

Clopidogrel und PPI

Pantoprazol vermutlich geeigneter als Omeprazol

Oft erhalten Patienten unter Clopidogrel gleichzeitig einen Protonenpumpeninhibitor, um das Risiko von Magenblutungen zu verringern. Kürzlich wurden die behandelnden Ärzte durch behördliche Warnungen vor dieser Paralleltherapie verunsichert. Eine neue Metaanalyse schafft nun Klarheit.

Vor einiger Zeit warnten sowohl die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA als auch ihr europäisches Pendant EMEA, dass Omeprazol die Clopidogrelwirkung beeinträchtigen könnte und darum eine parallele Gabe beider Medikamente vermieden werden sollte. Sie sorgten damit für einige Verwirrung und Unruhe bei den behandelnden Kardiologen. Pharmakokinetische Studien hatten zwar ergeben, dass Omeprazol und andere Protonenpumpeninhibitoren (PPI) das für die Transformation des Clopidogrels in seinen aktiven Metaboliten notwendige Enzym CYP2C19 hemmen und somit die Konzentration der Wirksubstanz im Blut herabsetzen können. Gleichzeitig sah es auf der klinischen Seite aber nicht unbedingt danach aus, als ob dies für die Plättchenhemmung tatsächlich besonders relevant wäre. Manche Studien sprachen dafür, andere dagegen.

«Es gibt eine pharmakologische Wechselwirkung, aber ob das klinisch relevant ist, ist eine andere Geschichte», sagte Dr. Tabassome Simon am ESC in Stockholm in einem Übersichtsvortrag zur Kombination von Plättchenhemmern mit PPI. Vielmehr nimmt sie an, dass die Medikamentenkombination für den allergrössten Anteil der Patienten kein Problem sei. Nur bei Hochrisikokonstellationen wie beispielsweise zwei CYP2C19-Allelen für verminderten Clopidogrelmetabolismus könnte dies der Fall sein (mehr über Genetik und Clopidogrel auf Seite 6 in diesem Sonderreport). Die genetische Analyse von Patienten der TRITON-TIMI-38-Studie spricht dafür. Damals wurde bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter perkutaner Koronarintervention (PCI) die Wirksamkeit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel verglichen. Betrachtete man alle 4529 Patienten, die neben einem Plättchenhemmer gleichzeitig einen PPI genommen hatten, fand sich kein Einfluss der PPI auf den Krankheitsverlauf. Sah man jedoch genauer hin, fiel auf, dass diejenigen mit einem CYP2C19-Allel für verminderten Clopidogrelmetabolismus ein um 50 Prozent höheres Risiko trugen, einen Schlaganfall zu erleiden oder an einer kardiovaskulären Komplikation zu sterben. Schauen

sich aber die publizierten Clopidogrelstudien sowie das französische Myokardinfarktregister FAST-MI an, sei dies auf der anderen Seite eher beruhigend, so Simon. Generelle Warnungen vor Protonenpumpenhemmern bei Clopidogrelpatienten hält sie darum für falsch, nicht zuletzt weil PPI eindeutig vor gefährlichen Magenblutungen bei Patienten mit Plättchenhemmern schützen. «Wir dürfen die Patienten nicht in Lebensgefahr bringen, indem wir ihnen PPI vorenthalten, obwohl sie sie bräuchten», warnte Simon. Sie empfahl aber, bei der Verordnung das individuelle Blutungsrisiko zu bedenken und die PPI nur denjenigen Clopidogrelpatienten mit einem hohen Blutungsrisiko zu verordnen. Im Grunde fehle zu diesem Aspekt aber eine randomisierte, prospektive Studie, so Simon.



Jolanta Siller-Matula

Metaanalyse spricht für Pantoprazol

«Eine solche Studie wäre unethisch», meinte hingegen Dr. Jolanta Siller-Matula von der Medizinischen Universität Wien. Sie präsentierte am ESC in Stockholm eine grosse Metaanalyse zum PPI-Gebrauch bei Patienten mit Clopidogrel, die bereits für mehr Klarheit sorgt. Berücksichtigt wurden 25 Studien mit einem durchschnittlichen Follow-up von 14 Monaten. Insgesamt handelte es sich um die Daten von 159138 Patienten mit Clopidogrel, ein gutes Drittel davon (34%) nahm gleichzeitig einen PPI. Positiv ist zu vermerken, dass mit PPI das relative Risiko für gastrointestinale Blutungen um 50 Prozent sank. Gleichzeitig stieg jedoch das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse um 29 Prozent und für Myokardinfarkte um 31 Prozent. Die Mortalitätsrate blieb jedoch gleich, egal ob die Patienten PPI nahmen oder nicht (Abbildung).

Die Nutzen-Risiko-Bilanz fiel für PPI insgesamt betrachtet negativ aus. Statistisch betrachtet müsste man 140 Clopidogrelpatienten einen PPI verordnen, damit einer von ihnen profitiert (number needed to treat), während sich ne-

gative Folgen bereits bei 1 von 25 zeigten (number needed to harm), sagte Siller-Matula. Allerdings scheint es so zu sein, dass die negativen Effekte nur bei Omeprazol, nicht aber bei Pantoprazol auftreten, fügte sie hinzu. In diesem Sinn forderte auch Siller-Matula randomisierte Studien, um besser zu untermauern, welche PPI bei Clopidogrelpatienten sinnvoll seien und welche nicht. Angesichts der Tatsache, dass jedes Jahr tausende Patienten einen Koronarstent erhalten und Clopidogrel häufig verwendet werde, seien ihre Ergebnisse für viele Patienten relevant, kommentierte Siller-Matula ihre Metaanalyse: «Die Ergebnisse zeigen, dass der gleichzeitige Gebrauch von Clopidogrel und PPI den Blutfluss am Herzen hemmen könnte. Darum empfehlen wir den Klinikern, diesen Magenschutz nur dann zu verordnen, wenn er absolut notwendig ist, und dafür einen PPI ohne negative Nebenwirkungen zu wählen, wie Pantoprazol.» Keinesfalls dürfe die Angst vor Magenblutungen jedoch dazu führen, auf Clopidogrel zu verzichten, betonte Siller-Matula.

Renate Bonifer

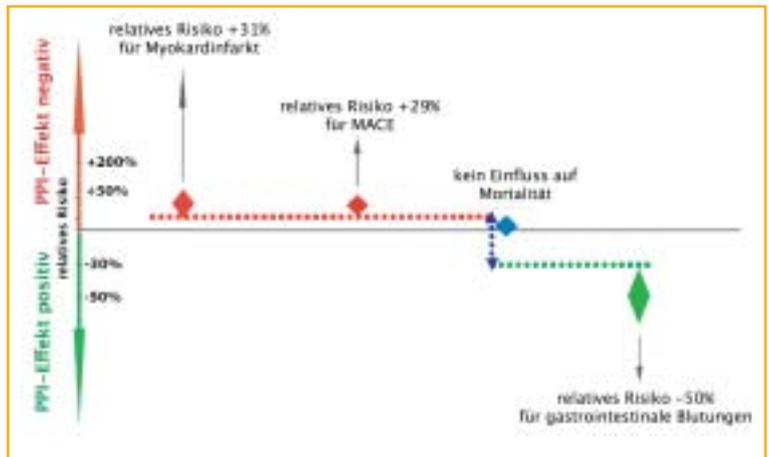


Abbildung: PPI-Effekte bei Patienten unter Plättchenhemmer-Therapie; nach J Siller-Matula, ESC Stockholm 2010 (MACE: major adverse cardiac event). Negative Effekte zeigten sich nur mit Omeprazol, nicht aber mit Pantoprazol.

Quellen:

Tabassome Simon: Why is the proton-pump inhibitor story not closed yet? Session: Antiplatelet therapy: is it time for an individualised approach? ESC Stockholm, 29. August 2010.

Jolanta Siller-Matula: Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. Session: Off-target effects of cardiac and non-cardiac drugs. ESC Stockholm 31. August 2010.