

# Effect van genetische variaties op de effectiviteit van clopidogrel

Ankie M. Harmsze <sup>ab\*</sup>, Jochem W. van Werkum <sup>c</sup>,  
Jurriën M. ten Berg <sup>c</sup>, Hendrik J.T. Ruven <sup>d</sup>,  
Christian M. Hackeng <sup>d</sup>, Mathieu M. Tjoeng <sup>a</sup>, Olaf H. Klungel <sup>b</sup>,  
Anthonius de Boer <sup>b</sup> en Vera H.M. Deneer <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

<sup>b</sup> Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

<sup>c</sup> Afdeling Cardiologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

<sup>d</sup> Afdeling Klinische Chemie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

\* Correspondentie: ankie.harmsze@cze.nl. Huidig adres: Afdeling Apotheek, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven.

## KERNPUNTEN

- Ondanks behandeling met clopidogrel na een percutane coronaire interventie, ontwikkelt een aanzienlijk deel van de gedotterde patiënten opnieuw trombotische complicaties.
- De ernstigste complicatie is stenttrombose, waarbij een reocclusie van de arterie op de plek van de stent een acuut myocardinfarct veroorzaakt.
- Patiënten die drager zijn van de genetische variaties *CYP2C19\*2* en *CYP2C9\*3* hebben een verhoogde residuele trombocytenreactiviteit en een hogere kans op stenttrombose.

## Inleiding

Clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur wordt gebruikt ter preventie van trombotische complicaties na een acuut coronair syndroom (ACS) of na een percutane coronaire interventie (PCI) [1]. Clopidogrel is een prodrug en wordt, na de door het transporteiwit P-glycoproteïne gemedieerde intestinale absorptie, door cytochrom-P450-enzymen (CYP) in twee stappen gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet. Deze metaboliet hindert selectief de binding van adenosinedifosfaat (ADP) aan de P2Y<sub>12</sub>-receptor op de trombocyt en vervolgens de ADP-gemedieerde activering van het glycoproteïne-IIb/IIIa-complex. Dit remt de trombocyten-aggregatie [2].

Ondanks de behandeling met clopidogrel na PCI, ontwikkelt een aanzienlijk deel van de patiënten opnieuw trombotische complicaties. De ernstigste complicatie is stenttrombose, waarbij een reocclusie van de arterie op de plek van de stent leidt tot een acuut myocardinfarct.

In twee studies is onderzocht hoe ten eerste de residuele trombocytenreactiviteit en ten tweede het optreden van stenttrombose worden beïnvloed door genetische variaties die betrokken zijn bij de absorptie (P-glycoproteïne; *ABCB1 C1236T*, *C3435T* en *G2677T/A*), bij het metabolisme (*CYP2C19\*2* of *\*3*, *CYP2C9\*2* of *\*3*, *CYP3A4\*1B* en

## ABSTRACT

*Effect of genetic variants on the effectiveness of clopidogrel*

### OBJECTIVE

To assess how platelet reactivity and the occurrence of stent thrombosis in patients undergoing percutaneous coronary interventions (PCI) on dual antiplatelet therapy is influenced by genetic variants affecting clopidogrel's absorption (*ABCB1 C1236T*, *G2677T/A*, *C3435T*), metabolism (*CYP2C9\*2* or *\*3*, *CYP2C19\*2* or *\*3*, *CYP3A4\*1B* and *CYP3A5\*3*) and pharmacodynamics (*P2Y1 A1622G*). Clopidogrel plays an important role in the prevention of thrombotic events in patients undergoing PCI. However, a substantial number of atherothrombotic events, including stent thrombosis, still occurs.

### METHODS

In the first study, platelet function was assessed by two platelet function tests in 428 consecutive patients undergoing elective PCI. Patients were on clopidogrel maintenance therapy for > 5 days prior to PCI ('75 mg group') or received a 300 mg clopidogrel loading dose 1-5 days prior to PCI ('300 mg group'). In a second study, logistic regression analysis was used to analyse the impact of genetic variations in 176 subjects who developed stent thrombosis while on dual antiplatelet therapy and in 420 control subjects who did not develop atherothrombotic events, including stent thrombosis, within one year post-PCI.

### RESULTS

In both the 75 mg group and the 300 mg group in the first study, *CYP2C19\*2* was associated with higher platelet reactivity ( $p < 0.001$ ) and poor-responder status:  $OR_{adj}$  3.8 (CI<sub>95</sub> 2.0-7.2) and  $OR_{adj}$  4.1 (CI<sub>95</sub> 1.6-10.4), respectively. In the 300 mg group, *CYP2C9\*3* was associated with higher platelet reactivity ( $p < 0.05$ ) and poor-responder status:  $OR_{adj}$  4.0 (CI<sub>95</sub> 1.2-13.8). In the second study, *CYP2C19\*2* and *CYP2C9\*3* were associated with stent thrombosis:  $OR_{adj}$  1.7 (CI<sub>95</sub> 1.0-2.6) and  $OR_{adj}$  2.4 (CI<sub>95</sub> 1.1-5.5), respectively.

### CONCLUSIONS

Carriage of *CYP2C19\*2* and *CYP2C9\*3* is associated with heightened platelet reactivity and an increased risk of stent thrombosis after PCI.

*Harmsze AM, van Werkum JW, ten Berg JM, Ruven HJT, Hackeng CM, Tjoeng MM, Klungel OH, de Boer A, Deneer VHM. Effect van genetische variaties op de effectiviteit van clopidogrel. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1111.*

*CYP3A5\*3*) en bij de farmacodynamiek (P2Y<sub>1</sub>-receptor; *A1622G*) van clopidogrel.

TABEL 1

## Patiëntkarakteristieken onderzoek residuele trombocytenreactiviteit

|                                      | Clopidogrel onderhoudstherapie (n = 297) | Clopidogrel 300 mg oplaaddosis (n = 131) |
|--------------------------------------|--|--|
| Leeftijd, jaren                      | 63 ± 10                                  | 62 ± 10                                  |
| Man                                  | 230 (77)                                 | 105 (80)                                 |
| Actieve roker                        | 41 (14)                                  | 12 (9)                                   |
| Hypertensie                          | 232 (78)                                 | 108 (82)                                 |
| Diabetes mellitus                    | 59 (20)                                  | 25 (19)                                  |
| Hypercholesterolemie                 | 249 (84)                                 | 102 (78)                                 |
| Familiehistorie coronarialijden      | 185 (62)                                 | 94 (72)                                  |
| Myocardinfarct in voorgeschiedenis   | 154 (52)                                 | 48 (37)                                  |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 27 ± 4                                   | 28 ± 4                                   |
| Statines                             | 257 (87)                                 | 107 (82)                                 |
| • CYP3A4-gemetaboliseerd             | 203 (68)                                 | 75 (57)                                  |
| • overige statines                   | 54 (18)                                  | 32 (24)                                  |
| Bètablokkers                         | 231 (78)                                 | 97 (74)                                  |
| ACE-remmers                          | 123 (41)                                 | 39 (30)                                  |
| SSRI's                               | 12 (4)                                   | 4 (3)                                    |
| Protonpomprenners                    | 70 (24)                                  | 28 (21)                                  |
| Acetylsalicylzuur                    | 297 (100)                                | 131 (100)                                |

Gegevens weergegeven als gemiddelde ± standaarddeviatie of als aantal patiënten (%). Verschillen tussen de groepen: Student's t-test voor continue variabelen en  $\chi^2$ -test voor categorische variabelen. Geen van de verschillen was significant ( $P > 0,05$ ).

ACE: angiotensin converting enzyme; CYP: cytochroom P450; SSRI: selectieve serotonineheropnameremmer.

## Methoden

Beide studies werden goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie en *informed consent* is van iedere patiënt verkregen. De allelen CYP2C19\*2 of \*3, CYP2C9\*2 of \*3, CYP3A4\*1B, ABCB1 G2677T/A en C3435T werden geïdentificeerd met *real time* polymerase-kettingreactie (PCR). De allelen CYP3A5\*3, ABCB1 C1236T en P2Y1 A1622G werden bepaald met *restriction fragment length polymorphism* (RFLP).

### Residuele trombocytenreactiviteit

Het eerste deel was een observationele prospectieve studie bij 428 opeenvolgende patiënten die een electieve PCI ondergingen in het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein. De inclusieperiode liep van december 2005 tot december 2006. Patiënten gebruikten clopidogrel als onderhoudstherapie (meer dan 5 dagen clopidogrel 75 mg/dag voor PCI) of ontvingen een oplaaddosis van 300 mg clopidogrel 1-5 dagen voor PCI, gevolgd door 75 mg/dag. De trombocytenreactiviteit werd *ex vivo* gemeten met twee verschillende plaatjesfunctietests [20  $\mu$ mol/l ADP-geïnduceerde lichttransmissie-aggregometrie (LTA) en de *point-of-care* VerifyNow P2Y12-assay].

Met lineaire en logistische regressieanalyses werd de associatie onderzocht van de tien genetische variaties met trombocytenreactiviteit en *clopidogrel poor response*. *Clopidogrel poor response* was gedefinieerd als meer dan 70% plaatjesaggregatie zoals gemeten met de LTA. Diverse studies hebben aangetoond dat *clopidogrel poor response* geassocieerd is met trombotische

complicaties [3, 4]. De volgende covariaten werden geïnccludeerd om te corrigeren voor potentiële *confounding*: geslacht, leeftijd, *body mass index*, diabetes mellitus, myocardinfarct in de voorgeschiedenis, duur van clopidogrel-onderhoudstherapie in dagen, en het gebruik van statines, protonpomprenners, calciumantagonisten, NSAID's of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's). Multiplicatieve interacties tussen twee genetische variaties werden geanalyseerd en uitgedrukt in de *synergy index* (SI).

### Stenttrombose

Het tweede deel was een *case-control*-studie waarin de tien genetische variaties bepaald zijn bij 176 patiënten die tussen januari 2004 en februari 2007, binnen een jaar na PCI, onder clopidogrel en acetylsalicylzuur een angiografisch bevestigde stenttrombose hadden ontwikkeld, en bij 420 controlepatiënten die tot een jaar na PCI (interventie uitgevoerd december 2005-december 2006) geen cardiovasculaire complicaties, inclusief stenttrombose, onder clopidogrel en acetylsalicylzuur ontwikkelden.

Logistische regressieanalyse werd gebruikt om een associatie van variant-allelen met stenttrombose te onderzoeken. Stratificaties werden uitgevoerd naar het tijdstip van stenttrombose (acute: binnen 24 uur na PCI; subacute: 1-30 dagen na PCI; late: meer dan 30 dagen na PCI). De volgende potentiële *confounders* waren geselecteerd: leeftijd, geslacht, *body mass index*, roken, diabetes mellitus, myocardinfarct in de voorgeschiedenis, het gebruik van protonpomprenners of calciumantagonisten, een ACS als

TABEL 2

## Invloed van genetische variaties op residuele trombocytenreactiviteit

|                            | Clopidogrel onderhoudstherapie |                       | Clopidogrel 300 mg oplaaddosis |                       |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|
|                            | LTA 20 mmol/l ADP (%)          | VerifyNow P2Y12 (PRU) | LTA 20 mmol/l ADP (%)          | VerifyNow P2Y12 (PRU) |
| <b>CYP2C19*2</b>           |                                |                       |                                |                       |
| *1/*1                      | 58 ± 12                        | 179 ± 70              | 63 ± 11                        | 199 ± 57              |
| *1/*2 en *2/*2             | 64 ± 11                        | 214 ± 61              | 70 ± 10                        | 236 ± 47              |
| P-waarde                   | < 0,0001                       | < 0,0001              | 0,001                          | 0,001                 |
| <b>CYP2C9*2</b>            |                                |                       |                                |                       |
| *1/*1                      | 61 ± 12                        | 193 ± 67              | 65 ± 11                        | 213 ± 6               |
| *1/*2 en *2/*2             | 58 ± 12                        | 178 ± 75              | 66 ± 11                        | 206 ± 13              |
| P-waarde                   | NS                             | NS                    | NS                             | NS                    |
| <b>CYP2C9*3</b>            |                                |                       |                                |                       |
| *1/*1                      | 60 ± 12                        | 191 ± 66              | 65 ± 11                        | 209 ± 6               |
| *1/*3 en *3/*3             | 59 ± 11                        | 177 ± 86              | 71 ± 11                        | 238 ± 16              |
| P-waarde                   | NS                             | NS                    | 0,043                          | NS                    |
| <b>CYP3A4*1B</b>           |                                |                       |                                |                       |
| *1/*1                      | 60 ± 12                        | 188 ± 70              | 66 ± 11                        | 213 ± 56              |
| *1/*1B                     | 60 ± 13                        | 195 ± 54              | 62 ± 10                        | 204 ± 48              |
| P-waarde                   | NS                             | NS                    | NS                             | NS                    |
| <b>ABCB1 C1236T</b>        |                                |                       |                                |                       |
| C/C                        | 58 ± 11                        | 172 ± 68              | 65 ± 11                        | 206 ± 65              |
| C/T en T/T                 | 60 ± 12                        | 196 ± 69              | 65 ± 12                        | 214 ± 52              |
| P-waarde                   | NS                             | 0,006                 | NS                             | NS                    |
| <b>ABCB1 G2677T/A</b>      |                                |                       |                                |                       |
| G/G                        | 59 ± 11                        | 171 ± 69              | 65 ± 10                        | 209 ± 64              |
| G/T + G/A + T/T + T/A + AA | 60 ± 12                        | 196 ± 69              | 65 ± 12                        | 212 ± 53              |
| P-waarde                   | NS                             | 0,005                 | NS                             | NS                    |
| <b>ABCB1 C3435T</b>        |                                |                       |                                |                       |
| C/C                        | 61 ± 10                        | 189 ± 66              | 62 ± 14                        | 208 ± 68              |
| C/T en T/T                 | 60 ± 12                        | 189 ± 70              | 66 ± 11                        | 212 ± 54              |
| P-waarde                   | NS                             | NS                    | NS                             | NS                    |
| <b>P2Y1 A1622G</b>         |                                |                       |                                |                       |
| A/A                        | 60 ± 12                        | 189 ± 67              | 65 ± 11                        | 213 ± 56              |
| A/G en G/G                 | 59 ± 12                        | 188 ± 75              | 66 ± 12                        | 208 ± 58              |
| P-waarde                   | NS                             | NS                    | NS                             | NS                    |

Gegevens weergegeven als gemiddelde ± standaarddeviatie. Niet significant indien  $P > 0,05$ .

ADP: adenosinedifosfaat; CYP: cytochroom P450; LTA: lichttransmissie-aggregometrie; NS: niet significant; PRU: P2Y12 reaction units.

indicatie voor PCI, de periprocedurele variabelen lengte, diameter en type van de stent, en het gebruik van glycoproteïne-IIb/IIIa-receptorantagonisten.

## Resultaten

### Residuele trombocytenreactiviteit

Van de 428 geïncludeerde patiënten in de eerste studie waren 297 (69%) ingesteld op clopidogrel-onderhoudstherapie en ontvingen 131 patiënten een oplaaddosis van 300 mg clopidogrel 1-5 dagen voor PCI. Tabel 1 laat de patiëntkarakteristieken zien. Slechts 2

dragers van een CYP2C19\*3-allel en 1 patiënt met het CYP3A5\*1/\*1-genotype waren geïncludeerd. Deze zijn niet meegenomen in de analyse.

In de groep patiënten met clopidogrel-onderhoudstherapie (mediane duur clopidogrel voor PCI: 15 dagen) hadden CYP2C19\*2-dragers gemiddeld een 1,16 maal zo hoge residuele trombocytenreactiviteit als niet-dragers van CYP2C19\*2 (tabel 2). CYP2C19\*2 was geassocieerd met een bijna viervoudig verhoogde kans op *clopidogrel poor response* [gecorrigeerde oddsratio (OR<sub>corr</sub>) 3,8; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI<sub>95</sub>) 2,0-7,2;  $p < 0,001$ ]. Gemeten met de VerifyNow P2Y12-assay hadden dragers van de variant-

TABEL 3

## Karakteristieken van patiënten met stenttrombose en controlepatiënten

|  | Cases (n = 176) | Controlepatiënten (n = 420) | P-waarde |
|--|-----------------|-----------------------------|----------|
| Leeftijd, jaren                            | 64 ± 11         | 62 ± 9                      | 0,14     |
| Man  | 137 (78)        | 334 (80)                    | 0,66     |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )       | 27 ± 2          | 27 ± 4                      | 0,76     |
| Diabetes mellitus                          | 31 (18)         | 69 (16)                     | 0,55     |
| Hypercholesterolemie                       | 92 (52)         | 212 (50)                    | 0,72     |
| Hypertensie                                | 82 (47)         | 208 (50)                    | 0,53     |
| Myocardinfarct in voorgeschiedenis         | 42 (24)         | 178 (42)                    | <0,0001  |
| Actieve roker                              | 39 (22)         | 51 (12)                     | <0,0001  |
| Gebruik van glycoproteïne-IIb/IIIa-remmers | 61 (35)         | 39 (9)                      | <0,0001  |
| ACS als indicatie voor PCI                 | 136 (77)        | 103 (25)                    | <0,0001  |
| Drug-eluting stent                         | 55 (31)         | 199 (47)                    | <0,0001  |
| Lengte stent (mm)                          | 19 ± 6          | 30 ± 18                     | <0,0001  |
| Diameter stent (mm)                        | 3,1 ± 0,4       | 3,1 ± 0,6                   | 0,36     |
| Protonpompremmers                          | 51 (29)         | 95 (23)                     | 0,12     |
| CYP3A4-gemetaboliseerde statines           | 128 (73)        | 297 (71)                    | 0,44     |
| Calciumantagonisten                        | 53 (30)         | 120 (29)                    | 0,77     |

Gegevens weergegeven als gemiddelde ± standaarddeviatie of als aantal patiënten (%). P-waarde: Student's t-test voor continue variabelen en  $\chi^2$ -test voor categorische variabelen.

ACS: acuut coronair syndroom; CYP: cytochroom P450; PCI: percutane coronaire interventie.

allelen *ABCB1 2677T/A* en *1236T* een hogere residuele trombocytenreactiviteit dan niet-dragers. Dit werd niet gevonden met de LTA (tabel 2).

Ook in de groep patiënten die een oplaaddosis ontvingen van 300 mg clopidogrel (mediane duur: 2 dagen voor PCI) hadden dragers van *CYP2C19\*2* gemiddeld een 1,16 maal zo hoge residuele trombocytenreactiviteit als niet-dragers van het variant-allel en een ongeveer viervoudig verhoogde kans op *clopidogrel* poor response: OR<sub>corr</sub> 4,1; BI95 1,6-10,4; p = 0,003. In de groep patiënten die een oplaaddosis clopidogrel ontvingen, hadden *CYP2C9\*3*-dragers gemiddeld een 1,13 maal zo hoge residuele trombocytenreactiviteit als niet-dragers van dit variant-allel. *CYP2C9\*3* was geassocieerd met een viervoudig verhoogde kans op *clopidogrel* poor response: OR 4,0; BI95 1,2-13,8; p = 0,029. In de subgroep van niet-dragers van *CYP2C19\*2* (n = 80) was *CYP2C9\*3* geassocieerd met een meer dan elfvoudig verhoogd risico op *clopidogrel* poor response: OR<sub>corr</sub> 11,1; BI95 1,6-78,8; p = 0,016. Er werd een significante gen-gen-interactie waargenomen tussen *CYP2C9\*3* en *CYP2C19\*2*; voor LTA: SI 0,1; BI95 0,004-0,79; p = 0,033. In de groep patiënten met een oplaaddosis clopidogrel werden geen associaties gevonden tussen de overige genetische variaties en de residuele trombocytenreactiviteit.

Dragerschap van het *CYP2C19\*2*-allel was geassocieerd met stenttrombose (OR<sub>corr</sub> 1,7; BI95 1,0-2,6; p = 0,018; tabel 4). De associatie was het sterkst in de groep patiënten die een subacute stenttrombose ontwikkelden (tabel 5). Ook *CYP2C9\*3* was geassocieerd met stenttrombose (OR<sub>corr</sub> 2,4; BI95 1,0-5,5; p = 0,043), met name bij patiënten met subacute stenttrombose.

In de subgroep van niet-dragers van *CYP2C19\*2* (106 cases en 297 controls) was *CYP2C9\*3* geassocieerd met een drievoudig verhoogd risico op stenttrombose: OR<sub>corr</sub> 3,0; BI95 1,1-8,6; p = 0,037. Er werd geen interactie gevonden tussen de indicatie voor PCI (ACS versus stabiele angina pectoris) en het dragerschap van *CYP2C19\*2* of *CYP2C9\*3* (p-waarden respectievelijk 0,97 en 0,18). De andere onderzochte genetische variaties waren niet geassocieerd met stenttrombose (tabel 4).

### Beschouwing

Beide studies laten zien dat de genetische variaties *CYP2C19\*2* en *CYP2C9\*3* geassocieerd zijn met een hogere residuele trombocytenreactiviteit ex vivo en met het optreden van stenttrombose. In de tweede studie waren beide genetische variaties met name geassocieerd met een verhoogd risico op subacute stenttrombose. Onze bevindingen met betrekking tot *CYP2C19\*2* zijn in overeenstemming met de resultaten van eerdere studies waarin dit variant-allel geassocieerd was met hogere residuele trombocytenreactiviteit, lagere plasmaconcentraties van de actieve metaboliet en een verhoogde kans op cardiovasculaire complicaties bij met clopidogrel behandelde patiënten [5, 6]. *CYP2C19* speelt een rol in beide stappen in het metabolisme van clopidogrel [5].

### Stenttrombose

In de tweede studie werden 66 cases met acute, 87 met subacute en 23 met late stenttrombose geïncludeerd. De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 3. Slechts 1 patiënt was drager van het *CYP2C19\*3*-allel; deze werd geëxcludeerd uit verdere analyses.

TABEL 4

## Associaties van genetische variaties en risico op stenttrombose

| Dragers van $\geq 1$ variant-allel | OR (BI95)     | P-waarde | OR <sub>corr</sub> (BI95) | P-waarde |
|------------------------------------|---------------|----------|---------------------------|----------|
| CYP2C19 G681A (*1>*2)              | 1,6 (1,1-2,3) | 0,013    | 1,7 (1,0-2,6)             | 0,018    |
| CYP2C19 G636A (*1>*3)              | –             | –        | –                         | –        |
| CYP2C9 A1075C (*1>*3)              | 1,8 (1,1-3,0) | 0,027    | 2,4 (1,0-5,5)             | 0,043    |
| CYP2C9 C430T (*1>*2)               | 1,0 (0,6-1,5) | 0,90     | 0,6 (0,2-1,7)             | 0,12     |
| CYP3A4 A290G (*1>*1B)              | 0,8 (0,5-1,8) | 0,76     | 0,6 (0,3-2,0)             | 0,45     |
| CYP3A5 A6986G (*1>*3)              | 0,2 (0,1-1,2) | 0,99     | 0,2 (0,1-1,3)             | 0,99     |
| ABCB1 C1236T                       | 0,9 (0,6-1,4) | 0,74     | 0,7 (0,4-1,2)             | 0,48     |
| ABCB1 G2677T/A                     | 1,0 (0,7-1,6) | 0,79     | 0,9 (0,5-1,6)             | 0,89     |
| ABCB1 C3435T                       | 0,8 (0,5-1,2) | 0,30     | 0,6 (0,3-1,2)             | 0,18     |
| P2Y1 A1622G                        | 1,1 (0,7-1,6) | 0,64     | 1,2 (0,6-2,2)             | 0,28     |

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; OR: oddsratio; OR<sub>corr</sub>: oddsratio gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, *body mass index*, roken, diabetes mellitus, myocardinfarct in de voorgeschiedenis, gebruik van protonpompremmers, calciumantagonisten, glycoproteïne-IIb/IIIa-receptor-antagonisten, type, lengte en diameter van de stent en acuut coronair syndroom als indicatie voor percutane coronaire interventie.

In een studie met gezonde vrijwilligers was CYP2C9\*3 geassocieerd met een verlaging van de AUC en de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel en met een verminderde trombocytenuitstroomremmend effect van een oplaaddosis van 300 mg clopidogrel [7]. In onze studie bevestigen we als eersten de invloed op trombocytenuitstroom bij patiënten met coronariair lijden. Ook is de associatie van CYP2C9\*3 met het klinische eindpunt stenttrombose nog niet eerder aangetoond. Mega en co-auteurs vonden in de TRITON-TIMI 38-studie geen associatie tussen CYP2C9\*3 en stenttrombose [5]. Door de combinatie van een klein aantal patiënten met stenttrombose (n = 18) en een lage allelfrequentie van CYP2C9\*3 (7-9% in een kaukasische populatie), had deze studie echter niet genoeg *power* om de associatie aan te tonen.

Een beperking van onze studies is het feit dat ze observationele studies zijn, waardoor bias door risicofactoren niet geheel kan worden uitgesloten. Bij correcties voor potentiële *confounders*

werden echter geen andere resultaten gevonden. Verder hadden *cases* in de studie naar stenttrombose frequenter ACS als indicatie voor PCI dan controlepatiënten. ACS is een risicofactor voor stenttrombose. Correctie voor deze *confounder* en het includeren van interactietermen lieten echter zien dat de genetische variaties geassocieerd waren met stenttrombose, onafhankelijk van de indicatie van de PCI.

Geconcludeerd kan worden dat CYP2C19\*2 en CYP2C9\*3 geassocieerd zijn met verhoogde residuele trombocytenuitstroom en met een hoger risico op stenttrombose.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A.M. Harmsze.

De uitgebreide versies van de twee artikelen die behandeld worden in dit manuscript zijn gepubliceerd in *Pharmacogenetics and Genomics* 2010;20:18-25 en in *European Heart Journal* 2010;31:3046-53.

De auteurs bedanken de overige co-auteurs van de originele manuscripten: Heleen Bouman, Nicoline Breet en Bastiaan Zwart (Afdeling Cardiologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein) en Arnoud van 't Hof (Afdeling Cardiologie, Isala Klinieken, Zwolle).

TABEL 5

## Associaties van genetische variaties en stenttrombose, gestratificeerd naar tijdstip stenttrombose

| Genetische variaties  | Acute stenttrombose (n = 66)            |              | Subacute stenttrombose (n = 87)         |                | Late stenttrombose (n = 23)             |              |
|-----------------------|---|--------------|---|----------------|---|--------------|
|                       | OR (BI95),<br>OR <sub>corr</sub> (BI95) | P-waarde     | OR (BI95),<br>OR <sub>corr</sub> (BI95) | P-waarde       | OR (BI95),<br>OR <sub>corr</sub> (BI95) | P-waarde     |
| CYP2C19 G681A (*1>*2) | 1,3 (0,8-2,3)<br>1,7 (0,8-3,5)          | 0,34<br>0,11 | 2,0 (1,3-3,3)<br>2,5 (1,1-5,5)          | 0,003<br>0,026 | 1,0 (0,4-2,6)<br>1,4 (0,6-9,5)          | 0,92<br>0,54 |
| CYP2C9 A1075C (*1>*3) | 1,5 (0,7-3,1)<br>2,2 (0,9-6,8)          | 0,15<br>0,10 | 2,2 (1,1-4,4)<br>3,3 (1,1-9,9)          | 0,024<br>0,031 | 0,4 (0,06-3,1)<br>1,1 (0,1-12,5)        | 0,39<br>0,73 |

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; OR: oddsratio; OR<sub>corr</sub>: oddsratio gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, *body mass index*, roken, diabetes mellitus, myocardinfarct in de voorgeschiedenis, gebruik van protonpompremmers, calciumantagonisten, glycoproteïne-IIb/IIIa-receptor-antagonisten, type, lengte en diameter van de stent en acuut coronair syndroom als indicatie voor percutane coronaire interventie.

## LITERATUUR

- 1 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
- 2 Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(11):1288-95.
- 3 Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010;303(8):754-62.
- 4 Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J.* 2006;27(20):2420-5.
- 5 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-62.
- 6 Giusti B, Gori AM, Marcucci 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(6):806-11.
- 7 Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2429-36.

## Intensieve monitoring van pregabaline

Marten Heeringa

Met het webbased *intensive monitoring system* van Lareb onderzochten Härmark e.a. de veiligheid en het gebruikersprofiel van pregabaline in de dagelijkse klinische praktijk aan de hand van patiënteninformatie. De observationele prospectieve cohortstudie had geen beperkende inclusie- of exclusiecriteria. Het eerste-uitgiftesignaal in de deelnemende apotheken identificeerde patiënten die voor de eerste keer pregabaline gingen gebruiken (periode van 1 augustus 2006 tot 31 januari 2008). Zij kregen in de apotheek informatie over de pregabalinestudie. Door online registratie werd informatie over patiënteigenschappen en gebruikte geneesmiddelen verzameld. Na registratie ontving de patiënt per e-mail een vragenlijst die inging op bijwerkingen. Dit gebeurde twee weken, zes weken, drie maanden en zes maanden na start van pregabaline. Bijwerkingen die niet genoemd werden in de samenvatting van productkenmerken van pregabaline, en bijwerkingen die wel genoemd werden maar om welke reden dan ook konden leiden tot nieuwe inzichten, werden geanalyseerd op een *case-by-case*-basis. In totaal 1373 patiënten vulden het online registratieformulier in. Hun gemiddelde leeftijd was 54,5 jaar (spreiding 11-89) en 58,0% was vrouw. De indicatie voor het gebruik van pregabaline was bij 85,9% van de deelnemers neuropathische pijn. De gemiddelde dagelijkse dosis pregabaline was 201 mg en 80,5% van de patiënten gebruikte de 75 mg capsule.

Vragenlijsten werden gestuurd naar alle geregistreerde patiënten en 1051 patiënten (76,5%) vulden ten minste één vragenlijst in. Er waren geen statistisch significante verschillen (geslacht, leeftijd, dagelijkse doses) tussen patiënten die wel een vragenlijst invulden

en degenen die dit niet hadden gedaan.

69,3% van de patiënten meldde minstens één mogelijke bijwerking; 11 patiënten meldden een ernstige bijwerking. De vijf frequentst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid, slaperigheid, dronken gevoel, vermoeidheid en toegenomen gewicht. Ook hoofdpijn werd onderzocht vanwege de hoge frequentie. Klachten begonnen van enkele uren tot vijf maanden na de start (mediaan: twee dagen). Bij 15 meldingen verdween de klacht zonder staken van het geneesmiddel en bij 10 meldingen na staken. Pijn in de bovenbuik, een mogelijke interactie tussen pregabaline en bloedsuikerverlagende middelen, en suïcidegedachten werden beschouwd als signalen die aandacht verdienen.

De resultaten wijzen op een relatief gunstig bijwerkingenprofiel van pregabaline. De meest gemelde bijwerkingen komen overeen met die in klinische onderzoeken.

Het onderzoek laat zien dat webbased *intensive monitoring* kan bijdragen tot meer kennis over bijwerkingen wat betreft kwantificering en het beloop in de tijd. Daarnaast kan het signalen detecteren die nader onderzoek verdienen.

Härmark L, van Puijtenbroek E, Straus S, van Grootheest K. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information. *Drug Saf.* 2011;34(3):221-31.

Heeringa M. *Intensieve monitoring van pregabaline.* PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:e1109.