



## Muss man Protonenpumpen-Inhibitoren bei Patienten unter Behandlung mit Clopidogrel verbannen?

M. Fleury, V. von Gunten, J. Beney, Zentralinstitut, Spital Wallis, Sion

Die Kombination von Aspirin und Clopidogrel senkt das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder nach perkutaner Koronarintervention. Leider erhöht diese Kombination das Risiko für Geschwüre im Magen-Darm-Trakt und Blutungen. In diesem Kontext wird häufig ein Protonenpumpen-Inhibitor (PPI) verordnet: 20 bis 64% der mit Clopidogrel und Aspirin behandelten Patienten erhalten auch einen PPI [1]. Die Interaktion zwischen Clopidogrel und den PPI ist pharmakologisch dokumentiert (Erhöhung der Thrombozytenaggregation). Die klinische Auswirkung dieser Interaktion ist jedoch umstritten.

### Metabolismus und Wirkung von Clopidogrel

Clopidogrel ist eine Prodrug (Wirkstoffpräkursor): nach der Resorption wird ca. 15% des Clopidogrels in der Leber über das Cytochrom P450 (CYP450) in zwei Phasen transformiert. CYP2C19 ist für ca. 45% der Bildung von 2-Oxo-Clopidogrel (1. Phase) und ca. 20% des aktiven Metaboliten Thiol (2. Phase) verantwortlich.

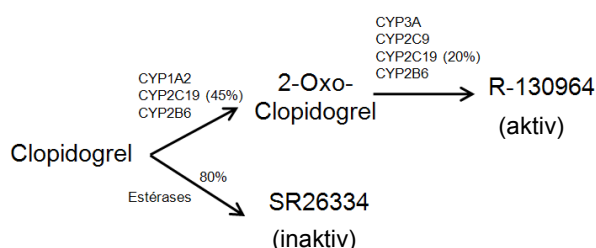


Abbildung 1 : Metabolismus von Clopidogrel

Der aktive Metabolit inhibiert irreversibel den ADP-Rezeptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> auf den Thrombozyten. Dadurch wird die Aktivierung von Glykoprotein IIb/IIIa durch den gemeinsamen Aktivierungsweg, der für die Thrombozytenaggregation und das Fibrinnetz verantwortlich ist, blockiert. Dieser Effekt bleibt für die Lebensdauer eines Thrombozyten bestehen (ca. 7-10 Tage).

### Metabolismus und Wirkdauer von PPI

PPI binden sich irreversibel an die H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPasen (Protonenpumpen). Dies erklärt, dass trotz einer kurzen Plasmahalbwertszeit der PPI (Esomeprazol=1-1,5 h, Lansoprazol=0,9-1,6 h, Omeprazol=0,5-1 h, Pantoprazol=0,9-1,9 h, Rabeprazol=1-2 h) die Unterdrückung der Magensäure länger als 36 Stunden fortbesteht.

### Interaktionsmechanismus

Durch Unterdrückung des CYP2C19 verändern die PPI (Lansoprazol > Omeprazol, Esomeprazol, Rabeprazol > Pantoprazol) den Clopidogrel-Metabolismus, was die pharmakologische Interaktion und die Verringerung der Wirksamkeit von Clopidogrel erklärt [2].

### Genetische Faktoren

Verschiedene genetische Polymorphismen von CYP2C19 modulieren die Interaktion zwischen PPI und Clopidogrel: Bei 15% der Kaukasier kommt es zu einer Verringerung der Funktionalität von CYP2C19 („Slow Metabolizer“), die zu einem schwächeren Ansprechen auf Clopidogrel führt und sie anfälliger für Interaktionen macht. Umgekehrt handelt es sich bei 40% um „Ultrapid Metabolizer“, die gewissermassen vor dieser Interaktion „geschützt“ sind.

### Daten

Die Literatur umfasst mehrheitlich Studien, bei der die Thrombozytenaggregation gemessen wurde, sowie Beobachtungsstudien.

Die 5 Studien zur Thrombozytenaggregation zeigen, dass Omeprazol und Lansoprazol die aggregationshemmende Wirkung verringern, während Pantoprazol sie nicht beeinflusst. Unter den 8 Beobachtungsstudien, von denen 2 nur als Abstract verfügbar sind, schliessen 7 auf eine Beziehung zwischen der Verwendung von PPI und der Erhöhung des akuten Koronarsyndroms, zerebrovaskulären Ereignissen oder Tod in Folge eines kardiovaskulären Problems. Da es sich jedoch um Beobachtungsstudien handelt, lässt sich über die eventuelle Kausalität keine Aussage treffen.

Nach unserer Kenntnis wurde nur eine einzige randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt (Clopidogrel and the Optimisation of Gastrointestinal Events – COGENT) [3]. In dieser wurde die Kombination einer Tablette (75 mg Clopidogrel um einen Omeprazol-Kern mit verzögerter Auflösung herum) + Aspirin versus 75 mg Clopidogrel + Aspirin verglichen. Die Studie, die vorzeitig abgebrochen und noch nicht veröffentlicht wurde, brachte keine schädliche Wirkung von Omeprazol zutage. Durch die Trennung der Resorption des PPI und derjenigen von Clopidogrel ist es möglich, dass die Kinetik der Inhibition des CYP2C19 durch Omeprazol verändert wurde, was die Interpretation der Ergebnisse dieser Studie verkompliziert. Das Beweiseniveau bleibt damit unzureichend, um definitiv die Frage einer möglichen schädlichen Wirkung eines PPI auf die Patienten, die die Kombination Aspirin + Clopidogrel erhalten, zu beantworten.

### Welche Schlussfolgerungen sind derzeit zu ziehen?

Das in den Beobachtungsstudien festgestellte Risiko einer Verringerung der Wirkung von Clopidogrel ist gering (OR zwischen 1,22 und 1,51), was sich durch folgende Faktoren erklären lässt:

- 1° Die Aggregationsstudien zeigen, dass die PPI die Wirkung von Clopidogrel mindern aber nicht aufheben, wahrscheinlich weil andere CYP die Bildung des aktiven Metaboliten ermöglichen.
- 2° Zur Inhibition der CYP kommt es nur, wenn die PPI-Plasmaspiegel ausreichen. Da die Halbwertszeit der PPI kurz ist, ist es wahrscheinlich, dass die Inhibition nur für einen Teil des Tages auftritt. [4]

### In der Praxis

Die Interaktion ist also für die Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich nicht problematisch. Für eine nicht identifizierbare Minderheit von Patienten kann sich ein Zusammentreffen mehrerer Faktoren als verhängnisvoll erweisen (Medikamente, Dosis, Komorbiditäten und Genetik). Daher muss für jeden Patienten, der die Kombination von Aspirin und Clopidogrel erhält, die Notwendigkeit einer Behandlung mit PPI sorgfältig überlegt werden. Wenn diese notwendig ist, erscheint die Verwendung von Pantoprazol, dem PPI, für das bisher keine Verringerung der aggregationshemmenden Wirkung gezeigt wurde, logisch. Schliesslich sollte ein Abstand zwischen den Einnahmen (PPI mindestens 4 Stunden nach Clopidogrel) das Interaktionsrisiko theoretisch verringern (in der Praxis Verordnung von Clopidogrel morgens und PPI abends).

### Literatur

- [1] Momary K, Cavallari LH. Clopidogrel and proton pump inhibitors: between a rock and a hard place. *Pharmacotherapy* 2010;30(8):762-5.
- [2] Liu TJ, Jackevicius CA. Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 2010;30(3):275-89.
- [3] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557921> accès le 05.08.2010
- [4] Juurlink DN. Proton pump inhibitors and clopidogrel: putting the interaction in perspective. *Circulation* 2009;120(23):2310-2.

### Kontaktpersonen

Dr. Johnny Beney  
Dr. Vera von Gunten

johnny.beney@ichv.ch  
vera.vongunten@ichv.ch