)	87,7 ± 29,9
• alanine-aminotransferase (U/l)	24,5 ± 10,0
• aspartaat-aminotransferase (U/l)	24,7 ± 6,8
• γ-glutamyltransferase (U/l)	51,6 ± 108,4
• trombocyten (10 ⁹ /L)	249,0 ± 66,1
• C-reef proteïne (mg/l)	5,5 ± 11,6
• hemoglobine (mmol/l)	8,6 ± 0,8

*: gemiddelden ± standaarddeviaties

bloed met een standaardprocedure [24]. De DNA-monsters werden gegenotypeerd voor de polymorfismen CYP2C19*2 (*rs4244285*) en CYP2C19*3 (*rs4986893*) met behulp van TaqMan SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Foster City, Verenigde Staten). De single nucleotide polymorphisms (SNP's) werden geanalyseerd volgens de specificaties van de fabrikant met behulp van de ABI 7500 real-time thermocycler. Positieve controles werden meegenomen voor de GG-, GA- en AA-genotypen van CYP2C19*2 en voor de GG- en GA-genotypen van CYP2C19*3.

Statistiek

Het aantal te includeren patiënten voor dit onderzoek is gebaseerd op een gemiddelde PRI van clopidogrel (40 ± 15%) en van clopido-

grel in combinatie met omeprazol (51 ± 16%) [20]. De absolute afname van de gemiddelde PRI na het omschakelen is geschat op 6% met een power van 90% en een tweezijdige waarschijnlijkheid van 5%. De standaarddeviatie (SD) van de afname is geschat op 8%. Bij gebruik van de gepaarde t-toets zijn 21 patiënten nodig om een van de nulhypothese afwijkende uitkomst te kunnen vaststellen. Uitgaande van 25% uitvallers, is het totaal aantal te includeren patiënten op 28 gesteld.

De verschillen tussen gemiddelden zijn geëvalueerd met de gepaarde en ongepaarde tweezijdige t-toets. Voor categorische variabelen is gebruikgemaakt van de chi-kwadraat-toets en Fisher's exact-test. $P < 0,05$ is als significant verschillend beschouwd. Alle statistische analyses zijn uitgevoerd met behulp van Statistical Package for Social Sciences (SPSS versie 17.0; SPSS, Chicago, Verenigde Staten).

Resultaten

Van de 28 geïncludeerde patiënten zijn 2 patiënten, die voorheen 20 mg/dag omeprazol gebruikten, gestopt met pantoprazol wegens zuurbranden en zuuropspisingen. Daarnaast werd 1 patiënt geëxcludeerd in verband met het staken van clopidogrel wegens een geplande operatie. De statistische berekeningen hebben plaatsgevonden over de overige 25 patiënten (56% man). De gemiddelde leeftijd bedroeg 69 ± 12 jaar. In totaal hebben 18 patiënten (72%) een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan en gebruikte 52% van de patiënten de combinatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur. De overige patiëntenkenmerken zijn weergegeven in tabel 2. De gemiddelde therapieduur van pantoprazol bedroeg 27,0 ± 2,0 dagen.

Bloedplaatjesreactiviteitsindex

Er werd geen significant verschil in PRI waargenomen tussen de gebruikers van 20 mg/dag en 40 mg/dag omeprazol (PRI 50 ± 17% respectievelijk 49 ± 16%). Tijdens de behandeling met omeprazol in combinatie met clopidogrel werd een significant hogere PRI gevonden dan in de periode waarin met pantoprazol werd behandeld (Δ PRI 4,6%; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 95) 1,0-8,2%; $P = 0,015$; figuur 1).

Genotype CYP2C19

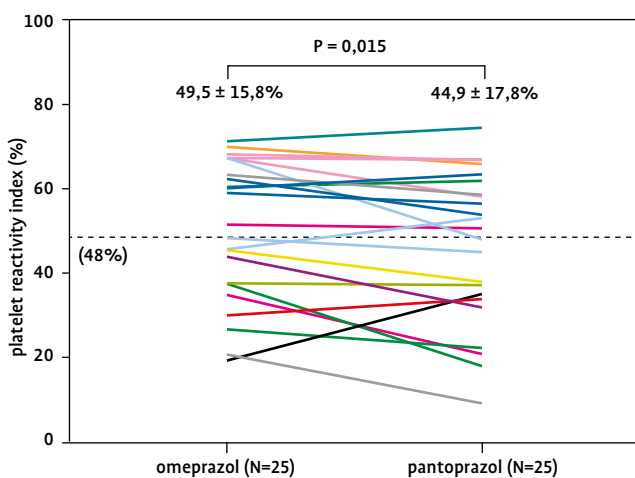
De in dit onderzoek gevonden genotypen zijn 18 *wildtype* CYP2C19, 6 CYP2C19*1/*2 en 1 CYP2C19*2/*2. De SNP-verhoudingen waren in evenwicht volgens het Hardy-Weinberg-principe. Dragers van het allel CYP2C19*2 hadden tijdens de behandeling met omeprazol een significant hogere PRI dan patiënten met *wildtype* CYP2C19 (Δ PRI 16,7%; BI 95 3,7-29,7%; $P = 0,014$; figuur 2). Dit verschil bleef bestaan tijdens de behandeling met pantoprazol (Δ PRI 17,4%; BI 95 2,4-32,5%; $P = 0,025$).

Clopidogrel non-responders

Na het omschakelen van omeprazol naar pantoprazol is het aantal *clopidogrel non-responders*, gedefinieerd als een PRI > 48%, gedaald van 52% naar 48% (niet significant). Het aantal *non-responders* was bij de dragers van het allel CYP2C19*2 significant hoger dan bij *wildtype* patiënten, onder behandeling met zowel omeprazol ($P = 0,005$) als pantoprazol ($P = 0,030$).

FIGUUR 1

Verandering van werkzaamheid van clopidogrel na omschakeling van omeprazol naar pantoprazol



De P-waarde is berekend met de gepaarde tweezijdige t-toets
PRI-waarden zijn gemiddelden ± standaarddeviaties
afkapwaarde voor *clopidogrel non-responders*: PRI > 48%

Beschouwing

Dat de gemiddelde PRI-waarde bij clopidogrelgebruikers afnam na omschakeling van omeprazol naar pantoprazol, komt overeen met de verwachtingen, aangezien pantoprazol een zwakkere CYP2C19-remmer is.

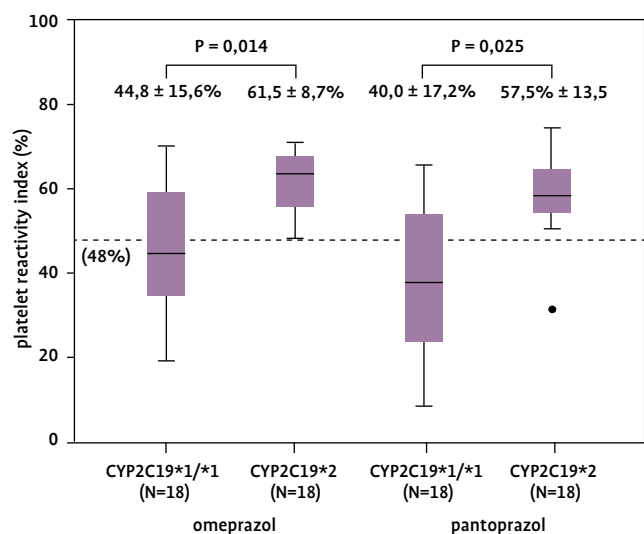
Dit onderzoek toont ook dat het CYP2C19-genotype een significante invloed heeft op de PRI-waarde van clopidogrelgebruikers bij gebruik van zowel omeprazol als pantoprazol. De gevonden SNP-verhoudingen kwamen overeen met de literatuur [25]. In vergelijking met *wildtype* patiënten, hadden dragers van het allel CYP2C19*2 tijdens het gebruik van zowel omeprazol als pantoprazol een hogere gemiddelde PRI-waarde, respectievelijk 61,5% en 57,5%. Deze bevinden komen overeen met eerdere resultaten bij gebruik van alleen clopidogrel [26-28].

Tevens blijkt uit dit onderzoek dat ongeveer de helft van de clopidogrelgebruikers *non-responder* is, gedefinieerd als PRI > 48%. Het aantal *clopidogrel non-responders* was bij dragers van het allel CYP2C19*2 significant groter dan bij *wildtype* patiënten.

In geval van onvoldoende werkzaamheid van clopidogrel hebben sommige onderzoekers gepleit voor dosisverhoging van clopidogrel [21, 28-30] of vervanging van dit middel door ticagrelor [31-33], ticlopidine [34, 35] of prasugrel [27, 36, 37]. De resultaten van dit onderzoek suggereren dat de interactie van clopidogrel met omeprazol een sterker effect heeft dan de interactie met pantoprazol. Op basis hiervan dient men, conform het advies van de Europese geneesmiddelenautoriteit EMA, de combinatie van clopidogrel met omeprazol te vermijden en dit laatste middel te vervangen door pantoprazol [38]. De klinische relevantie op harde eindpunten bij clopidogrelgebruikers na de omschakeling van omeprazol naar pantoprazol dient verder te worden onderzocht.

FIGUUR 2

Werkzaamheid van clopidogrel uitgezet tegen proton-pompremmer en CYP2C19-genotype



P-waarden zijn berekend met de ongepaarde tweezijdige t-toets
PRI-waarden zijn gemiddelden ± standaarddeviaties
afkapwaarde voor *clopidogrel non-responders*: PRI > 48%
CYP2C19*1/*1: *wildtype*-CYP2C19-patiënten; CYP2C19*2: CYP2C19*2-allel-dragers

Er is een aantal beperkingen aan dit onderzoek. Op de eerste plaats kon door de opzet van het onderzoek de therapietrouw tijdens het gebruik van omeprazol (thuismedicatie) niet in kaart worden gebracht, zodat een invloed hiervan op de resultaten niet kan worden uitgesloten. Gelet op de consistente resultaten van het effect van het CYP2C19-genotype op de PRI-waarden tijdens het gebruik van omeprazol en pantoprazol, lijkt dit probleem niet groot te zijn geweest. Verder konden geen aanvangs-PRI-waarden bij gebruik van alleen clopidogrel worden verkregen omdat de patiënten reeds een PPI gebruikten. Tot slot is er niet gekeken naar het effect van andere genetische polymorfismen die van invloed kunnen zijn op de werkzaamheid van clopidogrel, zoals ABCB1 en paraoxonase 1 [7, 39].

Concluderend kan worden gesteld dat pantoprazol de voorkeur heeft boven omeprazol bij clopidogrelgebruikers, omdat met pantoprazol een betere werkzaamheid van clopidogrel wordt bereikt op basis van PRI-waarden. Tevens is aangetoond dat dragers van het allel CYP2C19*2 een grotere kans hebben op onvoldoende werkzaamheid van clopidogrel in combinatie met een PPI in vergelijking met *wildtype* patiënten. Men dient de voor- en nadelen van de combinatie clopidogrel met een PPI nauwkeurig af te wegen, eventueel op basis van PRI-waarde. Als een PPI toch is geïndiceerd, gaat de voorkeur, op basis van de gegevens uit dit onderzoek en uit de literatuur, uit naar pantoprazol.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van Y. Chahid.

De onderzoekers willen de patiënten, de openbare apothekers uit de regio Parkstad, dr. B. Winkens (Universiteit Maastricht) en dr. M. Coenen (UMCN) bedanken voor hun medewerking aan dit onderzoek.

LITERATUUR

- 1 Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(2):134-43.
- 2 Sofi F, Giusti B, Marcucci R, et al. Cytochrome P450 2C19(*2) polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(3):199-206.
- 3 Jin B, Ni HC, Shen W, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with poor clinical outcomes in coronary artery disease patients treated with clopidogrel. *Mol Biol Rep.* 2011;38(3):1697-702.
- 4 Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(8):810-23.
- 5 Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(12):2624-41.
- 6 Plavix Summary of Product Characteristics. Paris: Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb. www.ema.europa.eu. Geraadpleegd 20 oktober 2010.
- 7 Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med.* 2011;17(1):110-6.
- 8 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 1993.
- 9 le Comte M, Wensveen B. Clopidogrel + PPI: lastige interactie. *Pharm Weekbl.* 2009;144(17):32.
- 10 Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(8):821-7.
- 11 Cuisset T, Frere C, Poyet R, et al. Clopidogrel response: head-to-head comparison of different platelet assays to identify clopidogrel non responder patients after coronary stenting. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(1):39-45.
- 12 Siller-Matula JM, Panzer S, Jilma B. Reproducibility and standardized reporting of the vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay. *Platelets.* 2008;19(7):551-4.
- 13 Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;59(3):295-302.
- 14 Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost.* 2007;5(8):1630-6.
- 15 Frere C, Cuisset T, Quilici J, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):838-43.
- 16 El Ghannudi S, Ohlmann P, Meyer N, et al. Impact of P2Y12 inhibition by clopidogrel on cardiovascular mortality in unselected patients treated by percutaneous coronary angioplasty: a prospective registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(6):648-56.
- 17 Morel O, Faure A, Ohlmann P, et al. Impaired platelet responsiveness to clopidogrel identified by flow cytometric vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation in patients with subacute stent thrombosis. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):896-9.
- 18 Blindt R, Stellbrink K, de Taeye A, et al. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. *Thromb Haemost.* 2007;98(6):1329-34.
- 19 Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2508-9.
- 20 Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):256-60.
- 21 Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(1):65-74.
- 22 Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J.* 2009;157(1):148.e1-5.
- 23 Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(13):1149-53.
- 24 Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
- 25 Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, et al. The prevalence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in a population of healthy Dutch volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57(10):717-22.
- 26 Frere C, Cuisset T, Morange PE, et al. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;101(8):1088-93.
- 27 Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;30(14):1744-52.
- 28 Bonello L, Armero S, Ait Mokhtar O, et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):1630-6.
- 29 Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(6):631-8.
- 30 Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(14):1404-11.
- 31 Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet.* 2010;376(9749):1320-8.
- 32 Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation.* 2010;121(10):1188-99.
- 33 Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(18):1456-62.
- 34 Aleil B, Rochoux G, Monassier JP, et al. Ticlopidine could be an alternative therapy in the case of pharmacological resistance to clopidogrel: a report of three cases. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):879-81.
- 35 Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, et al. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(12):1132-7.
- 36 Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(4):475-84.
- 37 Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Braunwald E, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2009;30(14):1753-63.
- 38 Herzien standpunt interactie clopidogrel met protonpompremmers. Den Haag: College ter beoordeling van geneesmiddelen; 16-02-2010. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/20101216-Herzien-standpunt-interactie-clopidogrel-met-protonpompremmers/default.htm>
- 39 Momary KM, Dorsch MP, Bates ER. Genetic causes of clopidogrel nonresponsiveness: which ones really count? *Pharmacotherapy.* 2010;30(3):265-74.