

### MOGELIJKE INTERACTIE TUSSEN PROTONPOMPINHIBITOREN EN CLOPIDOGREL

Naar aanleiding van een mededeling van de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) werd in de *Folia* van februari 2009 reeds de aandacht gevestigd op het feit dat bepaalde geneesmiddelen, zoals de protonpompinhibitoren (PPI's), de doeltreffendheid van clopidogrel (Plavix®) kunnen verminderen. Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) waarschuwde recent i.v.m. een mogelijke interactie tussen PPI's en clopidogrel [via [www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf), en hernoemen op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten [www.fagg-afmps.be/nl/news/news\\_clopidogrel.jsp](http://www.fagg-afmps.be/nl/news/news_clopidogrel.jsp)].

Twee retrospectieve cohortstudies suggereren inderdaad dat clopidogrel minder doeltreffend zou kunnen zijn bij patiënten die een PPI krijgen.

- De eerste studie [*JAMA* 2009;301:937-44] ging over 8.205 patiënten behandeld met clopidogrel naar aanleiding van een acuut coronair syndroom. De resultaten tonen een verhoogd risico van overlijden of rehospitalisatie omwille van acuut coronair syndroom (gecombineerd primair eindpunt) bij de patiënten behandeld met clopidogrel en een PPI (in 59,7% van de gevallen ging het om omeprazol), vergeleken met de patiënten behandeld met clopidogrel alleen (29,8% versus 20,8%). Er was daarentegen geen verschil tussen de twee groepen wat betreft de totale mortaliteit (secundair eindpunt).

- Ook de *Clopidogrel Medco Outcomes*-studie [recent aangekondigd maar nog niet gepu-

bliceerd] suggereert een mogelijke interactie tussen PPI's en clopidogrel. In deze studie bij 16.690 patiënten behandeld met clopidogrel na plaatsens van een stent, was het risico van cardiovasculaire "events" hoger in de groep die behandeld werd met een PPI dan in de groep die geen PPI kreeg (25,1% versus 17,9%); er was in dit verband geen statistisch significant verschil tussen de verschillende PPI's.

Het mechanisme dat aan de oorsprong zou liggen van deze mogelijke interactie is niet duidelijk. Clopidogrel is een prodrug die door CYP2C19 wordt omgezet tot zijn actieve metabooliet. Volgens sommigen zou inhibitie van CYP2C19 door de PPI's een rol kunnen spelen, maar ook andere factoren zouden kunnen tussenkomen.

Hoewel de resultaten van retrospectieve studies geen definitieve conclusies toelaten, lijkt het voorschrijven van een PPI bij een patiënt die clopidogrel neemt geen goede combinatie. In afwachting van nieuwe gegevens raden het Comité voor Geneesmiddelen voor Humaan Gebruik (CHMP) van de EMA en diens werkgroep Farmacovigilantie (PhVWP) aan gelijktijdig gebruik van een PPI en clopidogrel zoveel mogelijk te vermijden. De bijsluiter van Plavix® zal in die zin worden aangepast. Misschien moet men, indien behandeling van maagsymptomen zich opdringt bij patiënten onder clopidogrel, een H<sub>2</sub>-antihistaminicum of een antacidum verkiezen, maar tot op heden is er geen evidentie dat deze middelen het antiaggregerend effect van clopidogrel niet beïnvloeden.