

Ulcus pepticum: P2Y12-remmers

aHR: gecorrigeerde hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval; CCI: Charlson Comorbiditeit Index; CI: cumulatieve incidentie; COX-2 remmer: cyclooxygenase-2 remmer; CV: cardiovasculair; DOAC: directwerkende orale antcoagulantia; ITT: intention to treat; MACE: majeure cardiovasculaire events; MI: myocard infarct; NSAID: non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen; OR: odds ratio; PP: per protocol; PPI: protonpompremmer; PSM: Propensity score matching; RCT: gerandomiseerde klinische trial; UGI: bovenste maagdarmkanaal; UGIB: bloeding in het bovenste maagdarmkanaal

Datum literatuursearch: 11-03-2024

CONCLUSIE

Patiënten met een ulcus pepticum (zowel actief als in de voorgeschiedenis) hebben een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties bij gebruik van clopidogrel. Dit risico kan worden verlaagd door toevoeging van maagbescherming in de vorm van een protonpompremmer (PPI). Voor de overige P2Y12-remmers (prasugrel, cangrelor en ticagrelor) zijn geen onderzoeken gevonden. Onduidelijk is of de resultaten uit de gevonden studies geëxtrapoleerd kunnen worden naar de andere P2Y12-remmers. Aangezien de P2Y12-remmers vergelijkbare werkingsmechanismen hebben, wordt verwacht dat het advies voor clopidogrel ook van toepassing is op prasugrel en ticagrelor. Cangrelor wordt veelal eenmalig of zeer kortdurend toegepast in protocolaire setting. Daarom wordt dit advies niet geëxtrapoleerd naar cangrelor.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

P2Y12-remmers binden aan de adenosinedifosfaat-receptor en verminderen zo de binding van fibrinogeen aan de trombocyten. Hierdoor wordt de stollingstijd verlengd.

In patiënten met een ulcus pepticum is de genezing bij gebruik van acetylsalicylzuur en PPI vergelijkbaar met de genezing bij gebruik van clopidogrel en PPI (Ng et al, 2004; Luo et al, 2011). Een H₂-antagonist (famotidine) was niet effectief in het voorkomen van een recidief ulcus pepticum indien toegevoegd als maagbeschermer aan clopidogrel (Hsu et al, 2017).

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale complicaties, leek er geen verschil te zijn tussen acetylsalicylzuur en PPI en clopidogrel en PPI op gebied van gastro-intestinale uitkomsten. Mogelijk was er een verhoogd risico op cardiovasculaire eindpunten met clopidogrel en PPI (Wu et al, 2020). Hierbij dient opgemerkt te worden dat (es)omeprazol veelal als PPI werd gebruikt. Dit kan de werking van clopidogrel verminderen. Daarnaast zijn alle studies uitgevoerd in een Aziatische populatie, waarin een groter aandeel CYP2C19 door metabolizers aanwezig is. Hierdoor is er mogelijk een versterkt effect van PPI's en juist een verminderd effect van clopidogrel in deze populatie.

Verder voldeden de studies niet aan PICO, aangezien clopidogrel niet direct is vergeleken met placebo. Dit kan de interpretatie van de resultaten bemoeilijken, omdat het lastig kan zijn om vast te stellen of de effecten toe te wijzen zijn aan clopidogrel.

Het advies in dit rapport is van toepassing op patiënten met ulcus pepticum (in de voorgeschiedenis) en gebruik van P2Y12-remmers ZONDER NSAID of laaggedoseerde salicylaten. Onderzoeken naar duale antiplaatjetherapie zijn dus geëxcludeerd.

PICO

P(atient)	Patiënt met ulcus pepticum, actief of in de voorgeschiedenis
I(ntervention)	Cangrelor, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder ulcus (in de voorgeschiedenis))
O(utcome)	Optreden van maagcomplicaties, waaronder ulcus, maagbloeding, perforatie en stenose

Zoektermen:

PUBMED: (("Peptic Ulcer"[Mesh] OR "Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh]) OR (ulcer AND (peptic OR duoden*)) OR (gastrointestinal bleeding[tiab] OR GI bleeding[tiab] OR perforation[tiab])) AND (clopidogrel OR prasugrel OR cangrelor OR ticagrelor)

EMBASE: ('peptic ulcer'/exp OR 'stomach ulcer'/exp) AND (clopidogrel OR prasugrel OR cangrelor OR ticagrelor)

Dit is een herziening van een rapport uit 2004. Er is daarom gezocht vanaf 2004. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die het optreden van recidieven van gastro-intestinale klachten vergeleken tussen clopidogrel en acetylsalicylzuur. Daarnaast zijn studies opgenomen die de effectiviteit van maagbescherming onderzochten.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Wu W et al. Antiplatelet therapy with or without PPIs for the secondary prevention of cardiovascular diseases in patients at high risk of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. <i>Exp Ther Med</i> 2020;19(6):3595-3603 Systematische review + meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse waarin studies werden opgenomen die patiënten met een historie van complicaties van bovenste maagdarmkanaal (UGI) zoals ulcus pepticum, UGI bloeding (o.a. door aspirine) of perforatie onderzochten. Studies werden geïnccludeerd als patiënten clopidogrel (N = 3688), clopidogrel + protonpompremmer (PPI) (N = 1725) of aspirine + PPI (N = 1986) gebruikten. • Exclusiecriteria waren o.a. co-medicatie met NSAID's, anticoagulantia, cyclooxygenase-2 (COX-2) remmers, plaatjesremmers of corticosteroïden. Gelijktijdig gebruik van clopidogrel + aspirine was ook een exclusie criterium. Uitkomstmaten waren recidief UGI, cardiovasculaire (CV) events en sterfte of vasculaire sterfte. • De I^2 test beschrijft de mate van heterogeniteit tussen de studies waarbij een $I^2 > 50\%$ er sprake is van hoge heterogeniteit. Om hiervoor te corrigeren is een statistisch model (<i>random effects model</i>) gebruikt. • Er werden 5 studies geïnccludeerd, waarvan 3 gerandomiseerde studies en 2 observationele studies. Alle onderzoeken vonden plaats in Hong Kong en Taiwan. • Vier studies vergeleken aspirine (80 of 100 mg/dag) + PPI met clopidogrel (75 mg/dag). Odds ratio (OR) voor recidief UGI was 0,75 (95%BI 0,20-2,85; P = 0,68; $I^2 = 95\%$) in het voordeel van aspirine + PPI, hoewel de resultaten niet statistisch significant waren. Heterogeniteit was echter hoog, waardoor poolen van deze resultaten mogelijk onterecht is. Als alleen werd gekeken naar de gerandomiseerde studies, was de OR voor recidief UGI 0,06 (95%BI 0,01-0,32; P = 0,001; $I^2 = 0\%$) in het voordeel voor aspirine + PPI. Clopidogrel verlaagde het risico op CV-events (OR 2,12; 95%BI 1,58-2,84; P < 0,00001; $I^2 = 0\%$), maar dit werd niet gezien als alleen werd gekeken naar de resultaten in gerandomiseerde studies (OR 1,30; 95%BI 0,58-2,93; P = 0,53; $I^2 = 0\%$). Er werd geen verschil gevonden in sterfte. • Twee observationele studies vergeleken aspirine (<325 mg/dag) + PPI met clopidogrel (75 mg/dag) + PPI. Er was geen verschil in recidief UGI (OR 1,25; 95%BI 0,90-1,74; P = 0,19; $I^2 = 66\%$), maar

	er was aanzienlijke heterogeniteit. CV-events en sterfte werden niet gerapporteerd in deze vergelijking. • Drie studies vergeleken clopidogrel (75 mg/dag) + PPI met clopidogrel (75 mg/dag). Er was significante heterogeniteit in de vergelijking voor recidief UGI (OR 1,20; 95%BI 0,40-3,65; P = 0,74; I² = 93%) en deze bleef wanneer alleen werd gekeken naar de observationele studies. Voor CV events werd een verhoogd risico gevonden voor clopidogrel + PPI in vergelijking met clopidogrel (OR 2,57; 95%BI 1,89-3,51; P <0,01; I² = 0%). Opmerkingen auteurs • Alle onderzoeken zijn uitgevoerd in Azië en daardoor wellicht niet te extrapoleren naar niet-Aziatische personen. • In patiënten met een verhoogd risico op UGI bloeding, is aspirine + PPI wellicht meer kosteneffectief dan clopidogrel of clopidogrel + PPI. In relatie tot CV events, is clopidogrel + PPI mogelijk onveiliger vanwege de potentiële interactie tussen clopidogrel en PPI. Hierdoor lijkt clopidogrel wellicht veiliger. Opmerkingen KNMP • In de Aziatische populatie is een veel groter aandeel poor metabolizers van CYP2C19 dan in de Kaukasische of Afrikaanse populaties. Hierdoor is er mogelijk een versterkt effect van PPI's en juist een verminderd effect van clopidogrel in deze populatie. • In de gerandomiseerde studies werd esomeprazol (20 mg/dag) gebruikt. De observationele studies vermelden niet welke PPI is gebruikt. De eventuele interactie tussen clopidogrel en (es)omeprazol is buiten de scope van dit rapport.
Hsu P-I et al. Histamine-2 Receptor Antagonist Cannot Prevent Recurrent Peptic Ulcers in Patients With Atherosclerotic Diseases Who Receive Platelet ADP Receptor Antagonist Monotherapy: A Randomized-Controlled, Double-Blind, and Double-Dummy Trial. Am J Gastroenterol. 2017;112(2):282-289 RCT	Resultaten • RCT in Taiwan naar de effectiviteit van famotidine in het voorkomen van recidief ulcus bij patiënten met clopidogrel (37,5/75 mg per dag) of ticlopidine (100 mg 2-3 keer per dag voor minimaal 2 weken) monotherapie waarbij in het verleden een ulcus is vastgesteld. Patiënten werden geïnccludeerd als in het verleden middels endoscopie een gastroduodenale ulcus was vastgesteld (≥ 5 mm diameter). Patiënten werden o.a. geëxcludeerd indien zij langdurig NSAID's, aspirine of anticoagulantia nodig hadden, bij diagnose van actieve maligniteiten, of indien er binnen 2 weken voor de endoscopie sprake was van gastro-oesofageale refluxziekte. Middels een ademtest werd vastgesteld of er sprake was van <i>Helicobacter Pylori</i> infectie. Indien aanwezig, dan werd een eradicationkuur gestart. Patiënten mochten alleen deelnemen als ze een negatieve <i>Helicobacter Pylori</i> status hadden. Patiënten ondergingen zo nodig endoscopie, maar in ieder geval na 1, 4 en 6 maanden follow-up. Gedurende de studie ontvingen patiënten famotidine 40 mg voor de nacht of placebo. • Primaire uitkomstmaat was optreden van een ulcus in de maag of duodenum. Secundaire uitkomstmaten waren de incidentie van gastroduodenale erosies en maagbloedingen en het optreden van verschillende cardiovasculaire events. • Beide groepen (famotidine en placebo) hadden 114 personen in de intention to treat (ITT) populatie. In de per protocol (PP) populatie

	zaten patiënten die tenminste 80% van de studiemedicatie hadden ingenomen (famotidine n = 94; placebo n = 99). • In de ITT-populatie waren er 8 recidieven van ulcus in de famotidinegroep (cumulatieve incidentie (CI) 7,0%; 95%BI 2,3-11,7%) en 13 in de placebogroep (CI 11,4%; 95%BI 5,6-17,2%). Het verschil was 4,4%; 95%BI -3,1 tot 11,9%; P = 0,252). Patiënten waarbij geen endoscopie werd uitgevoerd, waren symptoomvrij en werden beschouwd als zonder ulcus/erosie. • Ook in de PP-populatie was er geen verschil in ulcus: famotidine CI 8,5% (95%BI 2,9-14,1%) en placebo CI 13,1% (95%BI 6,5-19,7%); verschil 4,6% (95%BI -4,1 tot 13,3%; P = 0,303). • Er was wel een verschil in gastroduodenale erosies van 15,7% (95%BI -27,3 tot -4,1%; P = 0,013) in het voordeel van famotidine, maar niet in ulcusbloedingen (verschil 0,6%; 95%BI -0,6 tot 2,4%; P = 1,000). De gastro-intestinale uitkomstmaten verschilden niet tussen de verschillende genotypes van CYP2C19. • Er waren geen verschillen in cardiovasculaire uitkomstmaten tussen beide groepen. Opmerkingen auteurs • Famotidine biedt geen adequate maagbescherming (ulcus pepticum, maagbloedingen) in patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus pepticum. • In de ITT-analyse zijn alle patiënten meegenomen, ook patiënten die geen follow-up-endoscopieën ondergingen. Deze laatste groep werd beschouwd als "vrij van terugkerende zweren". Daarnaast zou de cumulatieve incidentie in de ITT-analyse kunnen worden onderschat, aangezien een maagzweer asymptomatisch kan zijn. • Recidief ulcus was niet geassocieerd met <i>Helicobacter Pylori</i> infectie en slechts 1 patiënt gebruikte tijdelijk NSAID's. Mogelijk vertragen P2Y12-remmers de genezing van ulcus pepticum. Opmerkingen KNMP • Follow-up was waarschijnlijk te kort om een verschil in cardiovasculaire uitkomstmaten aan te tonen. • Ticlopidine is niet beschikbaar in Nederland.
Luo J-C et al. Randomised clinical trial: rabeprazole plus aspirin is not inferior to rabeprazole plus clopidogrel for the healing of aspirin-related peptic ulcer. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2011;34(5):519-525 RCT	Resultaten • In deze studie in Taiwan werden patiënten geïnccludeerd met een aspirine-gerelateerde ulcus pepticum, die op moment van diagnose nog geen maagbescherming gebruikten. Rabeprazol 20 mg per dag werd gestart en een dag later werden de patiënten gerandomiseerd naar aspirine 100 mg/dag (N = 109) of clopidogrel 75 mg/dag (N = 109). Ulcus pepticum werd vastgesteld middels endoscopie (diameter ≥ 3 mm). Follow-up was 12 weken. Patiënten die ulcerogene co-medicatie gebruikten werden geëxcludeerd. <i>Helicobacter Pylori</i> infectie werd na afloop van de studie behandeld. • Primaire uitkomstmaat was de genezing van ulcus. De secundaire uitkomstmaat was het optreden van een ulcusbloeding. • Baseline, uitval en cardiovasculaire uitkomsten verschilden niet tussen beide groepen. Er traden geen ulcusbloedingen op. • Uiteindelijk ondergingen 106 personen in elke groep endoscopie na 12 weken. Genezing van ulcus vond plaats in 94/106 (88,7%) patiënten in de aspirinegroep en in 98/106 (92,5%) patiënten in de clopidogrelgroep (P = 0,531 voor verschil). Multivariate logistische regressie liet zien dat een grote ulcus (> 10 mm diameter) (OR 6.29;

	95%BI 2.58–15.37) en voorgeschiedenis van ulcus pepticum (OR 3.69; 95%BI 1.24–10.97) voorspellers waren van slechte genezing. Opmerkingen auteurs - Aspirine + rabeprazol is qua genezing van ulcus niet inferieur aan clopidogrel + rabeprazol in patiënten met ulcus pepticum (met laag-gemiddeld risico op bloeding). - Alleen de beoordelaars waren geblindeerd. Opmerkingen KNMP - In de Aziatische populatie is een veel groter aandeel poor metabolizers van CYP2C19 dan in de Kaukasische of Afrikaanse populaties. Hierdoor is er mogelijk een versterkt effect van PPI's en juist een verminderd effect van clopidogrel in deze populatie. Het CYP2C19-genotype is in deze studie niet gecontroleerd.
Ng F-H et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk -- a single-blind, randomized controlled study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2004;19(3):359-365 RCT	Resultaten - In deze studie in Hong Kong werden patiënten geïnccludeerd met een aspirine-gerelateerde ulcus pepticum bevestigd met endoscopie (≥ 3 mm diameter en >10 erosies). <i>Helicobacter Pylori</i> infectie werd na afloop van de studie behandeld. O.a. patiënten met ulcusbloeding werden geëxcludeerd. Patiënten ontvingen omeprazol 20 mg en werden gerandomiseerd naar aspirine (80-160 mg/dag; N = 60) of clopidogrel (75 mg/dag; N = 69) gedurende 8 weken. - Baseline verschilde niet tussen beide groepen. Er waren 3 patiënten die stopten met clopidogrel vanwege huiduitslag (geëxcludeerd in per protocol (PP) analyse). Hiervan switchten er 2 naar aspirine, waarbij volledig herstel van de ulcus werd gezien bij het eind van de studie. De therapietrouw was adequaat in $>90\%$ van de patiënten in beide groepen. - Dyspepsie was vergelijkbaar in beide groepen en er trad geen ulcusbloeding of -perforatie op. - In de PP analyse werd geen verschil gezien in genezing van ulcus: 93,9% (95%BI 88,0-99,8%) van de clopidogrelgebruikers en 95,0% (95%BI 89,3-100,0%) van de aspirinegebruikers genas (P = 1,000). Opmerkingen auteurs - Aspirine + omeprazol is vergelijkbaar met clopidogrel + omeprazol op gebied van ulcusgenezing in patiënten met ulcus pepticum (met laag-gemiddeld risico op bloeding). - Deze studie kon geen verschil in bloeding aantonen, vanwege het kleine aantal deelnemers. Opmerkingen KNMP - In de Aziatische populatie is een veel groter aandeel poor metabolizers van CYP2C19 dan in de Kaukasische of Afrikaanse populaties. Hierdoor is er mogelijk een versterkt effect van PPI's en juist een verminderd effect van clopidogrel in deze populatie. Het CYP2C19-genotype is in deze studie niet gecontroleerd.
Yang S-C et al. Risks of adverse events for users of proton-pump inhibitors plus aspirin or clopidogrel in patients with aspirin-related ulcer bleeding. J	Resultaten Retrospectieve cohortstudie in Taiwan waarin patiënten na een ulcus pepticum bloeding door aspirine werden geïnccludeerd als ze vervolgens aspirine + PPI (N = 653) of clopidogrel + PPI (N = 294) gebruikten. Propensity score matching (PSM) vond plaats, waarbij de volgende covariaten werden meegenomen: leeftijd, geslacht,

Observationele studie

Charlson Comorbiditeit Index (CCI), cardiovasculaire risicofactoren en ernst van bloeding. In iedere gematchte groep zaten 282 patiënten. Patiënten werden 90 dagen gevolgd en uitkomstmaten waren majeure cardiovasculaire events (MACE), UGI bloeding (UGIB) en mortaliteit.

- In het cohort met clopidogrel + PPI zaten meer mannen, en was het aantal cardiovasculaire risicofactoren groter dan in de aspirinegroep. Gedurende follow-up kreeg 16% >1 PPI.
- In de clopidogrelgroep was er vaker sprake van nonfataal myocard infarct (MI) en mortaliteit dan in de aspirinegroep (zie hieronder).

	Aspirine N (%)	Clopidogrel N (%)	P-waarde
MACE	23 (3,52%)	15 (5,10%)	0,160
- Nonfataal MI	2 (0,31%)	7 (2,38%)	0,005
UGIB	26 (3,98%)	15 (5,10%)	0,433
Mortaliteit	4 (0,61%)	8 (2,72%)	0,011

- Na PSM was er echter geen significant verschil meer in zowel nonfataal MI als mortaliteit.
- De gecorrigeerde Hazard Ratio liet echter in het niet-gematchte cohort een significant hoger risico op mortaliteit zien voor clopidogrel (aHR = 4,84; 95%BI 1,59-14,75; P = 0,006). Dit was niet meer significant in het PSM-cohort (aHR 4,59; 95%BI 0,94-22,42; P = 0,060), maar er was wel een trend. Covariaten in het model: leeftijd, geslacht, behandeling *Helicobacter Pylori*, CCI, cardiovasculaire risicofactoren, ernst van bloeding en co-medicatie (warfarine, ticlopidine, dipyridamol of NSAID).

Opmerkingen auteurs

- Een niet-significant verschil in MACE, UGIB (aHR 1,25; 95% BI 0,66-2,35, P=0,497. Na PSM: aHR 1,69; 95% BI 0,71-4,03, P=0,234) en mortaliteit werd gezien in de eerste 90 dagen naar aspirine-geïnduceerde bloeding. Meer onderzoek is nodig.

Opmerkingen KNMP

- Mogelijk was hier sprake van indication bias. Patiënten met clopidogrel hadden namelijk meer risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen en hadden vaker een hypovolemische shock na de UGIB. Mogelijk werd bij 'ziekere' patiënten vaker geschikt naar clopidogrel. Hiervoor is gecorrigeerd in de PSM, waarna de verschillen niet langer significant waren.
- In de Aziatische populatie is een veel groter aandeel poor metabolizers van CYP2C19 dan in de Kaukasische of Afrikaanse populaties. Hierdoor is er mogelijk een versterkt effect van PPI's en juist een verminderd effect van clopidogrel in deze populatie.

RICHTLIJNEN

Bron

NHG-behandelrichtlijn
Preventie van
maagcomplicaties door
geneesmiddelgebruik
(maart 2021)

Resultaten/ opmerkingen

- Bij gebruik van een P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), vitamine K-antagonist (cumarinederivaat), DOAC of heparine wordt het risico op een maagbloeding lager geschat dan bij laaggedoseerde salicylaten omdat deze andere antitrombotica geen direct eroderende werking op de maagwand hebben.
- Wel is voorstelbaar dat een maagbloeding door andere oorzaken klinisch relevant wordt bij gebruik van antitrombotica, maar het is

	niet bekend of dit risico hoog genoeg is om preventie te rechtvaardigen en of een PPI dat risico (zonder NSAID-gebruik) effectief kan verlagen. - Gezien het voorgaande is er geen stevige onderbouwing voor PPI's als maagbescherming bij patiënten die wel antitrombotica, maar geen NSAID's gebruiken. De consensusadviezen gaan uit van een lager bloedingsrisico bij antitrombotica in vergelijking met laaggedoseerde salicylaten: - bij gebruik van antitrombotica zonder enige andere risicofactor wordt geen preventief PPI-gebruik geadviseerd - bij andere risicofactoren dan NSAID-gebruik wordt geadviseerd terughoudend te zijn met preventief PPI-gebruik Antitromboticum, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon, spironolacton - Bij gebruik zonder NSAID: - geef geen PPI bij gebruik van deze geneesmiddelen als monotherapie en er geen overige risicofactoren aanwezig zijn. - overweeg een PPI pas als er in combinatie met deze geneesmiddelen meerdere risicofactoren voor maagcomplicaties zijn (ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, andere risicomedicatie, ernstige comorbiditeit zoals invaliderende artritis, hartfalen of diabetes).
--	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Plavix (07-07-2023)*	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Bestaande pathologische bloedingen, zoals ulcus pepticum of intracraniale bloeding. Rubriek 4.4 Waarschuwing en voorzorgen Clopidogrel verlengt de bloedingstijd en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die letsels met een neiging tot bloeden hebben (in het bijzonder gastro-intestinale en intra-oculaire letsels). Rubriek 4.8 Bijwerkingen Vaak: gastro-intestinale bloeding Soms: maagulcus en duodenumulcus

* Vergelijkbare informatie in SmPC Efient (16-11-2022), SmPC Kengrexal (16-01-2023) en SmPC Brilique (03-08-2023)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	12-04-2024