DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 43, S. 73; Ausgabe 10 / 2009

Interaktionen von Protonenpumpen-Hemmern und Clopidogrel – was tun?

Zusammenfassung: Protonenpumpen-Hemmer (PPI) sollten zurückhaltend verordnet und wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen nicht unnötig lange eingenommen werden (1). Mit der Rezeptfreiheit von PPI, die von erheblicher Werbung in den Medien begleitet wird, drohen diese Arzneimittel mehr und mehr zu „Lifestyle Drugs" zu werden. Werden PPI zugleich mit einem Thienopyridin (z.B. Clopidogrel = Iscover®, Plavix®) eingenommen, besteht die Gefahr, dass die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch die PPI abgeschwächt und das kardiovaskuläre Risiko erhöht wird (2). Nach gegenwärtiger Datenlage betrifft diese Interaktion besonders Omeprazol und Lansoprazol und wahrscheinlich auch Rabeprazol. Pantoprazol und Esomeprazol scheinen in dieser Hinsicht sicherer zu sein. H2-Blocker (außer Cimetidin) sind bei einigen Indikationen eine mögliche Alternative zu PPI. Einige Autoren empfehlen, die Einnahme von Clopidogrel und PPI zeitlich deutlich zu trennen (das eine am Morgen, das andere am Abend), um möglichst wenig pharmakokinetische Interaktionen zu riskieren. Ob dadurch das Problem gelöst wird, ist sehr ungewiss, da der Mechanismus der Interaktion noch nicht ausreichend geklärt ist. Das Ausweichen auf das neue Thienopyridin Prasugrel (Efient®) oder gar das alte Ticlopidin ist nach derzeitigem Stand ebenfalls keine Alternative, weil auch bei diesen Arzneimitteln Interaktionen mit PPI möglich sind. Am besten ist es, die gleichzeitige Therapie mit Clopidogrel und PPI zu vermeiden.

Am 29. Mai 2009 folgte die European Medicines Agency (EMEA) einer „Early communication" der FDA vom 26.Januar 2009 mit einer nahezu wortgleichen öffentlichen Stellungnahme, wonach es wahrscheinlich klinisch bedeutsame pharmakokinetische Interaktionen zwischen Clopidogrel und PPI gibt (3). Weiterhin verpflichtete die EMEA die Hersteller von Clopidogrel, die Fachinformationen für alle Clopidogrel-haltigen Arzneimittel entsprechend zu ändern. Dieser Stellungnahme folgte ein Rote-Hand-Brief. Darin steht u.a.: „PPI … können die Aktivität von CYP2C19 hemmen. Obwohl die Evidenz für eine CYP2C19-Hemmung innerhalb der Klasse der PPI variiert, ist diese Wechselwirkung möglicherweise allen Vertretern der PPI-Klasse zuzuordnen." Es wird empfohlen, bei den betreffenden Patienten Clopidogrel nicht abzusetzen, jedoch alle PPI und andere CYP2C19-Hemmstoffe (s. Tab. 1) zu meiden, es sei denn, diese Kombination wäre absolut notwendig. Bei Bedarf an gastroprotektiven Wirkstoffen solle möglichst auf andere Säureblocker (H2-Blocker oder Antazida) ausgewichen werden (4).

Diese Warnungen haben in den letzten Wochen zu einer starken Verunsicherung geführt, denn 30-60% der Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) und Behandlung mit einem Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel) nehmen auch einen PPI ein. Sollen jetzt alle diese Patienten – vorausgesetzt

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

die Indikation für den Säurehemmer stimmt – auf einen H2-Blocker oder ein Antazidum umgestellt werden? Was ist mit Risikopatienten, die schon eine Magenblutung hatten? Ist bei ihnen ein H2-Blocker ausreichend protektiv? Was ist mit KHK-Patienten, die unbedingt einen PPI benötigen (Eradikationstherapie, Refluxkrankheit)? Soll man bei diesen Clopidogrel absetzen oder austauschen – und wenn ja, wogegen? Wird nicht dadurch, dass PPI neuerdings auch rezeptfrei zu erhalten sind (dank der EMEA), das Problem noch vergrößert?

Experimentelle Studien: Grundlage dieser Aufsehen erregenden Aktion der EMEA und der nationalen Behörden sind einige neuere, überwiegend experimentelle Studien, in denen nachgewiesen wurde, dass die Einnahme bestimmter PPI die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Clopidogrel und möglicherweise auch von Prasugrel abschwächt bzw. beeinflusst (5-8).

Thienopyridine sind Prodrugs und werden über verschiedene Enzymsysteme in ihre aktiven Metabolite überführt. Clopidogrel ist theoretisch anfälliger für Arzneimittelinteraktionen als Prasugrel, weil es relativ exklusiv über CYP2C19 aktiviert wird, während Prasugrel über mehrere Enzyme aktiviert werden kann.

Gilard et al. (2, 5) behandelten in einer randomisierten, doppeltblinden Studie 124 konsekutive Patienten nach Implantation eines koronaren Stents und unter doppelter Hemmung der Thrombozytenfunktion mit ASS und Clopidogrel sieben Tage lang entweder mit Omeprazol (20 mg/d) oder mit Plazebo. Die Clopidogrel-Wirkung wurde an den Tagen 1 und 7 in beiden Gruppen mittels des sog. Platelet Reactivity Index (PRI) gemessen: Je niedriger der PRI, desto ausgeprägter ist die Hemmung der Thrombozytenaggregation. An Tag 1 lag der mittlere PRI in beiden Gruppen zwischen 83-84%. Am Tag 7 betrug er 39,8% unter Plazebo und 51,4% unter Omeprazol (p 0,0001). Omeprazol verminderte also signifikant die Wirkung von Clopidogrel.

In einer zweiten, ähnlich konzipierten Studie (6) mit 300 KHK-Patienten konnte dieser Effekt auf den PRI weder unter Pantoprazol noch unter Esomeprazol eindeutig nachgewiesen werden.

Diese Beobachtungen legen nahe, dass es sich bei der Interaktion mit Clopidogrel *möglicherweise nicht um einen einheitlichen Klasseneffekt der PPI* handelt. Diese Vermutung wird auch von Daten aus dem Herzzentrum in München gestützt. Sibbing et al. untersuchten das Blut von 1000 Stent-Patienten, die für eine Kontroll-Angiografie aufgenommen wurden, mit Thrombozytenfunktionstests (7). 268 dieser 1000 Patienten nahmen zu diesem Zeitpunkt neben Clopidogrel auch einen PPI ein (162 Pantoprazol, 64 Omeprazol, 42 Esomeprazol). Unter Omeprazol war die Hemmung der Plättchenaggregation im Vergleich zu den Patienten ohne PPI signifikant geringer, bei Patienten, die Pantoprazol oder Esomeprazol einnahmen, nicht ($p = 0,69$ bzw. $p = 0,88$).

Small et al. (8) haben in einer vierphasigen, open-label Crossover-Studie an gesunden Freiwilligen den Effekt von Lansoprazol auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Prasugrel (60 mg) bzw. Clopidogrel (300 mg) untersucht. Um die Verwirrung komplett zu machen, zeigte sich in dieser Studie, dass Lansoprazol zwar einen *aktiven* Prasugrel-Metaboliten im Plasma verringerte, die Hemmung der Thrombozytenfunktion jedoch nicht beeinflusste. Bei Clopidogrel wurde ein *inaktiver* Metabolit durch die Einnahme von Lansoprazol nicht verändert, die Hemmung der Thrombozytenfunktion jedoch

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

vermindert.

Zusammengefasst heißt das, dass derzeit aus experimentellen Studien der Verdacht besteht, dass Omeprazol bzw. Lansoprazol, nicht aber Pantoprazol und Esomeprazol die Hemmung der Thrombozytenfunktion durch Clopidogrel signifikant vermindern. Ein pharmakokinetischer Effekt einzelner PPI auf Prasugrel ist ebenfalls nachweisbar, nicht jedoch ein pharmakodynamischer. Der Mechanismus, wie PPI die Hemmung der Thrombozytenfunktion durch Thienopyridine beeinflussen, ist also noch nicht klar. Wahrscheinlich besteht jedoch weder bei PPI noch bei Thienopyridinen in dieser Hinsicht ein einheitlicher Klasseneffekt.

Epidemiologische Studien: Als Folge dieser experimentellen Daten wurden vielerorts Datenbanken nach Patienten, die Thienopyridine und PPI eingenommen haben, durchsucht und statistisch nachanalysiert. Im Wesentlichen geht der Verdacht, dass es zu klinisch relevanten Interaktionen zwischen PPI und Clopidogrel kommt, auf zwei Arbeiten zurück (9, 10).

Ho et al. (9, vgl. auch 2) analysierten in einer retrospektiven Kohortenstudie die Krankenakten von 8205 Veteranen nach akutem Koronarsyndrom, die Clopidogrel einnehmen mussten (mittleres Alter 66 Jahre, 98% Männer). Von diesen nahmen 63,9% (n = 5244) im weiteren Verlauf auch einen PPI ein (60% nur Omeprazol, 3% nur Rabeprazol, 0,4% nur Lansoprazol, 0,2% nur Pantoprazol und 36% mehrere PPI). Die klinischen Risiken zwischen den PPI-Anwendern und Nicht-Anwendern waren erheblich ungleich verteilt: Alter 67,7 vs. 65,7 Jahre; Diabetes 45,5% vs. 38%; Infarktanamnese 26,4% vs. 20,1%, vorherige Bypass-OP 26,3% vs. 19,8%, manifeste Herzinsuffizienz 26,2% vs. 16,1%, COPD 25,7% vs. 17% u.v.m. Die PPI-Einnahme war also nur einer von vielen Unterschieden zwischen beiden Kohorten. Der primäre Endpunkt „Tod oder Rehospitalisierung wegen eines akuten Koronarsyndroms" trat bei 20,8% der Patienten ohne PPI-Komedikation und bei 29,8% mit PPI ein. In einer multivariaten Analyse, in die mehr als 20 Parameter eingingen, wurde die gleichzeitige Einnahme von PPI plus Clopidogrel mit einer Risikoerhöhung von 25% berechnet. Der negative Effekt von PPI ging nicht auf vermehrt Todesfälle (Relatives Risiko = RR: 0,91), sondern überwiegend auf häufigere Krankenhausaufnahmen wegen eines akuten Koronarsyndroms (RR: 1,86) und auf Re-Interventionen (RR: 1,49) zurück. Die Analyse der PPI ergab ein erhöhtes Risiko unter Omeprazol (OR: 1,24) und Rabeprazol (OR: 2,84); die übrigen PPI wurden wegen der kleinen Fallzahlen nicht berechnet.

Juurlink et al. (10) führten in Ontario/Kanada eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie durch an 13 636 Patienten (66 Jahre oder älter, im Mittel 76 Jahre, 56% Männer), die zwischen 2002 und 2007 nach einem Myokardinfarkt maximal 90 Tage lang Clopidogrel und in dieser Zeit zugleich einen PPI (= 31% aller Infarktpatienten) eingenommen hatten. Datengrundlage waren die Verordnungsdaten aus dem Ontario Public Drug Program und die Behandlungsdaten aus der Canadian Institute for Health Information Discharge Database. Es wurden alle Patienten identifiziert, die innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung einen Reinfarkt (Indexereignis) erlitten hatten (Fälle n = 734). Als Kontrollen wurden 2057 Patienten ohne ein Zweitereignis aus den Datenbanken herausgesucht (Verhältnis Fälle:Kontrollen = 1:3). Diese Kontrollen wurden u.a. nach Alter, Koronarinterventionen, Einkommen und einem allgemeinen Krankheitsscore (Charlson Comorbidity Score) gematcht. Trotz dieser

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Methode bestanden aber weitere wichtige, die Prognose beeinflussende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Akute Niereninsuffizienz (6,1% vs. 3,3%), Herzinsuffizienz (27,7% vs. 18%), Diabetes mellitus mit Organschäden (28,3% vs. 19,9%) waren häufiger in der Fall-Gruppe. Auch wurden ACE-Hemmer (65,6% vs. 57,1%), Betablocker (74,4% vs. 70,2%) und Statine (77,4% vs. 71,8%) häufiger in der Kontroll-Gruppe eingenommen.

Die PPI-Exposition vor dem Indexereignis wurde nun zeitlich in drei Kategorien eingeteilt: kürzlich (innerhalb von 30 Tagen), vorher (31-90 Tage) oder vor längerer Zeit (91-180 Tage). Nach „extensiver multivariater Anpassung" wurde die kürzliche PPI-Einnahme (innerhalb von 30 Tagen) mit einem RR von 1,27 berechnet. Eine länger vor dem Indexereignis zurückliegende PPI-Einnahme war nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden. In weiteren Subanalysen wurde Pantoprazol, das nach Einschätzung der Autoren „nicht mit Zytochrom P450 2C19 interagiert", gegenüber den „anderen" PPI (Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol) auf sein Risiko hin überprüft und als nicht erhöht eingeschätzt (Adjusted OR: 1,02; CI: 0,70-1,47).

In einer weiteren, noch unpublizierten, aber viel zitierten retrospektiven Kohortenstudie (Clopidogrel Medco Outcomes Study) wurden die Daten von 4000 Diabetikern nach koronarer Intervention und Therapie mit Clopidogrel ebenfalls an Hand der Krankenakten analysiert (11). Der Autor E.J. Stanek stellte jüngst eine Subanalyse von Patienten vor, die zugleich einen PPI erhalten hatten (n = 1767; 44%). Die Patienten mit PPI waren älter, der Anteil an Frauen war größer, und sie hatten mehr Komorbiditäten als Patienten ohne PPI. Nach zwölf Monaten erreichten 26,7% mit PPI vs. 19,7% ohne PPI den primären Studienendpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod oder Krankenhausaufnahme wegen Reinfarkt, instabiler Angina, Schlaganfall, TIA, erneuter koronarer Intervention oder Bypass-OP. Das erhöhte Risiko unter Einnahme von PPI war in erster Linie auf vermehrte Reinfarkte und Angina pectoris zurückzuführen (HR: 1,66). In dieser Studie war *jeder* PPI mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert (24,3% Erhöhung unter Lansoprazol, 29,2% unter Pantoprazol). Somit gehen diese Autoren von einem Klasseneffekt der PPI aus.

Den Ergebnissen dieser drei retrospektiven epidemiologischen Studien steht nun eine kürzlich publizierte Posthoc-Subanalyse der TRITON-TIMI-38-Daten gegenüber (12). In dieser großen, randomisierten, prospektiven Studie (707 Zentren in 30 Ländern) erhielten 13 608 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter koronarer Intervention nach dem Eingriff entweder Prasugrel oder Clopidogrel. Im Median wurden sie 14,5 Monate lang nachbeobachtet (13). Das Ergebnis fiel hinsichtlich des primären Endpunkts zu Gunsten von Prasugrel (kombinierter Endpunkt Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall: 9,9% vs. 12,1%; HR: 0,81; p = 0,0004), jedoch hinsichtlich der Blutungskomplikationen zu Ungunsten von Prasugrel (Major-Blutungen 2,4% vs. 1,8%; HR: 1,32; p = 0,03) aus. Von den über 13 000 Patienten erhielten 4529 (33%) im Nachbeobachtungszeitraum einen PPI (40% Pantoprazol, 37% Omeprazol, 14% Esomeprazol, 9,7% Lansoprazol und 1,5% Rabeprazol). Die PPI-Anwender unterschieden sich wegen der Randomisierung in ihren klinischen und demografischen Parametern nur geringfügig von den Nicht-Anwendern. Das Ergebnis nach 400 Tagen unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht (s. Tab. 2). Außerdem wurde kein Unterschied zwischen den verschiedenen PPI gefunden, auch nicht hinsichtlich der Dauer der Einnahme. TRITON-TIMI 38 war jedoch nicht konzipiert, um einen Unterschied zwischen mit/ohne PPI herauszufinden.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Alles in allem sind die Ergebnisse aus diesen Studien nicht wirklich aussagekräftig, einerseits, weil die Risiken der Patienten möglicherweise sehr ungleich verteilt waren, als dass sie durch eine statistische Analyse ausgeglichen werden konnten, andererseits weil es sich um retrospektive Auswertungen handelt. Die Tatsache, dass ein Patient einen PPI einnimmt, könnte damit assoziiert sein, dass er älter und/oder kränker ist und per se eine schlechtere Prognose hat. Alle bekannten statistischen Methoden sind nicht präzise genug, um eine solch ungleiche Verteilung vieler Risiken exakt herauszurechnen. Daher lässt sich die Kausalität „PPI erhöhen das kardiovaskuläre Risiko" aus diesen Studien nicht sicher ableiten. Am besten wird die gleichzeitige Therapie von Clopidogrel und PPI vermieden.

Literatur

1. AMB 2008, **42**, 49. Link zur Quelle
2. AMB 2009, **43**, 26. Link zur Quelle
3. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf Link zur Quelle
4. http://www.basg.at/uploads/media/090814_Clopidogrel.pdf Link zur Quelle
5. Gilard, M., et al. (OCLA = **O**meprazole **CL**opidogrel **A**spirin): J. Am. Coll. Cardiol. 2008, **51**, 256. Link zur Quelle
6. Siller-Matula, J.M., et al.: Am. Heart J. 2009, **157**, 148. Link zur Quelle
7. Sibbing, D., et al.: Thromb. Haemost. 2009, **101**, 714. Link zur Quelle
8. Small, D.S., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2008, **48**, 475. Link zur Quelle
9. Ho, P.M., et al.: JAMA 2009, **301**, 937. Link zur Quelle
10. Juurlink, D.N., et al.: CMAJ 2009, **180**, 713. Link zur Quelle
11. http://www.theheart.org/article/977905.do Link zur Quelle
12. O'Donoghue, M.L., et al.: Lancet 2009, **374**, 989. Link zur Quelle
13. Wiviott, S.D., et al. (TRITON-TIMI 38 = **TR**ial to assess **I**mprovement in **T**herapeutic **O**utcomes by optimizing platelet Inhibitio**N** with prasugrel – **T**hrombolysis **I**n **M**yocardial **I**nfarction 38): N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 2001. Link zur Quelle Vgl. AMB 2009, **43**, 25 Link zur Quelle und 2008, **42**, 05. Link zur Quelle
14. http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 2
Ergebnisse der TRITON-TIMI-38-Studie nach 400 Tagen (12, 13)

	Mit PPI	Ohne PPI	Adj. HR
Primärer Endpunkt*			
Clopidogrel	11,8%	12,2%	0,94
Prasugrel	10,2%	9,7%	1
Stent-Thrombose			
Clopidogrel	2,4%	2,3%	1
Prasugrel	1,1%	1,1%	1

* Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.