

# INIBITORI DI POMPA PROTONICA E CLOPIDOGREL

## Una interazione clinicamente rilevante?

L'efficacia, unitamente a una buona tollerabilità, ha portato i farmaci Inibitori di Pompa Protonica (PPI) a un crescente utilizzo in terapia e nella gastroprotezione.

La loro diffusione ha, tuttavia, confermato un'elevata **potenzialità di interazione** con altre terapie: la maggior parte di queste interazioni ha scarsa rilevanza clinica, ma alcune potrebbero essere potenzialmente molto gravi; tra queste l'interazione tra PPI e clopidogrel.

Le segnalazioni di questa interazione dopo anni di utilizzo hanno mostrato come la farmacovigilanza non possa limitarsi alle sole reazioni direttamente attribuibili al farmaco, ma debba estendersi alle potenziali interferenze con altre terapie.

Questo Pacchetto Informativo, sulla base di un'analisi critica delle recenti - e talvolta contrastanti - segnalazioni della let-



teratura, intende approfondire:

- la rilevanza clinica dell'interazione fra PPI e clopidogrel,
- se esista una differenza tra i diversi PPI rispetto a tale interazione.

### PPI-clopidogrel: alcune ipotesi per spiegare l'interazione

Nonostante i meccanismi alla base della interazione fra PPI e clopidogrel non siano ancora completamente chiariti, è possibile avanzare alcune ipotesi.

L'elevazione del pH gastrico, che si verifica in corso di trattamento con tutti i PPI, può modificare la biodisponibilità di altri farmaci assunti per via orale: questo effetto per diversi principi attivi è clinicamente rilevante.

Anche l'interazione coi citocromi epatici può avere ripercussioni cliniche.<sup>1</sup> Infatti i PPI impegnano i sistemi enzimatici deputati alla attivazione del clopidogrel che è un profarmaco e i pazienti dotati geneticamente di una bassa capacità di metabolizzazione potrebbero essere più esposti a questa interazione.<sup>1</sup>

### Nelle pagine successive...

*Evoluzione delle conoscenze*  
(novembre 2006 - aprile 2009)

- Prime segnalazioni
- Più morti e recidive di SCA con PPI+clopidogrel
- Rischio diverso per diversi PPI?

*Evoluzione delle conoscenze*  
(maggio 2009 - settembre 2009)

- Lo studio più ampio
- Dallo studio TRITON-TIMI 38

In conclusione 4

Alert delle Agenzie Regolatorie riguardo

Bibliografia riguardo

# PPI e clopidogrel

## Evoluzione delle conoscenze

### » novembre 2006 - gennaio 2008

#### Prime segnalazioni

Uno studio osservazionale e un successivo RCT hanno evidenziato una riduzione "in vitro" dell'effetto antiaggregante del clopidogrel in pazienti gastroprotetti con PPI; i pazienti erano trattati principalmente con omeprazolo.<sup>2,3</sup>

### » gennaio 2009 (vedi risguardo)

#### Alert FDA

A seguito dei dati sopracitati, l'FDA ha emesso un documento per sensibilizzare i clinici alle possibili interazioni tra PPI e clopidogrel.<sup>4</sup>



### » febbraio 2009

#### PPI + clopidogrel: più morti e recidive di Sindrome Coronarica Acuta

Uno studio osservazionale retrospettivo<sup>5</sup> ha evidenziato una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari (CV) in pazienti trattati con clopidogrel e PPI (il 60% dei pazienti era in cura con omeprazolo) rispetto ai trattati col solo clopidogrel. La popolazione in esame era costituita da una coorte di 8.205 pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) sottoposti o meno a rivascolarizzazione percutanea. Tutti i pazienti seguivano una terapia (se non controindicata) con ASA,  $\beta$ -bloccante, ACE-inibitore e statina.

Nei trattati con PPI è stato osservato un rischio superiore di recidiva di SCA e morte (differenza statisticamente significativa - vedi tabella a lato). Inoltre nei pazienti che nel corso dello studio sono passati dal solo clopidogrel all'associazione clopidogrel + PPI, l'aumento degli eventi è stato osservato dopo l'introduzione del PPI.

Va comunque considerato che i pazienti in trattamento con PPI erano in condizioni generali peggiori (età più avanzata, problemi digestivi maggiori, condizione cardiologica più grave, ecc.) rispetto a quelli che assumevano il solo clopidogrel.

| Trattamento       | N.    | Morte + recidiva di SCA % (n) |
|-------------------|-------|-------------------------------|
| solo clopidogrel  | 2.961 | 20.8 (615)                    |
| clopidogrel + PPI | 5.244 | 29.8 (1.561)                  |

### » marzo 2009

#### Rischio diverso per i diversi PPI? Dati discutibili ...

In un gruppo di pazienti (età >66 anni) trattati con clopidogrel dopo Infarto Miocardico Acuto, sono stati individuati 734 casi di reinfarto, confrontati con 2.057 pazienti che non avevano subito recidive.<sup>6</sup> E' stata osservata un'associazione tra reinfarto entro 3 mesi e trattamento con un PPI (OR 1,27: 95%IC 1,03-1,57); tale associazione non è stata osservata per i soli pazienti trattati con pantoprazolo.

Queste conclusioni sono molto discutibili in quanto basate solo su 46 casi verificatisi in pazienti trattati con pantoprazolo e 148 casi complessivi di pazienti trattati con gli altri PPI.

Inoltre un'analisi comparativa degli stessi dati (eseguita successivamente da altri ricercatori) non ha mostrato differenze statisticamente significative tra il rischio osservato col pantoprazolo e quello connesso all'assunzione degli altri PPI valutati separatamente.<sup>7</sup>

### » aprile 2009

#### ... o su esiti surrogati

Uno studio osservazionale<sup>8</sup> ha esaminato l'effetto in vitro del trattamento con PPI sulla risposta piastrinica in 1.000 pazienti trattati con clopidogrel dopo posizionamento di stent.

L'aggregazione indotta da ADP in 64 pazienti in cura con omeprazolo è risultata significativamente superiore rispetto ai pazienti che non assumevano omeprazolo. Tale effetto non è stato osservato né nei 162 pazienti che assumevano pantoprazolo né nei 42 che assumevano esomeprazolo. Questi risultati, come altri che affermano differenze tra i PPI,<sup>9</sup> si riferiscono ad esiti surrogati che possono essere solo la base per studi su esiti clinicamente rilevanti.

# PPI e clopidogrel

## Evoluzione delle conoscenze

### » maggio 2009

#### Dati preliminari dello studio più ampio: tutti i PPI riducono l'efficacia del clopidogrel

Del Clopidogrel Medco Outcomes Study (*risultati definitivi non ancora pubblicati*) sono disponibili solo due comunicazioni a congresso.<sup>10,11</sup> Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo che ha coinvolto 18.162 pazienti (di cui 4.005 diabetici) trattati con clopidogrel nei 12 mesi dopo il posizionamento di uno stent coronarico. Si tratta pertanto dello studio più ampio tra quelli disponibili.

Il rischio complessivo di eventi cardio e cerebrovascolari nei pazienti trattati con PPI è risultato del 25,1%, significativamente superiore rispetto al 17,9% osservato nei pazienti non trattati con PPI (*vedi tabella 1*). L'analisi limitata ai pazienti diabetici confermava in questa popolazione un maggior rischio di eventi nei pazienti in cura con PPI. L'aumento di rischio è stato osservato per **ognuno dei PPI studiati**: non è noto se le differenze riscontrate tra i diversi principi attivi siano statisticamente significative. Nei 12 mesi di osservazione dello studio l'incidenza di ricoveri per sanguinamento delle alte vie digestive è risultata molto bassa in entrambi i gruppi: 1,1% nei pazienti in terapia con PPI e 0,07% tra i pazienti non trattati.

I risultati ottenuti in questo studio si discostano da quelli di altri condotti su esiti surrogati (es. aggregabilità piastrinica) o su numeri di pazienti nettamente inferiori.

In base ai dati attualmente disponibili di questo studio **non sembra sostenibile l'ipotesi di differenze tra i vari PPI nell'interazione col clopidogrel**.

**Tabella 1.** Frequenza di eventi cardiovascolari e cerebrali in pazienti trattati con clopidogrel con e senza PPI. Non sono riportati separatamente i dati relativi al rabeprazolo per la bassa numerosità del campione.

| Trattamento       | Pazienti N | Eventi CV e cerebrali |
|-------------------|------------|-----------------------|
| solo clopidogrel  | 9.862      | 17,9%                 |
| clopidogrel + PPI | 6.828      | 25,1%                 |
| + pantoprazolo    | 1.653      | 29,2%                 |
| + omeprazolo      | 2.307      | 25,1%                 |
| + esomeprazolo    | 3.257      | 24,9%                 |
| + lansoprazolo    | 785        | 24,3%                 |

### » maggio 2009 (*vedi risguardo*)

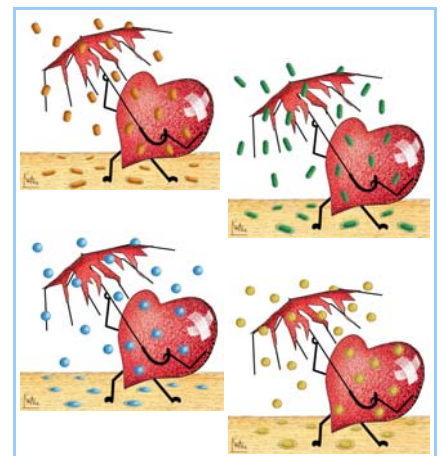
#### Alert EMEA

Un recente documento EMEA sintetizza le osservazioni al momento disponibili, estendendo a tutti i PPI la raccomandazione di limitarne il più possibile l'impiego in associazione al clopidogrel e di modificare la scheda tecnica di quest'ultimo.<sup>12</sup>

### » agosto 2009 (*vedi risguardo*)

#### Nota informativa Sanofi concordata con AIFA

A seguito del documento EMEA, l'azienda produttrice del clopidogrel ha concordato con l'AIFA e inviato ai medici una nota coi caratteri della *dear doctor letter* contenente la raccomandazione di evitare l'impiego di PPI nei pazienti in cura con clopidogrel a meno che sia strettamente necessario.<sup>13</sup>



### » settembre 2009

#### Dallo studio TRITON-TIMI 38

E' un RCT progettato per confrontare l'efficacia di prasugrel e clopidogrel in 13.608 pazienti con SCA sottoposti a rivascolarizzazione e in trattamento standard. Un'analisi a posteriori (post-hoc)

ha valutato i pazienti in cui in base alle esigenze cliniche era associato un PPI (33% del campione). Nei trattati con PPI non si osserva un rischio superiore di morte CV, IMA o ictus non-fatale rispetto ai trattati con solo prasugrel o clopidogrel.<sup>14</sup> I risultati suggeriscono che - se prescritti con criteri clinici di necessità (e non di routine) - i PPI non sembrano limitare l'efficacia del clopidogrel.

Va tuttavia sottolineato che si tratta di un confronto tra due gruppi diversi (utilizzatori di PPI e non) dove il trattamento con PPI non era randomizzato e i cui risultati hanno il valore di uno studio osservazionale di modeste dimensioni.

I risultati di una metanalisi<sup>15</sup> di studi osservazionali che mostrava riduzione dell'efficacia del clopidogrel quando associato ad un PPI, non vengono modificati includendo i risultati di questa analisi post-hoc.

**Tabella 2.** Rischio di morte CV, eventi CV e cerebrali in pazienti trattati con clopidogrel o prasugrel con e senza PPI (omeprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo).

| Trattamento       | Pazienti n. | Morti CV, ictus ed IMA |
|-------------------|-------------|------------------------|
| solo clopidogrel  | 4.538       | 12,2 %                 |
| clopidogrel + PPI | 2.257       | 11,8 %                 |
| solo prasugrel    | 4.541       | 10,2 %                 |
| prasugrel + PPI   | 2.272       | 9,7 %                  |

## PPI e clopidogrel In conclusione

La maggior parte degli studi disponibili fa ipotizzare che il trattamento con PPI possa ridurre l'efficacia del clopidogrel nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari.

L'interazione potrebbe derivare dalla modifica indotta dai PPI sul pH gastrico e/o dal loro impegno dei sistemi enzimatici di metabolizzazione epatica responsabili dell'attivazione del clopidogrel.

Il Clopidogrel Medco Outcomes Study ha valutato il campione di maggiori dimensioni e osservato il maggior numero di eventi. Nei pazienti in cui il clopidogrel veniva associato con un PPI è stata osservata una maggiore frequenza di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti trattati col solo clopidogrel. Tale dato è stato riscontrato per ognuno dei PPI analizzati (esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo e pantoprazolo).

I risultati - comunicati in due convegni - non sono ancora stati pubblicati integralmente.

Un'analisi a posteriori dei risultati dello studio TRITON-TIMI 38 non mostra invece un aumento di rischio in pazienti selezionati trattati con PPI in associazione a clopidogrel o prasugrel. La trasferibilità di questo risultato è limitata da problemi metodologici.

Nell'insieme i dati non possono essere ritenuti conclusivi. Tutti i ricercatori sono concordi sulla necessità di studi su esiti clinicamente rilevanti, adeguati per metodologia e numerosità.

In base ai dati disponibili l'incidenza di sanguinamenti gravi in pazienti trattati con la doppia antiaggregazione è comunque molto bassa.

Non è dimostrato che l'associazione di anti H2 o antiacidi col clopidogrel ne riduca l'efficacia. Si ricorda che tali farmaci non sono inclusi nella Nota 1 AIFA e la gastroprotezione non figura tra le loro indicazioni registrate.

Al momento, dai comunicati di FDA, EMEA e dell'azienda produttrice del Plavix® concordato con AIFA, si possono trarre le seguenti indicazioni:

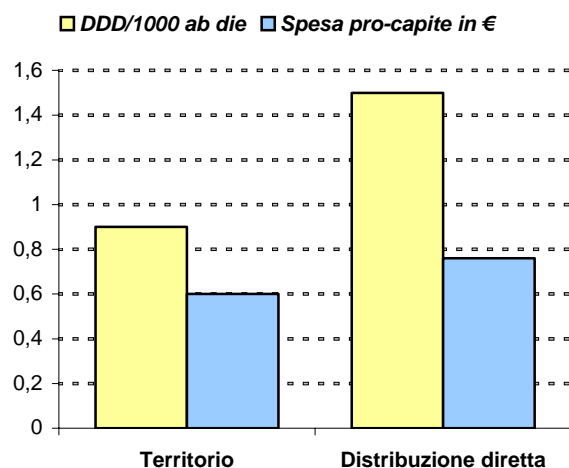
- l'associazione routinaria di PPI e clopidogrel deve essere evitata;
- i pazienti trattati con clopidogrel dovrebbero essere sottoposti a gastroprotezione solo in presenza di un rischio elevato di sanguinamento;
- l'impiego di un PPI dovrebbe essere valutato caso per caso considerandone potenziali benefici e rischi.



### Nuovi antiaggreganti

Diversi nuovi antiaggreganti piastrinici sono in fase di studio: tra essi il prasugrel è già stato approvato dall'EMA, in associazione con ASA, in prevenzione secondaria CV dopo posizionamento di stent coronarico. Approfondimenti su tali farmaci saranno disponibili on line nel sito [www.ceveas.it](http://www.ceveas.it)

### Come viene prescritto il clopidogrel?



**Figura 1.** Andamento delle prescrizioni di clopidogrel nel 2008 in Italia. (Fonte: Rapporto OSMED 2008)  
L'analisi complessiva dei dati mostra che nel 2008 sarebbero stati trattati oltre 100.000 italiani. La distribuzione diretta attraverso le strutture ospedaliere/ASL rappresenta la modalità principale di erogazione del farmaco.

Questa pubblicazione va citata come:

**Maestri E, Capelli O, Formoso G, Magrini N, Marata AM.** Inibitori di Pompa Protonica e Clopidogrel: una interazione clinicamente rilevante? *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2009;2:1-4

#### **Pacchetti Informativi sui Farmaci n.2/2009**

Periodico di informazione medica dell'Azienda USL di Modena

**CeVEAS** - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Elaborazione dati: Claudio Voci

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiata Stabilimento Tipografico dei Comuni, Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 02/09/2009

Tiratura 9700 copie. Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo [www.ceveas.it](http://www.ceveas.it)

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006

ISSN 1972-3245





# Alert delle Agenzie Regolatorie

## Alert FDA

(gennaio 2009)

*"(...)alcuni report suggeriscono che alcuni PPI possano ridurre l'efficacia del clopidogrel.*

*(...) Al momento attuale non vi sono evidenze su interferenze con l'attività antiaggregante del clopidogrel da parte di farmaci anti H2 o antiacidi.*

*(...) Finchè non saranno disponibili ulteriori informazioni l'FDA raccomanda:*

- *gli operatori sanitari dovrebbero continuare a prescrivere clopidogrel per i documentati benefici nella prevenzione di infarto ed ictus;*
- *gli operatori sanitari dovrebbero rivalutare l'opportunità di iniziare o continuare un trattamento con PPI in pazienti trattati con clopidogrel;*
- *i pazienti in trattamento con clopidogrel dovrebbero consultare il proprio medico in caso assumano o debbano iniziare ad assumere un PPI".*

## Alert EMEA

(maggio 2009)

*"(...) una nuova preoccupazione nasce da studi recenti sugli esiti clinici nei pazienti trattati con clopidogrel.*

*Complessivamente questi (studi) suggeriscono che possa esservi una interazione significativa tra clopidogrel e sostanze della classe dei PPI riducendo l'efficacia del clopidogrel se somministrato contemporaneamente a questi farmaci.*

*Una possibile spiegazione di questo è che alcuni PPI impediscano la attivazione del clopidogrel nell'organismo riducendone l'efficacia ed aumentando il rischio di SCA o altre condizioni dipendenti da formazione di coaguli (es. ictus). Tuttavia visto che i differenti PPI hanno capacità diverse di interferire col metabolismo del clopidogrel e visto che gli studi su esiti clinici non hanno pienamente corrisposto a queste differenze farmacologiche possono esservi altre spiegazioni circa l'interazione tra questa classe di farmaci e clopidogrel.*

*Tenuto conto di tutto questo si raccomanda di includere nella scheda tecnica delle specialità contenenti clopidogrel una nota che scorraggi l'associazione con un PPI a meno che sia assolutamente necessario (...)"*

## Nota informativa Sanofi concordata con AIFA

(agosto 2009)

*"(...) i medici devono essere consapevoli di una potenziale interazione tra clopidogrel e PPI , che può condurre ad una potenziale riduzione della attività farmacologica di clopidogrel.*

*I pazienti devono continuare ad assumere Plavix ® come prescritto.*

*L'impiego di PPI ed altri farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere evitato nei pazienti che assumono medicinali a base di clopidogrel a meno che non sia assolutamente necessario. Quando l'assunzione di un medicinale gastro-protettore è necessaria, deve essere tenuto in considerazione che non c'è dimostrazione che altre classi di farmaci che riducono l'acidità gastrica, quali gli anti-H2 o gli antiacidi, interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel (...)"*

*Salvo errori od omissioni*

## BIBLIOGRAFIA

1. Li X, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome 450 activities. *Drug Metabol Dispos* 2004;32:821-827
2. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G et al. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2508-9.
3. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60
4. FDA - Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate. 2009. Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm> (ultimo accesso 29/07/2009)
5. Ho PM, Maddox TM, Wang L et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937-944
6. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-718
7. Allen MJ, McLean Veysey P. Interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *CMAJ*. 2009;180:1228-1229
8. Sibbing D, Morath T, Stegherr K et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009;101(4):714-9
9. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009;157(1):148.e1-5
10. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Presentato al convegno: SCAI, annual meeting of the society for cardiovascular angiography and interventions. Las Vegas, 6 maggio 2009. Abstract disponibile al sito: <http://www.medcoresearch.com/community/cardio/clopidogrel> (ultimo accesso 29/07/2009)
11. Stanek EJ, Aubert RE, Rolf P et al. Proton pump inhibitors diminish effectiveness of clopidogrel after coronary stenting in patients with diabetes. Presentato al convegno: American Diabetes Association Meeting 2009 Scientific Sessions. New Orleans, 6 maggio 2009. Abstract 1034-P disponibile al sito: <http://www.medcoresearch.com/community/cardio/clopidogrel> (ultimo accesso 29/07/2009)
12. Wathion N. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. 2009. EMEA/328956/2009. Disponibile al sito: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf> (ultimo accesso 29/07/2009)
13. Nota informativa importante concordata con le Autorità Regolatorie Europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Potenziale interazione tra Inibitori di Pompa Protonica e farmaci a base di clopidogrel (Plavix®). 2009
14. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *The Lancet*. 2009. Pubblicato online Sept 1, 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)61525-7
15. Huber K. The risk of CV events for patients treated with clopidogrel or prasugrel in combination with a proton pump inhibitor. Presentato al convegno: ESC Congress 2009. Barcellona, 29 agosto - 2 settembre.