

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Gilard M. J Am Coll Cardiol 2008;51:256-60</p>	<p>omeprazol</p> <p>PRI = platelet reactivity index PRI <50% = good responder PRI >50% = poor responder</p>	<p>- Omeprazol: <i>PRI</i> van 83.9% op dag 1 naar 51.5% op dag 7; op dag 7 waren 39 van 64 patiënten (60.9%) poor responder. - Placebo: <i>PRI</i> van 83.2 op dag 1 naar 39.8% op dag 7; op dag 7 waren 16 van 60 patiënten (26.7%) poor responder. Regime: acetylsalicylzuur 75 mg/dag + clopidogrel 300 mg (oplaad), gevolgd door 75 mg/dag na coronaire stentplaatsing; plus omeprazol 20 mg/dag (n= 64) of placebo (n=60) gedurende 7 dagen. Auteurs: klinische implicaties van de resultaten onduidelijk, er is verder onderzoek nodig. <i>PRI</i> (platelet reactivity index) is bepaald door plaatjes gefosforyleerd VASP (vasodilator sitmulated fosforproteïn) te meten.</p>	3A
<p>SPC Plavix (rev 22) 27-5-2010</p> <p>→ GIC: resultaten komen waarschijnlijk uit studie Angiolillo 2010</p>	omeprazol	<p>Cross-over studie: afname blootstelling actieve metaboliet met 45% (dag 1) en 40% (dag 5); afname remming plaatjesaggregatie (IPA) met 39% resp. 21%. Regime: clopidogrel 300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg/dag, plus omeprazol 80 mg of niets, gedurende 5 dagen, gelijktijdige inname. Het is te verwachten dat esomeprazol een vergelijkbare interactie vertoont.</p> <p>In andere studie is aangetoond dat de interactie niet te voorkomen was door clopidogrel en omeprazol 12 uur na elkaar toe te dienen, waarschijnlijk als gevolg van remmende effect van omeprazol op CYP2C19. In observationele en klinische studies werden inconsistente gegevens over de klinische implicaties van deze farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) interactie gerapporteerd in termen van majeure cardiovasculaire complicaties. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van (es)omeprazol afgeraden te worden. Er zijn geen doorslaggevende gegevens beschikbaar over de farmacodynamische interactie van clopidogrel en andere PPI's.</p>	2A
<p>Angiolillo DJ. Clin Pharmacol Ther. 2010: online publicatie 15-9-2010 doi: 10.1038/clpt.2010.219</p>	omeprazol	<p>gerandomiseerde crossover studie, 72 gezonde proefpersonen krijgen clopidogrel (300 mg op dag 1, dan 75 mg/dag) met en zonder omeprazol (80 mg/dag, gelijktijdig met clopidogrel). In een tweede studie ontvingen 72 gezonde proefpersonen dezelfde doses maar met een inname interval van 12 uur. Met omeprazol (gelijktijdige inname): - lagere <i>AUC</i> actieve thiolmetabooliet clopidogrel 47% (dag 2) en 40% (dag 5) dan zonder omeprazol - minder remming trombocytenaggregatie 42% (dag 2) en 31% (dag 5) dan zonder omeprazol. Met omeprazol (inname-interval 12 uur): vergelijkbare invloed van omeprazol op vorming actieve metabooliet en op trombocytenaggregatie. Spreiding van de toedientijdstippen blijkt geen oplossing te zijn.</p>	3A

Harmsze AM. Ann Pharmacother 2011;45:542-3.	esomeprazol	- esomeprazol: <i>afname Cmax actieve thiolmetaboliet</i> met 45% tov geen PPI-gebruik	3A
	pantoprazol	- pantoprazol: zelfde Cmax actieve thiolmetaboliet als bij geen PPI-gebruik Hogere plaatjesreactiviteit met esomeprazol tov geen PPI-gebruik; met pantoprazol was de toename niet-significant. Regime: clopidogrel 600 mg oplaaddosis, 6 uur later gevolgd door esomeprazol (n=6) of pantoprazol 40 mg (n=20); studie bij 48 patiënten met stenttrombose in anamnese.	--

Overig: effect op plaatjesaggregatie

	Stof	Effect
O'Donoghue ML. Lancet 2009;374:989-97.	PPI (niet gespecificeerd) IPA: inhibition of platelet aggregation	PRINCIPLE-TIMI 44 trial: patiënten die hart-katheterisatie ondergaan met geplande PCI krijgen clopidogrel oplaaddosis 600 mg, gevolgd door 150 mg/dag. Clopidogrel alleen (n=71) vs clopidogrel + PPI (n=28): - IPA na oplaaddosis clopidogrel: op 30 min 4.9% vs 4.9%; op 2 uur 24.2% vs 10.4%; op 6 uur 35.2% vs 23.2%. - na 15 dagen therapie clopidogrel: 48.8% vs 29.4% - non-responders (IPA < 20%) na 15 dagen: 7.9% vs 50%

Overig: gerandomizeerde studies 'geen effect'

	Stof	Effect
Bhatt DL. N Engl J Med 2010; 363:1909-17	omeprazol	COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events.): in deze vroegtijdig gestaakte studie zijn patiënten gerandomiseerd naar het gebruik van omeprazol. In deze studie ontvingen patiënten na een ACS of PCI met stentplaatsing, naast acetylsalicylzuur, clopidogrel 75 mg of een combinatiepreparaat met clopidogrel 75 mg en omeprazol 20 mg. De data van de reeds geïncloseerde patiënten zijn geanalyseerd. Omeprazol was effectief in het voorkomen van gastrointestinale complicaties maar was niet geassocieerd met een verhoogd risico op het optreden van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire dood, MI, CABG, PCI en beroerte gedurende een mediane follow-up van 133 dagen.

Overig: observationele studies 'wel effect'

	Stof	Effect
Pezalla E. J Am Coll Cardiol 2008;52:1038-9 GIC: is ingezonden brief op Gilard 2008	PPI PPI en 'lage/hoge' PPI-blootstelling worden niet gespecificeerd	retrospectieve analyse van eigen database naar voorkomen acuut myocardinfarct binnen 1 jaar bij patiënten < 65 jaar die clopidogrel kregen, al dan niet met een 'lage of hoge' PPI. Alleen clopidogrel; clopidogrel + 'lage'PPI; clopidogrel+ 'hoge' PPI. Acuut myocardinfarct bij: clopidogrel alleen 1.38% (66/4800) / clopidogrel + lage PPI 3.08% (22/712) / clopidogrel + hoge PPI 5.03% (geen getallen). → GIC: na aanpassen van de analyse op risico-factoren (angina pectoris, hartfalen, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes) was de incidentie myocardinfarct 2.6% (10/384) met alleen clopidogrel, 10% (9/90) met clopidogrel + 'lage' PPI-blootstelling en 11.4% (61/536) met clopidogrel + 'hoge' PPI-blootstelling.

Juurlink DN. CMAJ 2009;180:online-1-7.	PPI	case-controle studie met 13636 patiënten ≥ 66 jaar na myocardinfarct die na ontslag clopidogrel kregen al dan niet met een PPI. Gem.leeftijd 77 jaar. Eindpunt: overlijden of herinfarct < 90 dagen na ontslag. → NHG: cases versus controles: OR 1.4 clopidogrel + andere PPI's OR 1.27, 95% BI 1.03-1,57 Geen verband gevonden voor pantoprazol. → WFG: cases hadden meer comorbiditeit, waaronder hartfalen, diabetes en verminderde nierfunctie dan controles die geen PPI gebruikten. Bovendien werden ze slechter behandeld. Zwak epidemiologisch effect (26.4 vs 20.6%).
Aubert RE. Circulation 2008;118:S_815	PPI (niet gespecificeerd) * beroerte, myocardinfarct, angina, CABG	4521 patiënten op clopidogrel + PPI en 9862 patiënten op alleen clopidogrel na coronaire stentplaatsing. Cardiovasculaire gebeurtenis (CV*) binnen 1 jaar: - patiënten zonder eerder doorgemaakt CV: alleen clopidogrel 21.2% vs clopidogrel+PPI 32.5% - patiënten met eerder doorgemaakt CV: alleen clopidogrel 26.2% vs clopidogrel+PPI 39.8%
Ho PM. JAMA 2009;301:937-44	PPI	Retrospectieve cohort studie, 8205 patiënten met ACS die na ontslag clopidogrel kregen, al dan niet met een PPI (ong. 60% omeprazol, 3% rabeprazol, 0.4% lansoprazol, 0.2% pantoprazol). Eindpunt: overlijden of heropname wegens ACS (mediaan na 521 dagen follow-up). In beide groepen gebruikten 90% ook acetylsalicylzuur. Clopidogrel+PPI 29.8% (1561/5244) vs clopidogrel zonder PPI 20.8% (615/2961). Patiënten op de combinatie waren ouder en hadden meer comorbiditeit. Auteurs: deze studie bevestigt niet een causaal verband. Afhankelijk van additioneel bewijs suggereert deze studie wel dat een PPI alleen gebruikt moet worden bij patiënten met een duidelijke indicatie voor een PPI, en niet routinematig. → WFG: de patiëntkarakteristieken verschilden in vrijwel alles, er wordt wel héél veel gecorrigeerd ('toch knap dat de auteurs met al die correcties op een dergelijk resultaat komen...'). Patiënten op de combinatie waren ouder en hadden meer comorbiditeit. Elke correctiefactor brengt onnauwkeurigheid met zich mee.
Kreutz RP. Pharmacotherapy 2010;30:787-796.	PPI	Gebruiksgegevens van Medco database onder 16690 patiënten die PCI met stentplaatsing hebben ondergaan, waarvan 9862 met clopidogrel en 6828 clopidogrel + PPI. 'MACE rates' (major adverse cardiovascular events) voor de verschillende PPI's blijken als volgt: omeprazol 25.1%; esomeprazol 24.9%; pantoprazol 29.2%; lansoprazol 24.3%. Voor rabeprazol was de groep te klein.

Overig: observationele studies 'geen effect'

Stof

Effect

O'Donoghue ML. Lancet 2009;374:989-97.	PPI	TRITON-TIMI 38 trial: patiënten met acuut coronair syndroom op clopidogrel met of zonder PPI. Clopidogrel alleen (n=4538) vs clopidogrel+PPI (n=2257): score op gecombineerd eindpunt 12.2% vs 11.8% (na 400 dagen). Na correctie voor confouders: geen verschil in risico op gecombineerd cardiovasculair eindpunt* tussen patiënten op clopidogrel alleen en patiënten op clopidogrel + PPI.
Siller-Matula JM. Am Heart J 2009;157:148.e1-5.	pantoprazol, esomeprazol	Geen verschil in PRI of ADP-geïnduceerde plaatjesaggregatie tussen patiënten op clopidogrel + pantoprazol (n=152) of esomeprazol (n=74) en patiënten op alleen clopidogrel (n=74). Regime: clopidogrel loading dose 600 mg gevolgd door 75 mg/dag + acetylsalicylzuur 100 mg/dag na percutane coronaire interventie.

Opmerkingen

WFG 7 december 2010: de WFG blijft bij de beoordeling 3A, Ja/Ja. Vanaf nu alleen nog maar naar prospectieve gerandomiseerde klinische studies kijken met harde eindpunten, niet meer naar observationele studies kijken. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. J Am Coll Cardiol December 7, 2010; 56: 2051-66.

29 januari 2010: overleg met afvaardigingen van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC), de registratie-autoriteiten (CBG/EMA), het NHG, het Geneesmiddel Informatie Centrum KNMP, de Werkgroep voor Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie (WFG) en de Stichting Healthbase.

Na veel discussie is geconcludeerd dat de klinische relevantie van de interactie moeilijk te beoordelen blijft, omdat de gegevens op klinische eindpunten tegenstrijdig zijn. Om te voorkomen dat de werking van clopidogrel mogelijk verminderd wordt, dienen omeprazol en esomeprazol te worden vermeden.

De details en argumenten over de totstandkoming van deze conclusie zijn gepubliceerd: Harmze AM ea. Interactie tussen clopidogrel en protonpompremmers. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A2442.

WFG 26 januari 2010: de WFG volgt de lijn van EMA/CBG, alsmede de uitkomst van het overleg van 29 januari 2010 (zie hierboven). De waarschuwing geldt dan alleen bij omeprazol en esomeprazol. Bij een alternatief gaan we niet aansturen op een specifiek PPI.

De interactie is begin 2009 voor het eerst beoordeeld door de WFG. De eerste studies betroffen effect op plaatjesaggregatie. Daarna kwamen er observationele studies waaruit een klinisch relevante interactie leek van toepassing voor alle PPI's. De nieuwe studies zijn steeds gevolgd in de vergadering.

WFG oktober 2009: geen wijziging in beoordeling+advies, ondanks nieuwe info uit TRITON-TIMI 38. Deze ene 'neutrale' studie is (nog) niet sterk genoeg om de hele interactie te ontcrachten, immers er is veel meer onderbouwing voor wèl een interactie. We blijven hem echter wel volgen!

CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) december 2009

Omeprazol en esomeprazol: combinatie met clopidogrel wordt niet aanbevolen, maar de klinische implicaties zijn niet volledig opgehelderd. Er is een PK/PD interactie met aantoonbaar verminderde blootstelling aan actieve clopidogrel metaboliet en minder remming van plaatjesaggregatie (~40%). Klinisch tegenstrijdige gegevens op harde eindpunten.

Overige PPI's: er zal geen restrictie komen voor het gebruik voor de overige PPI's.

Informatie van Sanofi-aventis februari 2010: uit een studie van de fabrikant bleek omeprazol de vorming van de actieve metaboliet van clopidogrel te verlagen met zo'n 40%, en de remming van de trombocytenuitstroom te verlagen met zo'n 30%. De productinformatie van Plavix® wordt op dit punt herzien. → GIC november 2010: de studie is onlangs gepubliceerd: Angiolillo DJ ea. Clin Pharmacol Ther 2010, zie tabel.

SPC Losec (4-11-2005): omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19. Interactie met clopidogrel niet genoemd.

SPC Nexium (29-9-2009): esomeprazol remt CYP2C19. Bij combinatie met andere middelen die eveneens via CYP2C19 worden afgebroken, zoalskan verlaging van de dosering nodig zijn. Hierbij moet met name bij 'on demand' behandeling rekening worden gehouden. Clopidogrel niet als zodanig genoemd.

SPC Prezal: clopidogrel niet genoemd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	7 december 2010

Overige PPI's	Stof	Effect
<p>Small DS. J Clin Pharmacol 2008;48:475-84.</p>	<p>lansoprazol</p>	<p>Vrijwilligers: clopidogrel 300 mg 1-malig, dan washout van 12-16 dagen. Vervolgens lansoprazol 30 mg/dag 7 dagen gevolgd door 300 mg clopidogrel 1-malig. Overall grote variabiliteit in IPA (inhibition of platelet aggregation): -26% tot 72% met clopidogrel alleen en -16% tot 70% met clopidogrel + lansoprazol. Daarom in post hoc analyse ingedeeld naar respons op 20 µmol/l ADP. Bij eerste en tweede tertiaal (n=4 resp. 6) had lansoprazol geen effect op IPA, maar wel in het 3e tertiaal (n=8). Derde tertiaal (goede responders op clopidogrel): afname IPA van 52.9-71.5% naar -20.6% na combinatie met lansoprazol.</p> <p>Lansoprazol had geen effect op de AUC en Cmax van de inactieve clopidogrelmetaboliet SR26334. Ten tijde van het onderzoek was geen kit beschikbaar om de actieve thiolmetaboliet van clopidogrel te meten.</p>
<p>Angiolillo DJ. Clin Pharmacol Ther. 2010: online publicatie 15-9-2010 doi: 10.1038/clpt.2010.219</p>	<p>pantoprazol</p>	<p>gerandomiseerde crossover studie, waarin 66 gezonde proefpersonen clopidogrel ((300 mg op dag 1, gevolgd door 75 mg/dag) met en zonder pantoprazol (80 mg/dag, gelijktijdig met clopidogrel toegediend) ontvingen. De actieve metaboliet van clopidogrel werd minder beïnvloed door gelijktijdig gebruik van pantoprazol dan omeprazol (verlaging van de AUC van de actieve metaboliet van clopidogrel op dag 2: 20% en op dag 5: 14%). Ook de invloed op trombocytenaggregatieremming was minder groot bij gelijktijdig gebruik van pantoprazol dan bij omeprazol (pantoprazol: 16% (dag 2) en 11% (dag 5)).</p>