

MOGELIJKE INTERACTIE TUSSEN DE PROTONPOMPINHIBITOREN EN CLOPIDOGREL: STAND VAN ZAKEN

Op basis van observationele studies is gesuggereerd dat clopidogrel minder doeltreffend zou zijn bij patiënten die ook behandeld worden met een protonpomp-inhibitor (PPI), en meerdere studies *ex vivo* (meten van de plaatjesreactiviteit) toonden een vermindering van het anti-aggregerend effect van clopidogrel bij patiënten behandeld met een PPI. Dat deze interactie van belang zou zijn i.v.m. het optreden van cardiovasculaire events, wordt niet ondersteund door twee recente klinische studies. Hoewel deze gegevens geruststellend lijken, raadt de FDA nog steeds aan voorzichtig te zijn in afwachting van bijkomende gegevens.

In de Folia van juli 2009 werd reeds de aandacht gevestigd op het mogelijke risico van een interactie tussen de protonpomp-inhibitoren (PPI) en clopidogrel. Clopidogrel is een prodrug waaruit, o.a. door tussenkomst van CYP2C19, de actieve metaboliet wordt gevormd. De interactie tussen clopidogrel en de PPI's zou o.a. kunnen verklaard worden door de inhibitie van CYP2C19 door de PPI's. Deze mogelijke interactie heeft een aantal commentaren en vragen uitgelokt, vooral in verband met de eventuele klinische relevantie van deze interactie en de mogelijkheid van een klasse-effect van de PPI's.

Wat zijn de huidige beschikbare gegevens ?

Twee retrospectieve cohortstudies, uitgevoerd bij patiënten behandeld met clopidogrel omwille van een coronair syndroom of het plaatsen van een stent suggereerden een verhoogd risico van cardiovasculaire events bij patiënten die ook een PPI namen, in vergelijking met patiënten die alleen behandeld werden met clopidogrel [zie Folia juli 2009].

Meerdere studies *ex vivo* (meten van de plaatjesreactiviteit) toonden ook een sig-

nificante vermindering van het anti-aggregerend effect van clopidogrel bij patiënten behandeld met omeprazol.

Hoewel deze gegevens suggereren dat clopidogrel minder doeltreffend zou zijn bij patiënten die ook behandeld worden met een PPI, en aanleiding hebben gegeven tot een waarschuwing door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) en het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) betreffende dit mogelijke risico, zijn bijkomende klinische studies noodzakelijk ter bevestiging.

In een recente studie (Triton-Timi 38) werd de impact van een behandeling met een PPI op het optreden van cardiovasculaire events geëvalueerd bij patiënten behandeld met een thiënoprydine na een percutane coronaire angioplastiek omwille van een acuut coronair syndroom. [*The Lancet* 2009; 374: 989-97] De patiënten werden na randomisatie behandeld, hetzij met clopidogrel, hetzij met prasugrel (een ander thiënoprydine, geregistreerd maar nog niet in België gecommercialiseerd). De toediening van de PPI was echter niet gerandomiseerd, en de keuze werd overgelaten aan de arts (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol). De resultaten tonen dat gelijktijdig gebruik van gelijk welke PPI niet

leidde tot een verhoging van de incidentie van cardiovasculaire events (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten), en dit zowel bij de patiënten behandeld met clopidogrel (relatief risico 0,98; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,84 tot 1,14) als bij de patiënten behandeld met prasugrel (relatief risico 1,05; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,89 tot 1,23).

In een andere recente studie (Cogent-studie, nog niet gepubliceerd), uitgevoerd bij patiënten behandeld met hetzij een vaste associatie van clopidogrel en omeprazol, hetzij met clopidogrel alleen, werd evenmin een verhoging vastgesteld van het risico van cardiovasculaire events bij patiënten behandeld met de associatie. Deze studie werd echter vroegtijdig gestopt (om commerciële redenen) na een follow-up van gemiddeld 133 dagen (in plaats van de vooropgezette duur van 362 dagen), en men kan zich afvragen of de statistische power van deze studie voldoende is om het eventueel effect van deze associatie op het optreden van cardiovasculaire events te evalueren.

Klasse-effect ?

Men kan zich daarenboven afvragen of deze interactie, vooral gezien met omeprazol, een klasse-effect van de PPI's is. Net als omeprazol kunnen de andere PPI's CYP2C19 inhiberen maar in wisselende mate. Een farmacokinetische interactie met clopidogrel kan in principe dan ook voor geen enkele PPI uitgesloten worden. In een recente prospectieve gerandomiseerde studie was het anti-aggregerend effect van clopidogrel, gemeten *ex vivo*, significant lager bij de patiënten behandeld met omeprazol dan bij de patiënten behandeld met pantoprazol [*J Am Coll Cardiol* 2009;54:1149-53]. Er zijn op dit ogenblik

geen vergelijkende gegevens tussen de verschillende PPI's voor wat betreft klinische eindpunten bij patiënten behandeld met clopidogrel.

Besluit

De resultaten van deze recente studies leveren geen bewijs dat de interactie tussen clopidogrel en omeprazol een impact heeft op de incidentie van cardiovasculaire events. Hoewel deze klinische gegevens geruststellend lijken, moeten ze met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd gezien de beperkingen van deze studies. Het lijkt aangewezen aandachtig te blijven voor farmacotherapeutische en farmacodynamische interacties, vooral bij patiënten bij wie een optimaal anti-aggregerend effect noodzakelijk is, en bij patiënten die meerdere geneesmiddelen krijgen. Recent heeft de FDA overigens opnieuw gewaarschuwd in verband met de mogelijke interactie tussen clopidogrel en omeprazol [via www.fda.gov/drugs (bericht van 17/11/2009)]. In afwachting van bijkomende gegevens wordt door de FDA aanbevolen gelijktijdig gebruik van clopidogrel en omeprazol, en van andere krachtige CYP2C19-inhibitoren (met inbegrip van esomeprazol, cimetidine) zoveel mogelijk te vermijden. Lansoprazol is eveneens een krachtige inhibitor van CYP2C19 en gelijktijdig gebruik met clopidogrel dient eveneens vermeden te worden. Volgens de FDA laten de op dit ogenblik beschikbare gegevens niet toe specifieke aanbevelingen te formuleren voor de andere PPI's. Indien een maagzuurverlagende behandeling nodig is bij een patiënt behandeld met clopidogrel, kiest men best, eveneens volgens de FDA, voor een H₂-antihistaminicum zoals ranitidine (niet cimetidine) of voor een antacidum.