

Editöryal Yorum / Editorial

Klopidogrel direnci ve genetik faktörler

Clopidogrel resistance and genetic factors

Dr. Alev Arat Özkan

İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Akut koroner sendromlarda (AKS) ve perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda tedavinin temelini ikili antitrombosit tedavi oluşturmaktadır. CAPRIE ve CURE çalışmalarından sonra ikinci kuşak bir tienopiridin olan klopidogrel ile aspirinin kombinasyonu ESC ve ACC/AHA kılavuzlarında standart tedavi olarak yer almıştır. Ancak ikili antitrombosit tedaviye rağmen bu hasta gruplarında tekrarlayan iskemik olaylar sıklıkla görülür. Bu olayların en ciddi sonuçları doğurduğu da kuşkusuz stent trombozudur. Klopidogrel antitrombosit etkinliğinin bireysel değişiklik gösterdiği bilinmektedir.^[1,2] Gurbel ve ark.^[3] “klopidogrel direnci” denen durumu tanımlamakla kalmamış bunun zamanla gelişmediğini ve tedavi başlangıcında (ilk 24 st) da varolduğunu göstermişlerdir. “Klopidogrel direnci” terimi klinik uygulamada yaygın olarak kullanılsa da aslında dirençten çok “klopidogrel yanıt düşüklüğü” söz konusudur, çünkü hastaların klopidogrel yanıtı var olup bu yanıtın düzeyi değişkenlik göstermektedir. Genel kabul gören tanımlama “yeterli antitrombosit tedavi verilmesine rağmen klopidogrel hedefinin (trombosit P2Y12 reseptörleri) etkinliğinin devam etmesidir. Müller ve ark.^[4] klopidogrel alan hastalarda ADP2 uyarısıyla oluşan trombosit agregasyonunu değerlendirmişler, trombosit inhibisyonu >%30 olanları yanıtlı, <%15 olanları yanıtızsız ve %10-29 arasındakileri yarı yanıtlı olarak tanımlamışlardır. Değişik serilerde klopidogrel yanıtızsızlık kullanılan test ve sınır değerlere göre

%4-44 gibi çok değişik oranlarda bildirilmiştir.^[1] Ancak yetersiz agregasyon inhibisyonu saptanan hastaların hepsinde klinik olay görülmediği de bilinmektedir.

Kısaltmalar:

AKS	Akut koroner sendrom
İTA-1	İnsan trombosit antijeni-1
KAH	Koroner arter hastalığı
LTA	Light transmittance aggregometry
PKG	Perkütan koroner girişim

Trombosit agregasyonunu ölçmede en sık kullanılan testler “light transmittance aggregometry” (LTA), vazodilatörle uyarılan fosfoprotein fosforilasyon testi, tam kan agregometrisi, PFA-100 ve VerifyNow testleridir. Altın standart kabul edilen LTA çok zaman, emek ve deneyim gerektirdiği gibi standardizasyonu da olmadığından klinik kullanımı sınırlıdır. Altı farklı trombosit testinin sonuçlarını karşılaştıran POPULAR çalışması klinik sonuçlar açısından LTA ile en yakın korelasyon gösteren testin VerifyNow olduğunu göstermiştir.^[5]

Klopidogrel direnci için öne sürülen iki mekanizma ilaç etkileşimi ve genetik polimorfizmdir. İlaç etkileşimi açısından CYP3A4 ortak enzim yolunu kullanan statinlerin klopidogrel etkinliğine olumsuz etkisi saptanmamıştır.^[6] Proton pompa inhibitörleri ile yapılan çalışmalar özellikle omeprazol kullanan hastalarda kalan trombosit reaktivitesinin daha fazla olduğunu göstermiş olsa da COGENT çalışması klinikte omeprazol ile kardiyovasküler olaylarda artış olmadığını göstermiştir.^[7] Klopidogrel yanıtına etkili



genetik faktörler trombosit yüzey proteinleri ve metabolik enzimlerin polimorfizm ve genetik varyantlarıdır. Bir ön ilaç olan klopidogrel'in aktif metabolitine dönüşmesi P450(CYP) enzimi tarafından iki aşamada gerçekleştirilir. Bu enzimi kodlayan genler polimorfik olup belli aleller daha düşük enzimatik aktivite ve daha az aktif metabolit oluşumuyla ilişkilidir.^[8] Bu enzimin polimorfizmleri %30-55 sıklıkta olup klopidogrel'e bireysel yanıtı hem farmakokinetik hem de farmakodinamik olarak etkilemektedir.^[9] Trombosit yüzey proteini olan GpIIb-IIIa reseptörünün GpIIIa kısmını kodlayan genin polimorfizmi ise insan trombosit antijeni 1'in (İTA-1) varyantına neden olmaktadır. İTA-1 polimorfizminin antiagreganlara yanıtla ilişkisi ve hangi alelin antitrombosit duyarlılığını etkilediği tartışmalıdır. Bazı çalışmalar İTA-1b aleli taşıyıcılarında aspirin yanıtının azaldığını gösterse de aspirin duyarlılığının arttığını gösteren çalışmalar da vardır.^[10,11] Yine İTA-1 polimorfizminin GpIIb/IIIa inhibitörlerine yanıtı da etkisi gösterilememiştir.^[12]

TKD Arşivi'nin bu sayısındaki "İnsan trombosit antijen-1 gen polimorfizmi ile klopidogrel direnci ilişkisi" başlıklı vaka kontrol çalışması koroner arter hastalarında (KAH) İTA-1 polimorfizmi sıklığını ve bu polimorfizmin klopidogrel'e yanıtı etkisini irdelemektedir.^[13] Tanboğa ve ark. PKG uygulanan 94 ve 115 sağlıklı (KAH olmayan) bireyi inceledikleri çalışmada İTA-1 gen polimorfizmi ve alel dağılımı açısından gruplar arasında fark bulmamışlardır. Literatürde İTA-1 polimorfizmi KAH ilişkisi tartışmalı olsa da bu değişik ülkelerde yapılan çalışmaların doğal sonucu kabul edilebilir. Tanboğa ve ark.'nın bu çalışması birtakım kısıtlılıklar taşısa da ülkemize ait veri sağlaması açısından önemlidir.^[13] KAH olmayan grubun anjiyografik kriterlere göre belirlenmiş olması dolayısıyla hasta olan ancak darlık düzeyi < %50 olan bireylerin sağlıklı gruba dahil edilmiş olmaları genetik dağılımı etkilemiş ve fark bulunamamasına neden olmuş olabilir. Ancak sonuçlar daha önce Aydınalp ve ark. tarafından bildirilenlerle uyumludur.^[14] Adıgeçen çalışmada da GpIIIa polimorfizmi ile ne aterosklerotik plak yükü ne plak hassasiyeti arasında ilişki gösterilememiştir. Klopidogrel'e yanıt açısından bakıldığında araştırmacılar klopidogrel direncini saptamak için impedans agregometri yöntemini tercih etmişler, agregasyon inhibisyon düzeyleri ve direnç açısından da İTA-1a ve İTA-1B alel grupları arasında fark saptamamışlardır. Çok özgül olmayan impedans agregometri yönteminin altın standart olan LTA ile

korelasyonu zayıftır. LTA zaman, emek ve deneyim gerektirdiğinden literatürde de değişik araştırmacılar klopidogrel'e yanıtı farklı yöntemlerle değerlendirmişlerdir. Bu yöntem farklılıkları da kuşkusuz literatürdeki çelişkili sonuçlara katkıda bulunmaktadır.

Klopidogrel'e yanıtızsızlık konusunda halen açık olan nokta kuşkusuz laboratuvar olarak dirençli bulunanların bir kısmında klinik olay gerçekleşmemesidir. Bu çalışmada olduğu gibi bazı polimorfizmlerin dirençle ilişkili bulunmamasının nedeni antitrombotiklere yanıtta birden fazla proteinin rol oynaması ve bunların herbirinin bireysel değişkenlik gösterebilmesidir. Yeni antitrombotik ajanlar (prasugrel, tikagrelor) kılavuzlarda giderek ön plana geçmesine rağmen klopidogrel halen, özellikle de Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde çok yaygın olarak kullanılmakta, dolayısıyla da direnç sorunu önemini korumaktadır. Agregasyon inhibisyonunu değerlendiren testlerin tüm hastalarda rutin kullanımı önerilmese de özellikle direnç açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve hastaya göre ilaç seçimi ideal yaklaşımdır. Trombosit farmakogenomiği değişik ilaç hedeflerine ait genetik bilgiyi bireysel ilaç yanıtıyla ilişkilendiren yeni bir alandır. Düşük maliyetli kolay kullanılabilen genotipleme yöntemlerinin klinik kullanımı yaygınlaştıkça tedavinin bireyselleştirilmesi de daha kolay olacaktır. Bunun için değişik genotiplerde mevcut tedavinin etkileri ve tedavi değişikliklerinin uzun dönem prognozuna etkilerinin bilinmesi, genetik ve genetik dışı risklerin bütün olarak değerlendirilebilmesi şarttır. Tanboğa ve ark.'nın araştırması gibi çalışmalar, sonuçları negatif de olsa bu bağlamda bilgi birikimimize önemli katkı sağlamaktadır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Dupont AG, Gabriel DA, Cohen MG. Antiplatelet therapies and the role of antiplatelet resistance in acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2009;124:6-13. [CrossRef]
2. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res* 2007;120:311-21. [CrossRef]
3. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-13. [CrossRef]
4. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary

- stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-7.
5. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754-62. [CrossRef]
 6. Geisler T, Zürn C, Paterok M, Göhring-Frischholz K, Bigalke B, Stellos K, et al. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2008;29:1635-43. [CrossRef]
 7. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al.; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17. [CrossRef]
 8. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:236-42. [CrossRef]
 9. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62. [CrossRef]
 10. Sajid M, Vijayan KV, Souza S, Bray PF. P1A polymorphism of integrin beta 3 differentially modulates cellular migration on extracellular matrix proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1984-9. [CrossRef]
 11. Papp E, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Czopf L, Magyar E, et al. Glycoprotein IIIA gene (P1A) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother* 2005;39:1013-8. [CrossRef]
 12. Weber AA, Jacobs C, Meila D, Weber S, Zotz RB, Scharf RE, et al. No evidence for an influence of the human platelet antigen-1 polymorphism on the antiplatelet effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Pharmacogenetics* 2002;12:581-3.
 13. Tanboğa İH, Can MM, Özkan A, Tokgöz HC, Akgün T, Koca F ve ark. Relationship between human platelet antigen-1 gene polymorphism and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2013;41(5):379-85.
 14. Aydınalp A, Atar I, Atar FB, Yazici AC, Cicek M, Yılmaz M, et al. Glycoprotein IIIa gene polymorphism and coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2010;65:225-30. [CrossRef]
- Anahtar sözcükler:** ilaç; ilaç direnci; insan trombosit antijeni-1; klopidogrel; perkütan koroner girişim; polimorfizm, genetik; trombosit kümelenmesi/ilâç etkisi/genetik.
- Key words:** Drug; drug resistance; human platelet antigen-1; clopidogrel; percutaneous coronary intervention; polymorphism, genetic; platelet aggregation/drug effects/genetics.