



Drug Safety Mail 2009-062 vom 24.04.2009

Die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren kann die präventiven Effekte von Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom vermindern

Clopidogrel ist zugelassen zur Prävention von atherothrombotischen Ereignissen bei Patienten mit Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Clopidogrel ist ein Prodrug, das erst in der Leber in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt wird. Der aktive Metabolit hemmt die Thrombozytenaggregation, indem er die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen P2Y₁₂-Thrombozytenrezeptor sowie die anschließende ADP-vermittelte Aktivierung des GP-IIb/IIIa-Rezeptorkomplexes verhindert.

Bei der metabolischen Umwandlung spielt das polymorph exprimierte Cytochrom P 450 2C19 (CYP 2C19) eine wichtige Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass genetische Varianten, die mit einer Funktionslosigkeit des Enzyms einhergehen, zu einer erhöhten Rate von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten nach Myokardinfarkt führen, die mit Clopidogrel behandelt werden (1;2).

Die Aktivität von CYP 2C19 und damit die Umwandlung von Clopidogrel in den aktiven Metaboliten kann auch durch gleichzeitig eingenommene Medikamente gehemmt werden. Aus kleineren Studien war bereits bekannt, dass Protonenpumpeninhibitoren (PPI) die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Clopidogrel beeinflussen (3;4). Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde jetzt in zwei größeren Studien untersucht.

In einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie mit 13636 Patienten, die nach einem Myokardinfarkt Clopidogrel eingenommen hatten, erlitten 734 Patienten innerhalb von 90 Tagen einen Reinfarkt (5). Bei Patienten mit einem PPI in der Begleitmedikation war das Risiko für einen Reinfarkt signifikant erhöht (adjustierte Odds Ratio 1,27, 95 % Konfidenzintervall 1,03–1,57). Nicht erhöht war das Risiko bei Patienten, die Pantoprazol als PPI erhielten. Pantoprazol hat als einziger PPI keinen hemmenden Einfluss auf die Aktivität von CYP 2C19.

Eine retrospektive Kohortenstudie aus den USA untersuchte 8205 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die nach Entlassung aus dem Krankenhaus Clopidogrel eingenommen



hatten (6). Das Risiko zu versterben oder wegen eines akuten Koronarsyndroms erneut stationär aufgenommen zu werden, war bei Patienten, die zusätzlich einen PPI erhielten (n = 5244, 63,9 %) signifikant erhöht (adjustierte Odds Ratio 1,25, 95 % Konfidenzintervall 1,11–1,41).

Die Autoren der kanadischen Studie schätzen, dass aufgrund der verbreiteten Anwendung von Clopidogrel in Kombination mit PPI 5 bis 15 % der frühen stationären Wiederaufnahmen wegen Reinfarkten durch diese Wechselwirkung bedingt sein könnten.

Aufgrund der dargestellten Studienergebnisse gibt die AkdÄ folgende vorläufige Empfehlungen:

- Eine routinemäßige Verordnung von PPI 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 bzw. 1,1 auf 7,1 erhöht wird (7;8).
- Um die Folgen der beschriebenen Interaktion zu vermeiden, sollte bei Indikation für die Gabe eines PPI Pantoprazol verordnet werden.
- Alternativ kommen H₂-Rezeptorantagonisten (z. B. Ranitidin, Famotidin) zur Prophylaxe gastrointestinaler Komplikationen in Betracht.



Literatur

1. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al.: Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009; 360: 363-375.
2. 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: 309-317.
3. Gilard M, Arnaud B, Le GG et al.: Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. J Thromb Haemost 2006; 4: 2508-2509.
4. 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 (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 256-260.
5. 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.
6. 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.
7. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC et al.: Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit: <http://leitlinien.net>. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 021/001; 1996, letzte Überarbeitung: Dezember 2008.
8. Hallas J, Dall M, Andries A et al.: Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. BMJ 2006; 333: 726.

Sie können sich unter <http://www.akdae.de/20> für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 030-400456-500, Telefax: 030-400456-555,
E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de