

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Aktuelles: Interaktion Clopidogrel und PPI

Anditsch M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2009; 16

(11-12), 448-450

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Interaktion Clopidogrel und PPI

M. Anditsch

Clopidogrel (Plavix®) ist in Österreich zur Prävention von atherothrombotischen Ereignissen bei Patienten mit Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit, sowie in Kombination mit ASS bei akutem Koronarsyndrom (NSTEMI, instabile Angina pectoris einschließlich Stentimplantation) und bei STEMI zugelassen.

Die Wirkung von Clopidogrel am Thrombozyten beruht auf einer Blockade der Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an den P2Y₁₂-Rezeptor sowie der anschließenden ADP-vermittelten Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptorkomplexes.

Clopidogrel ist ein inaktives Pro-Drug, das nach erfolgter Resorption im GI-Trakt in der Leber über das Cytochrom-P450-Enzymsystem in 2 Metabolisierungsschritten aktiviert wird. Der aktive Metabolit hemmt die Thrombozytenaggregation zu 40–60 %. Das Ausmaß der Hemmung ist je nach Individuum verschieden.

Bei der ersten Leberpassage spielen CYP3A4 und neuesten Untersuchungen zufolge vor allem auch CYP2C19 eine besondere Rolle. Durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die die Aktivität dieser Cytochrom-Unterfamilien hemmen, kann die Metabolisierung von Clopidogrel und damit dessen kardioprotektive Wirkung vermindert werden.

Ex-vivo-Tests ergaben, dass die gleichzeitige Gabe von Statinen mit Clopidogrel zur Interaktion bei der Metabolisierung über CYP3A4 führt, jedoch wurde diese Beobachtung in einer großen placebokontrollierten, prospektiven Studie mit Langzeitbeobachtung in der klinischen Praxis nicht bestätigt [1].

Rezent erschienene retrospektive Erhebungen weisen wiederum auf eine mögliche Hemmung der Clopidogrel-Aktivierung durch die gleichzeitige Verabreichung von bestimmten Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) hin. Eine mögliche Erklärung für die Interaktion ergibt sich durch deren unterschiedliche Beeinflussung des CYP450-Systems der Leber (Tab. 1).

Clopidogrel in Verbindung mit diesen Magenschutzpräparaten verabreicht, verglichen mit alleiniger Clopidogrel-Gabe, resultierte in einem Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Restenose. Die Frage, ob alle Statine gleich interagieren, ist noch ungeklärt.

Vor allem Omeprazol, das intensiv CYP2C19 hemmt, blockiert die Bildung des aktiven Metaboliten von Clopidogrel, wie einige Studien zeigen. Eine kanadische Studie konnte kein erhöhtes Risiko bei der kombinierten Gabe von Pantoprazol und Clopidogrel feststellen, während die im Mai 2009 veröffentlichte Kohortenstudie der „Society for Cardiovascular Angiography and Interventions“ (SCAI) mit 16.700 Patienten für alle eingesetzten PPIs eine Interaktion aufwies.

Tabelle 1: Fachinformation, Austria Codex 2009.

	Substrat von		Inhibitor von	
	CYP2C19	CYP3A4	CYP2C19	CYP3A4
Esomeprazol	+++	++	++	-
Lansoprazol	++	++	+/-	+/-
Omeprazol	+++	+	+++	-
Pantoprazol	++	+	-	-
Rabeprazol	+	+	-	-

Tabelle 2: MACE-Raten bei PPI. Nach [2].

PPI	MACE-Rate (%)	Hazard-Ratio	p
Omeprazol	25,1	1,39	< 0,0001
Esomeprazol	24,9	1,57	< 0,0001
Pantoprazol	29,2	1,61	< 0,0001
Lansoprazol	24,3	1,39	< 0,0004

17,9 % MACE bei Placebo

Die Studie kommt zu dem Schluss, dass die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel mit Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol oder Lansoprazol ein erhöhtes Risiko für bedeutende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse zeigte im Vergleich mit Patienten, die nur Clopidogrel ohne PPI einnahmen [2] (Tab. 2). Die erst im September 2009 veröffentlichte retrospektive Evaluierung der Triton-TIMI-38-Studie ergab keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und der gemeinsamen Einnahme von Clopidogrel oder Prasugrel mit PPI. Es werden weitere prospektive Studien benötigt, um beurteilen zu können, ob neuere PPIs (Rabeprazol, Dexlansoprazol) den Nutzen von Clopidogrel ebenfalls vermindern, bzw. eindeutig zu bewerten, ob es sich bei dieser Interaktion um einen Klasseneffekt handelt. Bis dahin empfiehlt auch diese Gesellschaft, PPIs nur nach ausreichender Nutzen-Risikoabwägung einzusetzen oder als Alternative H2-Blocker zu erwägen.

Derzeit sind noch viele Fragen offen, sodass von der FDA prospektive Studien zur eindeutigen Abklärung eines möglichen Interaktionspotenzials gefordert werden. Bis zum Vorliegen der Ergebnisse solcher Studien rät die FDA wie auch die deutsche Arzneimittelkommission, den gleichzeitigen Einsatz von Clopidogrel und PPIs kritisch zu hinterfragen (siehe Anhang).

Laut ESC-Guidelines sollte bei Patienten nach Koronarintervention und anschließender Therapiekombination Clopidogrel mit ASS 100 mg eine begleitende Magenschutztherapie in prophylaktischer Dosis in Erwägung gezogen werden. Hierbei sollte entweder ein PPI gewählt werden, der nicht das CYP2C19-System hemmt (Abb. 1), oder alternativ ein H2-Blocker (z. B. Famotidin, Ranitidin).

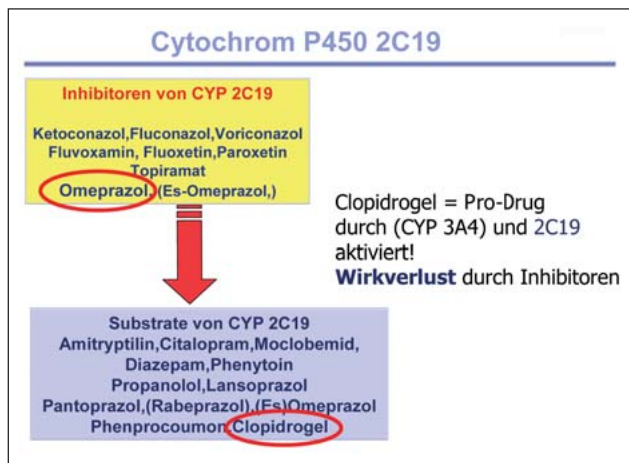


Abbildung 1: CYP2C19-hemmende Substanzen. Mod. nach [Juurlink et al. CMAJ 2009; Aubert et al. Circulation 2008; Gilard et al. J Am Coll Cardiol 2008; Pezalla et al. J Am Coll Cardiol 2008; Collet. Lancet 2009; Ho. JAMA 2009].

Ebenso gilt es zu berücksichtigen, dass CYP2C19 polymorph exprimiert wird, d. h. das Gen, das dieses Enzym kodiert, ist bei bis zu 5 % der Kaukasier verändert (es gibt verschiedene Allel-Varianten). Personen mit diesem CYP2C19-Polymorphismus werden „poor-metabolizer“ genannt, sie haben eine reduzierte Enzym-Aktivität. Deshalb muss bei diesen Patienten mit einer verminderten Wirksamkeit von Clopidogrel gerechnet werden, wie in einer großen Kohortenstudie beobachtet wurde [3]. Aber auch hier ist die Datenlage nicht eindeutig, da Patienten mit nur einer inaktiven Allel-Variante des CYP2C19-Enzyms (im Gegensatz zu Patienten mit 2 „loss of function-Allel-Varianten“ von CYP2C19) kein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufwiesen.

Zudem wurde ein möglicher Wirkverlust von Clopidogrel durch andere Faktoren wie Diabetes oder Herzinsuffizienz beschrieben [4]. Offen bleibt die Frage, ob „langsame Metabolisierer“ von höheren Plavix-Dosen profitieren würden.

Die Summe all dieser Daten gab Anlass, einen Warnhinweis für eine mögliche, klinisch relevante Interaktion zwischen Clopidogrel und den verschiedenen PPIs in die Fachinformation aufzunehmen. Auch der Polymorphismus von CYP2C19 wird in der geänderten Fachinformation eingehend diskutiert.

Abbildung 1 zeigt weitere Substanzen, die CYP2C19 hemmen, z. B. Antidepressiva wie Paroxetin und Fluoxetin, sowie einige Antimykotika. Inwieweit hier klinisch relevante Interaktionen zu erwarten sind, ist noch nicht bekannt. Sicherheits halber sollten Kombinationen von Clopidogrel mit CYP2C19-Inhibitoren möglichst vermieden werden, wie ebenfalls in der neuen Fachinformation beschrieben wird.

■ Zusammenfassung

Durch die Ergebnisse rezent erschienener retrospektiver Kohortenstudien haben sowohl die FDA als auch die „Deutsche Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft“ folgende Empfehlung für den gemeinsamen Einsatz von Clopidogrel und Magenschutzpräparaten herausgegeben:

- Kritisches Hinterfragen, ob überhaupt eine Magenschutztherapie begleitend notwendig ist

- In Kombination mit ASS und NSAR sollte bis zur eindeutigen Abklärung, ob es sich um einen Klasseneffekt handelt oder nicht, bei der Auswahl der PPIs Pantoprazol der Vorrang gegeben werden, bzw. als Alternative ein H₂-Blocker (wie z. B. Famotidin, Ranitidin) zum Einsatz kommen. SSRI haben aufgrund ihrer thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung ein erhöhtes Risiko für GI- und Hautblutungen gezeigt – vor allem gemeinsam mit NSAR, ASS, verabreicht. Durch die gleichzeitige Gabe eines Magenschutzes konnte dieses Risiko wesentlich vermindert werden [5].

■ Anhang

FDA Recommendations

- Healthcare providers should continue to prescribe and patients should continue to take clopidogrel as directed, because clopidogrel has demonstrated benefits in preventing blood clots that could lead to a heart attack or stroke.
- Healthcare providers should re-evaluate the need for starting or continuing treatment with a PPI, including Prilosec OTC, in patients taking clopidogrel.
- Patients taking clopidogrel should consult with their healthcare provider if they are currently taking or considering taking a PPI, including Prilosec OTC.

Quelle: Early Communication about an Ongoing Safety Review – FDA www.fda.gov/medwatch/report.htm. (January 26, 2009)

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) hat aufgrund der Studienergebnisse folgende vorläufigen Empfehlungen ausgesprochen:

- Eine routinemäßige Verordnung von Protonenpumpen-inhibitoren bei Patienten, die Clopidogrel erhalten, sollte unterbleiben.
- Bei einer dualen Hemmung der Thrombozytenaggregation mit ASS und Clopidogrel wird eine begleitende PPI-Gabe empfohlen, da durch die gleichzeitige Einnahme von ASS und Clopidogrel das Risiko für eine gastroduodenale Blutung von 1,8 auf 7,1 erhöht wird.
- Um die Folgen der beschriebenen Interaktion zu vermeiden, sollte bei Indikation für die Gabe eines Protonenpumpen-inhibitors Pantoprazol verordnet werden.
- Alternativ kommen H₂-Rezeptorantagonisten (z. B. Ranitidin, Famotidin) zur Prophylaxe gastrointestinaler Komplikationen in Betracht.

Quelle: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Drug Safety Mail 2009-062 vom 24. April 2009

Literatur:

1. Saw J, Brennan DM, Steinhilb SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 296–8.
2. Stanek E, Bailey SR. The Clopidogrel Medco Outcomes Study on the possible effects of clopidogrel and heart burn medications known as PPIs. SCAI Scientific Sessions, May 6th 2009, Las Vegas, USA.
3. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363–75.
4. Storey RF. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? *Lancet* 2009; 373: 276–8.

5. de Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 795–803.

Weiterführende Literatur:

Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937–44.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and

response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–62.

US Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). Available at: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm; Accessed January 26, 2009.

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: 713–8.

Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309–7.

Korrespondenzadresse:

Mag. pharm. Martina Anditsch

Anstaltsapotheke

*Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauspital
A-1220 Wien*

Langobardenstraße 122

E-Mail: martina.anditsch@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)