Attenzione ad associare clopidogrel ad inibitori di pompa protonica

Data 14 marzo 2009
Categoria cardiovascolare

Uno studio osservazionale suggerisce che l'associazione tra clopidogrel e PPI (escluso il pantoprazolo) possa essere associato ad un aumento del rischio di recidiva di infarto miocardico.

Per valutare le interazioni potenziali tra clopidogrel e inibitori di pompa protonica (PPI) sono stati studiati più di 13.000 pazienti a cui era stato somministrato l'antiaggregante in seguito ad un infarto miocardico acuto.
Dei pazienti studiati 734 furono nuovamente ricoverati per infarto miocardico, mentre 2057 sono serviti come controlli paragonabili per età, PCI e punteggio di rischio. Nei pazienti che avevano ricevuto assieme al clopidogrel anche un PPI il rischio di reinfarto entro 90 giorni era superiore del 27% rispetto a chi aveva assunto solo clopidogrel. Il rischio non sembra esserci per un solo PPI, il pantoprazolo, che non interferisce con la trasformazione epatica del clopidogrel nella sua forma attiva.
Gli autori dello studio ricordano che le linee guida delle Società Americane di Cardiologia e di Gastroenterologia consigliano un PPI in tutti i pazienti in trattamento con ASA con più di 60 anni. Il fatto è che molti pazienti, oltre all'ASA, assumono anche clopididogrel e questo potrebbe causare migliaia di recidive di infarto. Gli autori suggeriscono allora di ricorrere al pantoprazolo oppure ad un anti H2.

Fonte:

Juurlink DN et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ; DOI: 10.1503/cmaj.082001. Pubblicato anticipatamente online il 28 gennaio 2009.

Commento di Renato Rossi

Pillole.org aveva già segnalato uno studio preliminare che suggeriva come l'associazione tra asa/clopidogrel e PPI potesse sfociare in una ridotta attività antiaggregante .
Il clopidogrel, infatti, viene trasformato nella sua forma attiva a livello epatico dagli isoenzimi del citocromo P450, soprattutto dal P450 2C19. L'inibizione di quest'ultimo da parte di vari PPI si traduce, in ultima analisi, in un aumento del rischio di recidiva di infarto miocardico. Lo studio del CMAJ è di tipo osservazionale, quindi necessita di ulteriori conferme, tuttavia la FDA , in collaborazione con le ditte che producono clopidogrel, sta valutando la necessità di studi sulla interazione tra clopidogrel ed altri farmaci, nonché sulle varianti genetiche che portano ad una resistenza al farmaco.
Infatti recentemente alcuni studi hanno dimostrato che alcune varianti del gene CYP2C19 sono associate ad una ridotta efficacia del clopidogrel, con un aumento del rischio di eventi cardiaci nei pazienti che assumono il farmaco per una sindrome coronarica acuta o perchè sottoposti ad angioplastica con stent.
Per quanto riguarda l'influenza dei PPI sull'attività antiaggregante del clopidogrel, la FDA ricorda, comunque, che non tutti gli studi sono concordi nel suggerire un'interazione negativa .
L'ente americano consiglia di continuare l'assunzione di clopidogrel se prescritto dal medico perchè i benefici antitrombotici sono ben provati. I medici devono valutare l'effettiva necessità di prescrivere un PPI in associazione al clopidogrel e i pazienti sono invitati a rivolgersi al loro medico curante.
In attesa di ulteriori studi che chiariscano meglio come tutto questo si traduca nella pratica clinica, quale dovrebbe essere il comportamento del medico? Non è facile rispondere, come sempre d'altronde quando gli studi forniscono dati tra loro contrastanti. Qualcuno potrà ritenere di adottare i consigli di Juurlink e collaboratori, altri vorranno aspettare nuovi studi. Comunque, se si pensa di usare un H2 bloccante a scopo gastroprotettivo giova ricordare che, sebbene la nota 1 dell'AIFA riconosca solo ai PPI e al misoprostol un'efficacia preventiva per le ulcere da FANS, una revisione Cochrane ha dimostrato che anche gli H2 bloccanti sono utili a prevenire sia le ulcere gastriche che duodenali, purchè usati a dosi doppie.

Referenze

1. **http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3766**
1. Mega JL et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 2009 Jan 22; 360:354-362
2. Simon T et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009 Jan 22;360:363-375
3. Collet J-P et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: A cohort study. Lancet 2009 Jan 24; 373:309-317.
4. Rostom A e tal. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4

5. http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm