

INTERACCIONES CLOPIDOGREL E IBP



Unidad de Gastroenterología y Hepatología
Hospital San Jorge Huesca

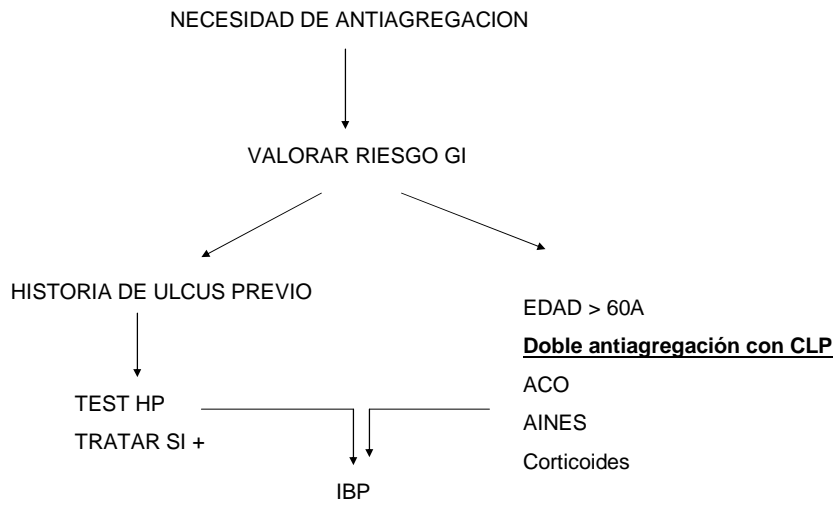
Dra. Peña

ANTIAGREGACION PLAQUETARIA

- Base terapéutica en la prevención secundaria de CV
- La asociación de CLP a AAS consigue incrementar en un 25% los efectos positivos alcanzados con AAS
- AAS FR de complicaciones GI, en pacientes con FR indicado IBP
- Entre los FR se encuentra el cotratamiento con CLP



RECOMENDACIONES ESTABLECIDAS

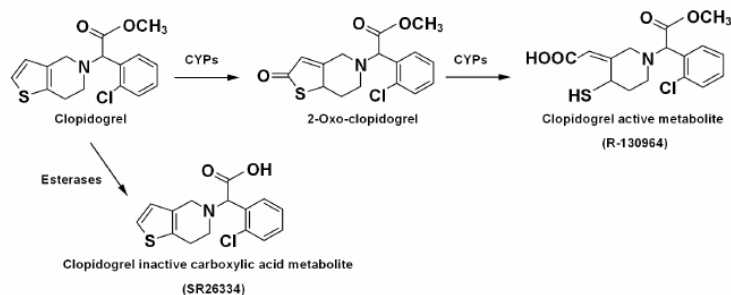


Adaptado Am J Gastroenterol 2008;103:2890-2907 ACCF/ACG/AHA

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

- Clopidogrel es un profármaco
- Necesita metabolizarse por 2C19 del Cit P 450 para activarse y comenzar a actuar.



Small S et al. Effects of the Proton Pump Inhibitor Lansoprazole on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prasugrel and Clopidogrel *Journal of Clinical Pharmacology*, 2008;48:475-484

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

Metabolizadores lentos y rápidos

■ 2C19 dos genotipos: ¹

- Metabolizadores lentos y rápidos
- Metabolizadores lentos
 - 2-6% población caucásica
 - 20% población asiática reducción actividad 2C19
 - Inadecuada respuesta al clopidogrel

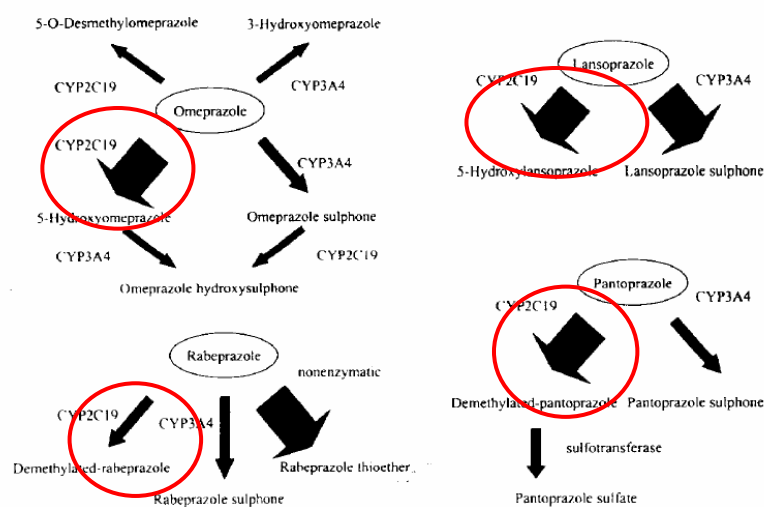
■ El efecto de este genotipo varía según el IBP ²

Omeprazol > esomeprazol > lansoprazol > pantoprazol > rabeprazol

1. Martín de Argila C. Interacciones medicamentosas de los antisecretores gástricos. XVII Simposium sobre tratamiento actual de las enfermedades digestivas. 2010:14-18 Arán Ediciones

2. Pallotta S. Expert Review of *Gastroenterology & Hepatology*. August 2008, Vol. 2, No. 4, Pages 509-522

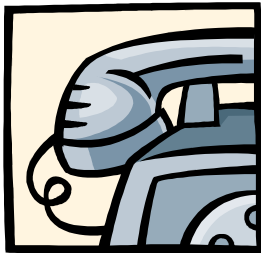
Vías de metabolización de los IBPs



- Los fármacos que también se metabolizan por el CYP2C19 pueden interactuar con clopidogrel e impedir que ejerza adecuadamente su acción antiagregante 1
- Fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol...2

1. Gilard et al Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin JACC Vol. 51, No. 3, 2008

2. AEMPS Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: Actualización de la información y recomendaciones de uso nota informativa ref: 2010/04



- Sibbing et al. Thromb Haemost 2009
- Gilar et al J Am Coll Cardiol 2008
- Siller et al. Am Heart J 2009
- Small et al J Clin Pharmacol 2008



• Disminución de la actividad plaquetaria "in vitro"

MECANISMO BIOLOGICAMENTE PLAUSIBLE

- Estudios de laboratorio
- Difícil evaluación en términos clínicos
- Datos de difícil interpretación P y E (no) y O y L (si)



FDA,
enero 2009

U.S. Department of Health & Human Services

U.S. Food and Drug Administration

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiation-Emitting Products

Search

Home > Drugs > Drug Safety and Availability > Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Early Communication about an Ongoing Safety Review of Clopidogrel Bisulfate (Marketed as Plavix)

This information reflects FDA's current analysis of available data concerning these drugs. Posting this information does not mean that FDA has concluded there is a cause and effect relationship between the drug products and the emerging safety issue. Nor does it mean FDA is advising health care professionals to discontinue prescribing these products. FDA is considering, but has not reached a conclusion about whether this information warrants regulatory action. FDA intends to update this document when additional information or a review becomes available.

The FDA is aware of published reports that clopidogrel (marketed as Plavix) is less effective in some patients than it is in others. Differences in effectiveness may be due to genetic differences in the way the body metabolizes clopidogrel,^{1, 2} or that using certain other drugs with clopidogrel may affect its effectiveness.

- Until further information is available FDA recommends the following:
- Healthcare providers should continue to prescribe and patients should continue to take clopidogrel as directed, because clopidogrel has demonstrated benefits in preventing blood clots that could lead to a heart attack or stroke.
 - Healthcare providers should re-evaluate the need for starting or continuing treatment with a PPI, including Prilosec OTC, in patients taking clopidogrel.
 - Patients taking clopidogrel should consult with their healthcare provider if they are currently taking or considering taking a PPI, including Prilosec OTC.

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

Emea,
29 mayo 2009



London, 29 May 2009
EMEA/328956/2009

**Public statement
on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors**

The European Medicines Agency is aware of studies suggesting that clopidogrel may be less effective in patients receiving proton pump inhibitor (PPI). This could result in patients being at an increased risk of thrombotic events, including acute myocardial infarction (heart attack).

Clopidogrel is an antiplatelet medicine that is used to prevent a further heart attack in patients who have recently had an attack. It is also used in patients who have had other problems caused by blood clots, such as ischaemic strokes (non-bleeding strokes) or acute coronary syndromes. Clopidogrel is converted from an inactive form to an active form in the body. In the European Union, clopidogrel is

One possible explanation for this observation is that some PPIs prevent the conversion of clopidogrel into its biologically active form in the body, reducing the effectiveness of clopidogrel and increasing the risk of heart attack or other conditions involving harmful clotting (e.g. strokes). However, as different PPIs have different capacity to affect the metabolism of clopidogrel and as the outcome studies have not fully reflected the different effect of PPIs on activation of clopidogrel, there may be more than one explanation for the effect of this class of medicines on clopidogrel.

Taking all the data into account, the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and its Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) have recommended that the product information for all clopidogrel-containing medicines should be amended to discourage concomitant use of PPI and clopidogrel-containing medicines unless absolutely necessary. Accordingly, the marketing authorisation holders for the clopidogrel-containing medicines will shortly be submitting variation applications in order to amend the product information.

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

Aemps,
3 junio 2009



Otros factores, además de los anteriores, pueden ser responsables de una reducción del efecto clínico de clopidogrel. En concreto, el CYP2C19 está sujeto a polimorfismo genético, existiendo individuos considerados metabolizadores lentos de clopidogrel que no convierten eficazmente clopidogrel en su metabolito activo.

Dado que tanto **Iscover®** como **Plavix®** son medicamentos autorizados mediante un procedimiento de registro centralizado europeo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está evaluando la información disponible y la incorporación de esta nueva información de seguridad a la ficha técnica de los medicamentos afectados. Adicionalmente, el CHMP considera necesario disponer de mayor información respecto a la inhibición del metabolismo de clopidogrel por otros medicamentos y sobre las implicaciones clínicas de la variabilidad genética de su transformación al metabolito activo.


Entretanto se completa la evaluación, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **En pacientes en tratamiento con clopidogrel, se desaconseja el uso de inhibidores de bomba de protones, a menos que se considere estrictamente necesario para prevenir el riesgo de hemorragia digestiva alta, para lo cual deberá realizarse una evaluación individualizada del balance beneficio/riesgo para cada paciente.**
- **Con los datos actualmente disponibles no se puede concluir que alguno de los IBP pueda estar exento de esta posible reducción de la actividad antiagregante de clopidogrel y son necesarios más estudios.**

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

¿ Trasladable a la practica clínica?

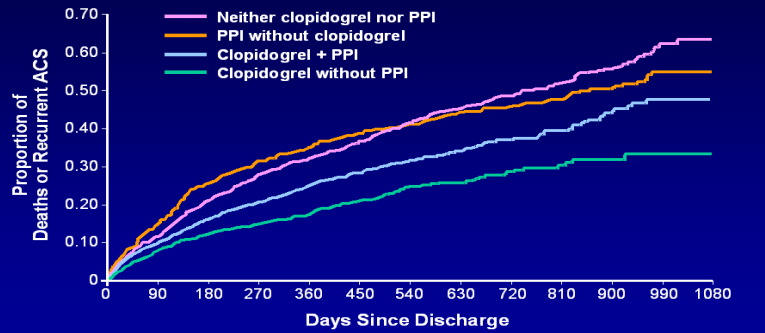
- Estudios observacionales
 - Diferentes poblaciones/ tamaños/grados de rigor metodológico
 - Resultados  Variables

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

Ho PM JAMA 2009
Estudio cohortes. Resultados

Risk of All-Cause Mortality and Recurrent ACS in Patients Taking Clopidogrel and PPI



OR 1,25 (1.08-1.41)

Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. JAMA. 2009;301(9):937-944.

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

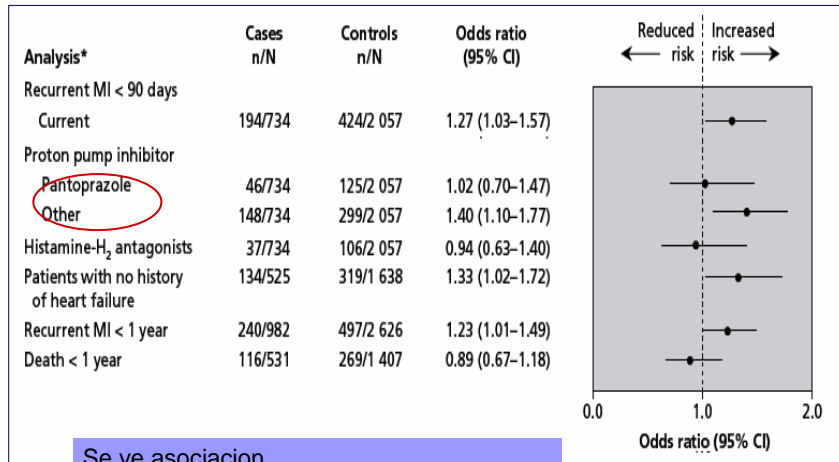
Juurlink DN CMAJ 2009

- Estudio caso-control
- Pacientes altados tras IAM en tratamiento con CLP
- Readmisión en 90 días por nuevo IAM
- Casos 734 (IBP 194)
- Controles 2057(IBP 424)
- Todos IBP OR 1,27 (1,03- 1,57)
 - Pantoprazol OR 1,2(0,7-1,47)
 - Otros IBP OR 1,4(1,10-1,77)

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

Juurlink DN CMAJ 2009
 Estudio de casos y controles: Resultados



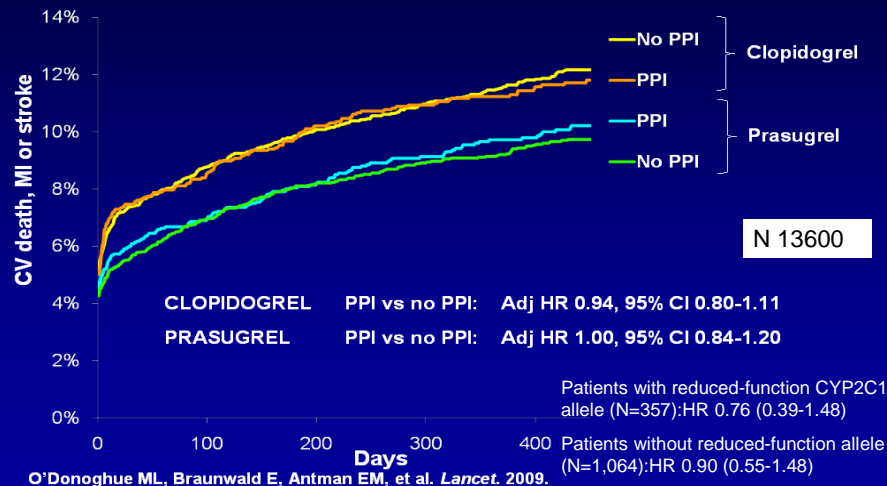
Se ve asociacion
 Insuficiente para demostrar causalidad

O'Donoghue ML Lancet 2009

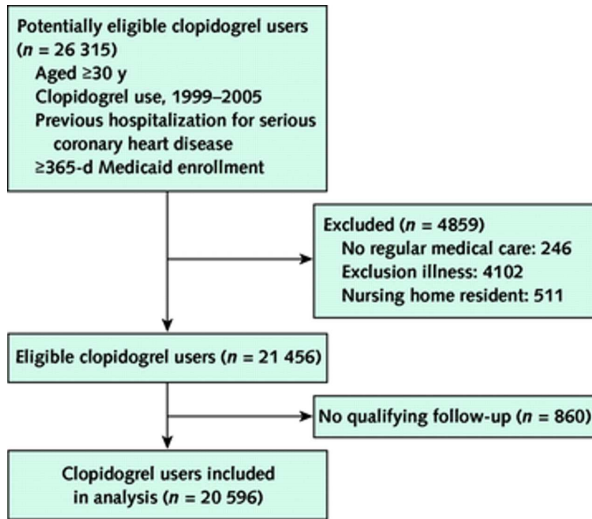
Ensayo clínico TRITON-TIMI38 post-hoc

Primary endpoint stratified by use of a PPI

PPI use at randomization (n= 4529)



Study flow diagram.* Prescription days of supply recently ended, so the person was neither a current user nor a nonuser.



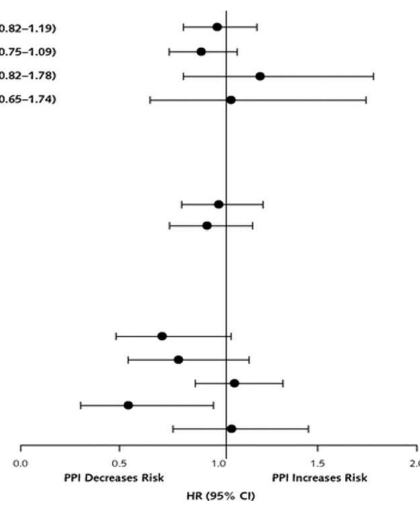
Ray W A et al. Ann Intern Med 2010;152:337-345

HRs for serious CVD, according to PPI use. AMI = acute myocardial infarction; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; HR = hazard ratio; PPI = proton-pump inhibitor; SCD = sudden cardiac death.* Rate is per 1000 person-years.

Serious CVD: Type	No PPI (8995 Person-Years)	PPI (7226 Person-Years)	HR (95% CI)
	Events (Rate*)	Events (Rate*)	
All	580 (64.5)	461 (63.8)	0.99 (0.82–1.19)
AMI/SCD	403 (44.8)	292 (40.4)	0.91 (0.75–1.09)
Stroke	97 (10.8)	105 (14.5)	1.21 (0.82–1.78)
Other CV death	80 (8.9)	64 (8.9)	1.06 (0.65–1.74)

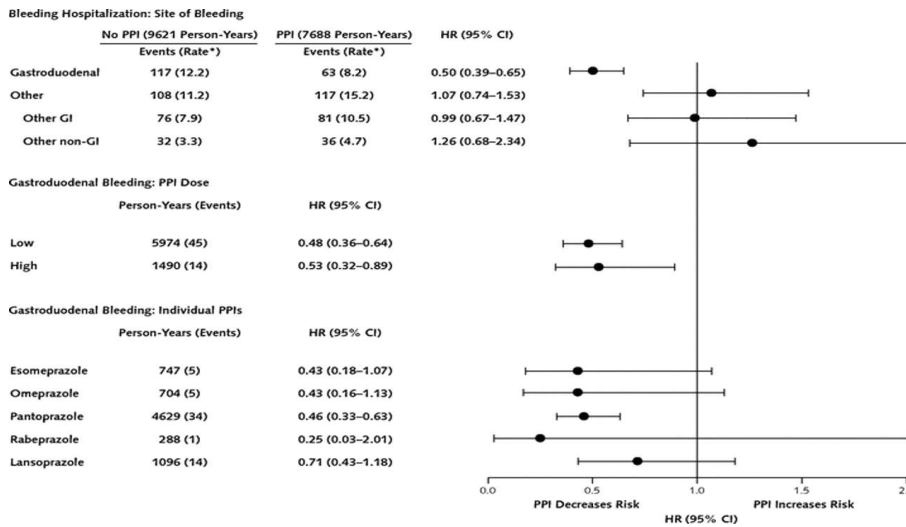
Serious CVD: PPI Dose	Person-Years (Events)		HR (95% CI)
	No PPI	PPI	
Low	5603 (359)	1413 (84)	1.00 (0.81–1.22)
High	1413 (84)	1413 (84)	0.94 (0.75–1.17)

Serious CVD: Individual PPIs	Person-Years (Events)		HR (95% CI)
	No PPI	PPI	
Esomeprazole	690 (30)	660 (41)	0.71 (0.48–1.06)
Omeprazole	660 (41)	4349 (272)	0.79 (0.54–1.15)
Pantoprazole	4349 (272)	275 (9)	1.08 (0.88–1.32)
Rabeprazole	275 (9)	1042 (91)	0.54 (0.30–0.97)
Lansoprazole	1042 (91)	1042 (91)	1.06 (0.77–1.45)



Ray W A et al. Ann Intern Med 2010;152:337-345

HRs for gastroduodenal and other bleeding, according to PPI use. GI = gastrointestinal; HR = hazard ratio; PPI = proton-pump inhibitor. * Rate is per 1000 person-years.



Ray W A et al. Ann Intern Med 2010;152:337-345

COGENT-1

Estudio de fase III en pacientes con SCA o sometidos a implantación stent :

Estudio controlado y aleatorizado

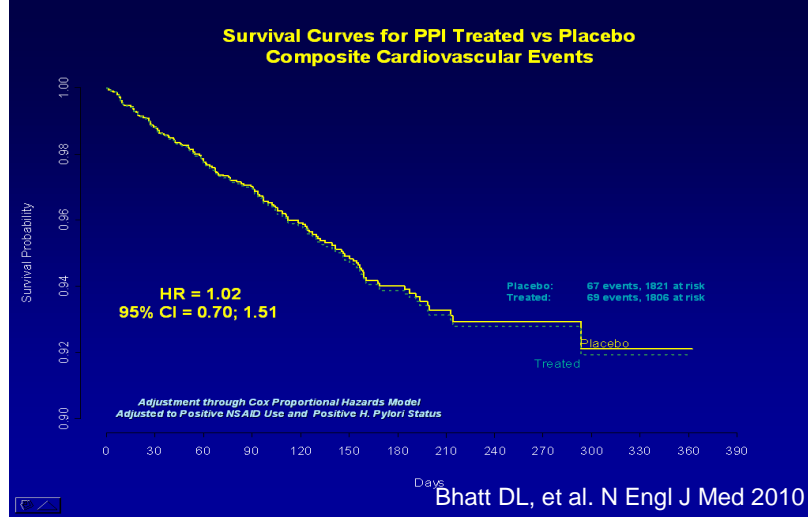
- Clopidogrel + AAS (n=1821)
- Clopidogrel /omeprazol + AAS (n=1806)

Resultados al cabo de 4.4 meses:

136 eventos CV y 105 eventos GI

COGENT-1

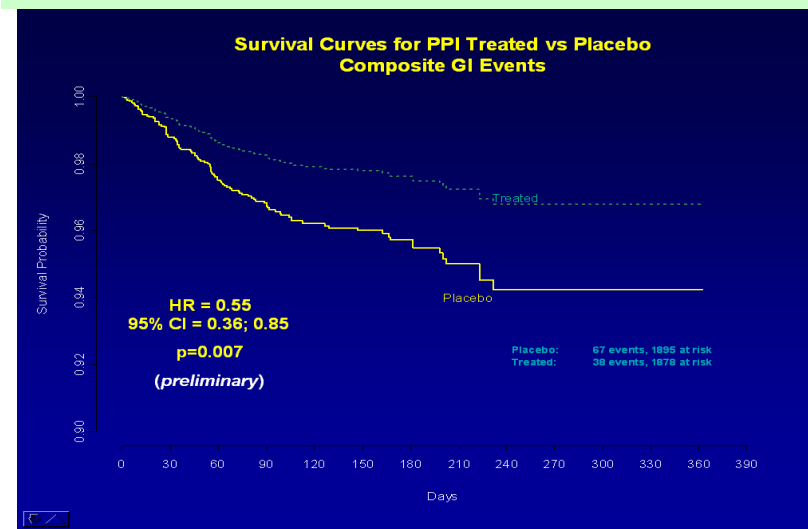
Ensayo clínico: resultados



SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

COGENT-1



SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

COGENT-1

CONCLUSIONES

Los investigadores concluyen que, a pesar de sus limitaciones, demuestra la inexistencia de una interacción clínicamente relevante entre omeprazol y clopidogrel.

Piensan que sus datos pueden extrapolarse a otros inhibidores de la bomba de protones y a otras tienopiridinas (prasugrel, ticagrelor).

Su opinión es que todo paciente sometido a doble antiagregación debe recibir un inhibidor de la bomba de protones

COGENT-1

CRITICAS

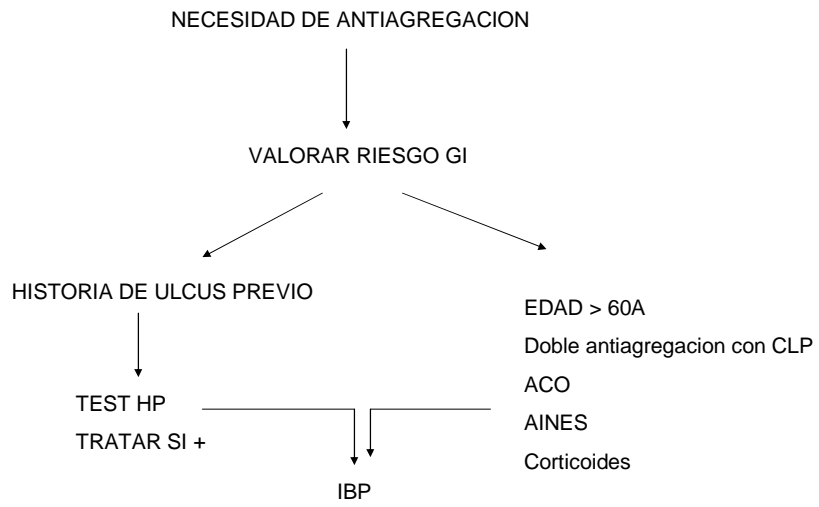
- Conclusión prematura
- Objetivo primario era la detección de eventos GI adversos no cv
- Posible que el poder estadístico no sea lo suficiente para detectarlos
- Disposición galénica no disponible
- Impiden conclusiones clínicamente relevantes

CONCLUSIONES

- Las agencias evaluadoras han alertado que la administración conjunta de clopidogrel y omeprazol pueden ocasionar una disminución del efecto antiagregante del clopidogrel.
- Las evidencias sobre esta interacción se basan en la información aportada por estudios observacionales y sus resultados no son consistentes con los aportados por ensayos clínicos
- La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:
 - En pacientes en tratamiento con clopidogrel se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, excepto que se considere estrictamente necesario
 - Estas recomendaciones no se aplican actualmente al resto de IBP ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia disponible no apoya esta precaución.

CONCLUSIONES

- Los pacientes en tratamiento con CLP que precisan gastroprotección son aquellos que se consideran pacientes de alto riesgo GI :
 - Mayores de 60
 - Antecedentes de ulcera o de sangrado
 - Doble antiagregación
 - Tratamiento analgésico con AINES
 - Tratamiento con ACO
- Esta recomendación se basa en la falta de evidencia en ensayos clínicos COGENT /TRITRON TIMI 38 de que la interacción entre clopidogrel e IBP produzca una repercusión clínicamente relevante, mientras que si existe evidencia de la superior gastroprotección de los IBP sobre otras alternativas



Adaptado Am J Gastroenterol 2008;103:2890-2907 ACCF/ACG/AHA

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología