

## PROTONPOMPINHIBITOREN EN CLOPIDOGREL: GEEN EVIDENTIE VAN KLINISCH SIGNIFICANTE INTERACTIE

De omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet en zijn effect op de plaatjesreactiviteit kunnen beïnvloed worden door factoren zoals het gelijktijdig gebruik van protonpompinhibitoren en de aanwezigheid van genetische varianten. Gegevens uit studies met klinische eindpunten, bv. cardiovasculaire events, leveren echter geen argumenten voor een klinisch significante impact van deze factoren. Op basis van de huidige gegevens lijkt het dus gerechtvaardigd protonpompinhibitoren voor te schrijven bij patiënten op clopidogrel die een hoog risico van gastro-intestinale bloedingen hebben. Het lijkt niet zinvol om genetische tests uit te voeren met het doel de behandeling met clopidogrel te optimaliseren.

De mogelijkheid van een interactie tussen protonpompinhibitoren (PPI's) en clopidogrel werd reeds besproken in de Folia van juli 2009 en januari 2010. Deze interactie zou kunnen verklaard worden door het feit dat PPI's (vooral omeprazol) inhibitoren zijn van CYP2C19, het iso-enzym dat tussenkomt in de omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet. Er is ook gesuggereerd dat clopidogrel minder doeltreffend zou zijn bij patiënten bij wie het gen dat codeert voor CYP2C19 afwezig of inactief is (« poor metabolizers »). Deze gegevens hebben aanleiding gegeven tot waarschuwingen door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) over dit mogelijke risico. Om het belang van een dergelijke interactie na te gaan, volstaat het niet studies uit te voeren over de omzetting van clopidogrel naar zijn actieve metaboliet, of de invloed van een geneesmiddel op de plaatjes-aggregatie te onderzoeken; studies met klinische eindpunten, bv. cardiovasculaire events, zijn daarvoor nodig.

### Gelijktijdige behandeling met clopidogrel en PPI's

In de *New England Journal of Medicine* [2010;363:1909-17] werden onlangs de

resultaten gepubliceerd van de COGENT-studie, een placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studie waarbij het effect van omeprazol werd onderzocht bij patiënten behandeld met clopidogrel of acetylsalicylzuur omwille van coronairlijden. De patiënten behandeld met omeprazol vertoonden, vergeleken met placebo, minder klinische gastro-intestinale events (met inbegrip van gastro-intestinale bloedingen); bovendien was er bij deze patiënten geen significante verhoging van het aantal cardiovasculaire events (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, revascularisatie, cerebrovasculair accident), zelfs bij patiënten met hoog risico (bv. na het plaatsen van een stent). Deze studie kent echter een aantal beperkingen, vooral omwille van de geringe statistische *power*.

Experten van de *American College of Cardiology Foundation* (ACCF), de *American College of Gastroenterology* (ACG) en de *American Heart Association* (AHA) hebben onlangs een consensustekst opgesteld over het gelijktijdige gebruik van thiënoprydines zoals clopidogrel, en PPI's [gepubliceerd op de website van *J Am Coll Cardiol* 2010; doi:10.1016/j.jacc.2010.09.010]. Bij de

beslissing om een PPI voor te schrijven ter preventie van gastro-intestinale bloedingen bij patiënten behandeld met clopidogrel, dient men de voordelen en de te verwachten risico's af te wegen, zowel wat betreft de cardiovasculaire als de gastro-intestinale complicaties. Volgens deze consensus tekst is toediening van een PPI enkel aanbevolen bij patiënten met hoog risico van gastro-intestinale bloeding, d.w.z. patiënten met antecedenten van gastro-intestinale bloeding of met meerdere risicofactoren van gastro-intestinale bloeding (gevorderde leeftijd, gelijktijdige inname van anticoagulantia, NSAID's of acetylsalicylzuur). Bij patiënten met een laag risico van gastro-intestinale bloeding is er geen duidelijke evidentie van een voordeel van een dergelijke profylactische behandeling, en systematische toediening van een PPI of een H<sub>2</sub>-antihistaminicum is niet aangewezen. Wat eventuele verschillen tussen PPI's onderling betreft, blijkt uit in vitro farmacokinetische gegevens dat alle PPI's CYP2C19 in wisselende mate inhiberen, maar voor omeprazol is de evidentie van een inhiberend effect het grootst. Er zijn geen prospectieve klinische studies beschikbaar waarbij PPI's onderling vergeleken worden bij patiënten behandeld met clopidogrel.

### **Bepaling van het CYP2C19-genotype**

Eveneens in de *New England Journal of Medicine* [2010;363:1704-14] verscheen een studie waarin het CYP2C19-genotype werd bepaald bij patiënten behandeld met clopidogrel omwille van acuut coronaair syndroom of voorkamerfibrillatie. In tegenstelling tot wat in vroegere studies gezien werd, was in deze studie het risico van majeure cardiovasculaire events niet

verhoogd bij patiënten bij wie het gen dat codeert voor CYP2P19 afwezig of inactief was. Deze resultaten wijzen erop dat een afwijkend CYP2C19-genotype alleen niet voldoende is om het klinisch antwoord bij patiënten behandeld met clopidogrel te beïnvloeden. Andere factoren, medische factoren en omgevingsfactoren, komen eveneens tussen in de omzetting van clopidogrel, en de bepaling van het genotype door middel van genetische tests heeft weinig nut om het individueel antwoord op clopidogrel te evalueren [*Stroke* 2010;41:2997-3002].

Deze gegevens lijken geruststellend. Toch blijft de plaats van clopidogrel in de preventie van cardiovasculaire events beperkt: bij bepaalde acute coronaire syndromen, vooral in associatie met acetylsalicylzuur, en in situaties waarbij acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is of slecht verdragen wordt.

Prasugrel (Efient®), een ander thiënoprydine, is sinds juni 2010 beschikbaar. Prasugrel kan o.a. gebruikt worden bij patiënten met stenttrombose ondanks behandeling met clopidogrel. Het bloedingsrisico is echter hoger met prasugrel dan met clopidogrel [zie Folia juli 2010]. In de Triton-Timi 38-studie was er geen verhoging van de incidentie van cardiovasculaire events bij gelijktijdig gebruik van een PPI en prasugrel [zie Folia januari 2010].