

# Interazione tra clopidogrel e inibitori di pompa protonica

Manuela Casula, Alessandra Cantoni, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

## PAROLE CHIAVE

Clopidogrel  
Proton pump inhibitors  
Drug-drug interaction  
Genetic polymorphisms

## Sommario

Clopidogrel, often with aspirin, is the first-line therapy in patients suffering from acute coronary syndrome, treated either pharmacologically or with percutaneous coronary intervention, and it can lead to a significant reduction of new ischemic cardiovascular events. Concomitant treatment with proton pump inhibitors (PPI), in order to prevent gastrointestinal side effects, is recommended by international guidelines. Some studies have shown a risk of interaction between the two drugs, resulting in a reduced efficacy of clopidogrel, others have not observed significant consequences of concomitant administration, and others have restricted the evidence to omeprazole and to individuals with specific polymorphisms in genes encoding cytochrome involved in the metabolism of these drugs.

To date, the problem of drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors remains unresolved. New randomized clinical trials carried out on large population, providing solid data and overcoming the methodological limitations of the previous studies, are required. Looking forward to new guidelines by the regulatory authorities, physicians and health care providers should continue to prescribe the clopidogrel - PPI co-therapy in patients with high gastrointestinal risk. Possibly, they can resort to other treatment strategies, especially for those patients not responsive to clopidogrel as from genetic polymorphisms: prescription of the PPI pantoprazole or of H<sub>2</sub>-antagonists, or switch from clopidogrel to a different thienopyridine.

## Introduzione

***L'impiego dei PPI in concomitanza con clopidogrel è raccomandato nei pazienti ad alto rischio allo scopo di proteggere il tratto digerente prossimale e ridurre il rischio di episodi di sanguinamento digestivo.***

Il clopidogrel è un composto tienopiridinico appartenente alla categoria dei farmaci antiplastrinici. Il farmaco è efficace nella prevenzione di accidenti vascolari in pazienti con attacchi ischemici transitori, ictus completi e angina pectoris instabile. L'impiego di clopidogrel a scopo antitrombotico costituisce attualmente la pratica abituale in pazienti candidati a posizionamento di stent coronarico. Tale farmaco viene considerato migliore rispetto all'aspirina nella prevenzione secondaria dell'ictus e la combinazione clopidogrel/aspirina è preferita alla sola aspirina per la prevenzione dell'ischemia ricorrente in pazienti con angina instabile.

Gli inibitori della pompa protonica (*proton-pump inhibitors*, PPI) sono farmaci usati nel trattamento delle patologie acido-peptiche; in particolare, si tratta di agenti anti-secretori il cui meccanismo d'azione consiste nella riduzione dell'acidità gastrica. Il trattamento concomitante con clopidogrel e inibitori di pompa protonica, allo scopo di prevenire gli effetti collaterali a livello gastrointestinale, è raccomandato dalle linee guida internazionali. La Nota 1 dell'AIFA prevede che la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo ed esomeprazolo sia limitata alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in corso di terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi purché sussista una condizione di rischio, come il trattamento concomitante con altri anticoagulanti.

Il clopidogrel è un profarmaco: per esplicare la sua attività terapeutica, richiede l'attivazione metabolica ad opera dell'isoforma CYP2C19 della famiglia dei citocromi epatici CYP 450. Allo stesso modo, gli inibitori di pompa protonica sono metabolizzati da questo isoenzima e si caratterizzano come potenti inibitori dell'isoforma enzimatica

Corrispondenza: Manuela Casula, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano, Tel 02503.18259, Fax 02503.18292, E-mail sefap@unimi.it

**Tabella 1** Caratteristiche degli studi sull'interazione tra clopidogrel e PPI

Autori	Disegno	Popolazione	Esposizione	Durata Esposizione	Risultati dello studio
Gilard et al., 2008 [1]	RCT	N=124	DAT + omeprazolo	7 giorni	PRI (7° giorno) del gruppo trattato 51,4% vs placebo:39,8%. L'omeprazolo diminuisce l'effetto antiaggregante piastrinico del clopidogrel, come dimostrato dal VASP test
Ho et al., 2009 [2]	Studio di coorte retrospettivo	N=8205	Clopidogrel + PPI (omeprazolo, rabeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo)	Media di 521 giorni	L'uso concomitante di clopidogrel e PPI aumenta il rischio di morte o SCA (OR:1,27; IC 95% 1,10-1,46).
Juurink et al., 2009 [3]	Studio caso-controllo nidificato	N=13636	Clopidogrel + PPI (omeprazolo, rabeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo)	90 giorni	Maggior rischio di reinfarto nei pazienti in co-terapia, a eccezione del pantoprazolo (OR 1,27; IC 95% 1,03-1,57)
Sibbing et al., 2009 [4]	Studio osservazionale trasversale	N=1000	Clopidogrel + PPI (pantoprazolo, omeprazolo, esomeprazolo)	Non calcolata	Attenuazione della risposta piastrinica al clopidogrel nei soggetti in cura con omeprazolo (p=0,001). Nessun effetto con esomeprazolo e pantoprazolo
Siller Matula et al., 2009 [5]	Studio prospettico di coorte	N=300	DAT + PPI (pantoprazolo esomeprazolo)	3 mesi	L'assunzione di esomeprazolo e pantoprazolo non è associata ad alterazione della risposta al clopidogrel
O'Donoghue et al., 2009 [6]	Analisi post-hoc su 2 RCT	PRINCIPLE-TIMI 44 N=201; TRITON-TIMI 38 N=13608	Prasugrel o clopidogrel ad alte dosi + PPI	PRINCIPLE-TIMI 44: 6h e 15 giorni TRITON-TIMI 38: 6/15 mesi	PRINCIPLE-TIMI 44: l'inibizione media dell'aggregazione piastrinica è più bassa nei pazienti trattati con PPI; TRITON-TIMI 38: non vi sono differenze di incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con PPI e nei non trattati (HR 0,94; IC 95% 0,80-1,11)
Bhatt et al., 2010 [7]	RCT	N=3761	DAT+ omeprazolo	Media di 106 giorni	Non vi è interazione cardiovascolare tra clopidogrel e omeprazolo (HR 0,99; IC 95% 0,68-1,44)
Yano et al., 2012 [8]	RCT multicentrico.	N=130	DAT + omeprazolo o famotidina	1 anno	L'uso concomitante di omeprazolo, vs famotidina, non attenua l'effetto antiaggregante del clopidogrel nei pazienti con SCA
Douglas et al., 2012 [9]	Studio di coorte; Serie di casi autocontrollati	N=24741	DAT + PPI	Media di 303 giorni	Nell'analisi per coorte vi è un rischio maggiore di infarto nei pazienti in terapia con DAT + PPI (HR 1,37; IC 95% 1,27-1,48). Lo studio auto controllato non evidenzia associazioni tra PPI e infarto miocardico (HR 0,73; IC 95% 0,55-1,01)

RCT trial controllati e randomizzati; DAT doppia terapia antiaggregante; PRI indice di reattività piastrinica; PPI inibitori di pompa protonica; SCA sindrome coronarica acuta; VASP test ??

P450 2C. A partire dal 2008 sono comparsi in letteratura diversi studi che hanno dimostrato una diminuzione dell'effetto antiaggregante piastrinico del clopidogrel dovuto alla somministrazione concomitante di PPI. A queste prime osservazioni hanno fatto seguito vari interventi delle autorità regolatorie e successive analisi che hanno confermato o smentito l'interazione (**Tabella 1**). Questo articolo ripercorre la storia di queste valutazioni e delle loro conseguenze normative.

## Studi a favore dell'interazione

**Alcune analisi retrospettive hanno evidenziato nei pazienti in trattamento con PPI e clopidogrel un maggiore rischio di eventi avversi ischemici.**

Gilard *et al* sono stati i primi a evidenziare un'interazione farmacologica tra clopidogrel e PPI nello studio OCLA (*Omeprazole CLopidogrel Aspirin*) [1]. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui sono stati arruolati 124 pazienti sottoposti a impianto di stent coronarico, trattati con aspirina e clopidogrel, randomizzati in due gruppi di trattamento, uno con omeprazolo e l'altro con placebo, per 7 giorni. L'effetto del clopidogrel è stato valutato misurando l'indice di reattività piastrinica (PRI), stimato mediante VASP (*Vasodilator Stimulated Phosphoprotein*) il primo e il settimo giorno. La media del PRI al giorno 1 risultava simile nei due gruppi (83,2% nel gruppo placebo e 83,9% nel gruppo in cura con omeprazolo); al giorno 7 diventava 39,8% nel gruppo placebo e 51,4% nel gruppo dell'omeprazolo. Al giorno 7, in particolare, 16 pazienti si mostravano scarsamente responsivi al trattamento con

**Figura 1**  
Estratto della Nota  
Informativa Importante  
sull'uso concomitante di  
clopidogrel e PPI



**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ  
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

**Potenziale interazione tra Inibitori di Pompa Protonica e farmaci a base di clopidogrel (Plavix®)**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore

L'uso concomitante di medicinali a base di clopidogrel e di Inibitori di Pompa Protonica (IPP) deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario, in quanto Clopidogrel può essere meno efficace nei pazienti che assumono tale associazione di farmaci.

In qualità di Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di medicinali a base di clopidogrel, Sanofi-Pharma Bristol-Myers Squibb SNC desidera informarLa che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) europeo di clopidogrel idrogenosolfato, commercializzato con il marchio Plavix®, è stato aggiornato per includere la precauzione di evitare l'uso concomitante di IPP se non assolutamente necessario.

Questo aggiornamento è dovuto a diversi recenti studi clinici pubblicati in letteratura che suggeriscono una potenziale interazione con gli IPP che può ridurre l'efficacia dei medicinali a base di clopidogrel. Un ampio programma di studi clinici è attualmente in corso da parte del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio per meglio comprendere tale potenziale interazione e fornire ulteriori raccomandazioni ai medici.

I pazienti devono continuare ad assumere Plavix® come prescritto.

Nei pazienti in terapia con Plavix® l'uso degli IPP deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario. Non c'è dimostrazione che altre classi di farmaci che riducono l'acidità gastrica, quali gli antiH2 o gli antiacidi, interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

Queste informazioni sono state approvate dal Comitato Europeo per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (European Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP).

clopidogrel nel gruppo placebo, rispetto ai 39 nel gruppo con omeprazolo. Il rischio (*odds ratio*, OR) di essere poco responsivo al trattamento con clopidogrel se in co-terapia con PPI era di 4,31 (IC 95% 2,0-9,2).

Lo studio di Ho *et al* ha valutato gli eventi clinici in pazienti in cura con clopidogrel, con o senza PPI, in seguito a ricovero per sindrome coronarica acuta (SCA) [2]. Era uno studio retrospettivo di coorte che ha coinvolto pazienti dimessi dall'ospedale dopo infarto miocardico acuto o angina instabile, per i quali fosse registrata nel post-ricovero una prescrizione con clopidogrel. Sono stati selezionati 8.205 pazienti, classificati in base alle seguenti modalità di esposizione: clopidogrel + PPI; clopidogrel senza PPI; PPI senza clopidogrel; nessuna esposizione. Non è stata evidenziata alcuna associazione tra i PPI prescritti senza clopidogrel e gli *end point* in esame (mortalità per tutte le cause o ri-ospedalizzazione per SCA), convalidando l'ipotesi che sia l'interazione con il clopidogrel a causare l'outcome. Dei pazienti affetti da SCA in cura con clopidogrel, dopo le dimissioni il 63,9% aveva una prescrizione di PPI nel corso del *follow-up*. È importante sottolineare che i pazienti in co-terapia avevano un'età più avanzata ed erano affetti da più patologie. La media del *follow-up* era di circa 521 giorni, durante i quali morte o ospedalizzazione per SCA si sono verificate nel 20,8% dei pazienti in cura con clopidogrel da solo e nel 29,8% di pazienti trattati con clopidogrel e un inibitore di pompa protonica. Nell'analisi multivariata, l'uso concomitante di clopidogrel

e PPI aumentava il rischio di morte o SCA, rispetto al solo utilizzo della tienopiridina (OR 1,25; IC 95% 1,11-1,41). L'uso contemporaneo dei due medicinali determinava un aumento del rischio di morte e ospedalizzazione per SCA (OR 1,27; IC 95% 1,10-1,46); escludendo dalle analisi i pazienti con una storia pregressa di sanguinamento gastrointestinale o i pazienti in terapia con H2 antagonisti, la stima del rischio non variava in modo significativo.

In seguito all'allarme provocato dalla pubblicazione di questi studi, il 26 gennaio 2009 la *Food and Drug Administration* (FDA) americana ha pubblicato la sua prima raccomandazione, in cui spiegava come le differenze di efficacia del clopidogrel possano essere dovute alla somministrazione concomitante di farmaci che possono interferire con il suo metabolismo. In questo documento la FDA, in attesa di informazioni ricavate da nuovi studi, raccomandava:

- che gli operatori sanitari continuassero a prescrivere, e i pazienti ad assumere, clopidogrel secondo le istruzioni;
- che gli operatori sanitari rivalutassero la necessità di iniziare o continuare il trattamento con un PPI, anche da banco, nei pazienti in terapia con clopidogrel;
- che i pazienti in trattamento con clopidogrel consultassero un operatore sanitario prima di iniziare ad assumere un PPI da banco.

Dopo la segnalazione dell'FDA, nel maggio dello stesso anno l'EMA (*European Medicines Agency*) ha modificato le informazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutti i medicinali contenenti clopidogrel, al fine di evitarne l'uso concomitante con i PPI se non in casi in cui l'associazione fosse assolutamente necessaria. A seguito del documento EMA, l'azienda produttrice del clopidogrel ha concordato con AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e inviato ai medici una nota coi caratteri della *Dear Doctor Letter*, contenente la raccomandazione di evitare l'impiego di PPI nei pazienti in cura con clopidogrel, a meno di stretta necessità (**Figura 1**).

## L'interazione come effetto di classe

**Studi farmacodinamici suggeriscono un'interazione esistente tra clopidogrel e omeprazolo, ma non con pantoprazolo, un fenomeno spiegabile dalla potenza inibitoria maggiore del primo sull'isoforma citocromiale CYP2C19.**

Il clopidogrel, come detto in precedenza, è un farmaco bioattivato dal CYP2C19, il quale è responsabile anche della biotrasformazione epatica degli inibitori di pompa protonica. I PPI vengono metabolizzati nel fegato soprattutto a opera dei citocromi CYP2C19 e CYP3A4; omeprazolo inibisce le isoforme CYP2C9 e CYP2C19 e l'azione inibitrice su CYP2C19 è condivisa da esomeprazolo e lansoprazolo, ma non da pantoprazolo. Considerando quindi che i vari PPI subiscono una metabolizzazione a diverso grado di intensità gli uni dagli altri, le ricerche successive hanno cercato di comprendere se tutti gli inibitori di pompa protonica fossero coinvolti nell'interazione con clopidogrel, evidenziando un effetto di classe, oppure se il rischio fosse determinato solo da particolari composti di questa categoria farmacologica.

A questo proposito, Juurlink *et al.* [3] hanno pubblicato uno studio nel quale, attraverso un'analisi stratificata, hanno dimostrato che il pantoprazolo, a differenza degli altri PPI, non è coinvolto nella perdita degli effetti benefici del clopidogrel sull'aggregazione piastrinica e nel maggior rischio di reinfarto. Si trattava di uno studio caso-controllo nidificato, che ha coinvolto anziani canadesi (età >66 anni) dimessi dall'ospedale, in seguito a infarto miocardico acuto, con terapia a base di clopidogrel. I *casì* erano i pazienti riammessi in ospedale per infarto entro novanta giorni dalla dimissione; i *controlli* erano pazienti a rischio, ma senza nuovo ricovero. Gli autori hanno identificato 734 casi e 2057 controlli; l'utilizzo attuale (nei 30 giorni precedenti il nuovo ricovero) di PPI risultava associato a un aumentato rischio di reinfarto (OR aggiustato 1,27; IC 95% 1,03-1,57). Stratificando l'analisi in base al tipo di inibitore di pompa protonica, è emerso che il pantoprazolo non era associato a recidive di infarto nei pazienti in cura con clopidogrel: ciò è spiegabile dal fatto che, non inibendo il citocromo P450 2C19, non interferisce con il metabolismo del clopidogrel. Gli altri PPI (omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo), inibitori del citocromo P450 2C19, erano responsabili di un aumento del 40% del rischio di riospedalizzazione per infarto miocardico acuto entro 90 giorni dalle dimissioni.

In un altro studio, Sibbing *et al.* [4] hanno valutato l'impatto del trattamento combinato con differenti PPI (pantoprazolo, omeprazolo, esomeprazolo) sulla risposta delle piastrine al clopidogrel in pazienti con precedente impianto di stent coronarico e in

terapia cronica con il farmaco in associazione con aspirina. L'*end point* primario dello studio era l'aggregazione piastrinica indotta da ADP, l'*end point* secondario era la valutazione della percentuale di pazienti con una bassa risposta al clopidogrel fra quelli trattati con i singoli inibitori di pompa protonica. Dell'intera popolazione arruolata nello studio (N=1000), 268 soggetti erano in cura con PPI al momento della valutazione della funzione piastrinica: tra questi, 162 assumevano pantoprazolo, 64 omeprazolo e 42 esomeprazolo. Non è stata osservata alcuna alterazione della risposta delle piastrine al clopidogrel nei pazienti in terapia con pantoprazolo o esomeprazolo, mentre è stata osservata una significativa influenza della contemporanea assunzione di omeprazolo sulla risposta al clopidogrel. Inoltre, 200 partecipanti allo studio sono stati definiti, in base al *cut-off* prestabilito dei valori ottenuti con l'aggregometria, poco responsivi al clopidogrel; la proporzione di pazienti con una bassa risposta al clopidogrel era significativamente più elevata tra chi assumeva anche omeprazolo.

Una conferma ulteriore che vi sono differenze tra i diversi PPI nell'attenuare le risposte antiaggreganti piastriniche del clopidogrel è fornita dallo studio di Siller Matula *et al.* [5]. La risposta al clopidogrel è stata valutata in 300 pazienti con malattia coronarica sottoposti a un intervento di angioplastica, ai quali veniva co-somministrato o meno un inibitore di pompa protonica (pantoprazolo o esomeprazolo). Tutti i pazienti ricevevano una dose di carico di clopidogrel all'inizio del trattamento e, successivamente, clopidogrel e aspirina per tre mesi. Dalle ricerche emergeva che il PRI era estremamente simile nei pazienti con o senza trattamento concomitante con PPI (51% vs 49%) e che l'aggregazione piastrinica indotta da ADP non presentava differenze significative tra i due gruppi. Confrontando l'efficacia di clopidogrel nei pazienti in trattamento con pantoprazolo o esomeprazolo con i pazienti non in cura con PPI, non si evidenziava alcuna differenza, contribuendo ad avvalorare l'ipotesi che l'interazione negativa tra omeprazolo e clopidogrel non si configuri come un effetto di classe.

A seguito di questi nuovi dati, nel 2010 le Agenzie hanno raccomandato di modificare le avvertenze già esistenti negli stampati circa l'uso: essendo stata messa in discussione la rilevanza clinica delle interazioni tra PPI come classe e il clopidogrel, l'avvertenza di classe per tutti i PPI è stata sostituita dall'indicazione che avrebbe dovuto essere evitato solo l'uso concomitante di clopidogrel + omeprazolo o esomeprazolo, i maggiori responsabili dell'inibizione citocromiale.

## Studi che negano l'interazione

---

***I risultati di ulteriori analisi non depongono a favore di un'interazione clinicamente dannosa tra PPI e clopidogrel, piuttosto tendono a confermare la possibile influenza confondente di fattori non valutabili negli studi precedenti.***

---

O'Donoghue *et al.* [6] hanno condotto un'analisi *post hoc* sui dati di due trial, il PRINCIPLE-TIMI 44 (*Prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation*) e il TRITON-TIMI 38 (*Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel*) per stabilire l'associazione tra uso di PPI, misure di funzionalità piastrinica e *outcome* clinici. Il PRINCIPLE-TIMI 44 era uno studio in doppio cieco, crossover, che ha randomizzato 201 pazienti candidati ad un intervento coronarico percutaneo a ricevere alte dosi di prasugrel o clopidogrel e in cui l'*outcome* primario era l'inibizione dell'aggregazione piastrinica valutata mediante LTA (*Light transmission aggregometry*). Il TRITON-TIMI 38 era uno studio in doppio cieco, in cui 13.608 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati a prasugrel o clopidogrel e in cui l'*outcome* primario era un composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e ictus. In entrambi i trial, il ricorso a inibitori di pompa protonica era a discrezione del medico. Dei 201 pazienti arruolati nel PRINCIPLE-TIMI 44, 53 (26,4%) erano in terapia con PPI al momento della randomizzazione. Tra i 99 pazienti randomizzati a clopidogrel, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica non differiva in modo significativo tra i due gruppi a trenta minuti e risultava più bassa nei pazienti trattati con PPI a due ore, sei ore e diciotto-ventiquattro ore dalla somministrazione di clopidogrel, rispetto ai pazienti non in terapia con PPI. Dopo quindici giorni di terapia di mantenimento con clopidogrel (150 mg/die), i pazienti che assumevano PPI continuavano ad avere una tendenza verso una minore inibizione dell'aggregazione piastrinica rispetto ai non utilizzatori di PPI. Ventiquattr'ore dopo la dose di carico di 600 mg di clopidogrel, la percentuale di pazienti meno responsivi alle tienopiridine risultava due volte maggiore tra gli utilizzatori di PPI rispetto ai non utilizzatori (50,0% vs 18,2%). Dopo quindici giorni di

*follow-up*, inoltre, la percentuale di pazienti meno responsivi a clopidogrel era sei volte maggiore per i pazienti in cura con PPI rispetto ai pazienti non trattati (50% vs 7,9%). Per quanto riguarda i risultati dello studio TRITON-TIMI 38, dei 13.608 pazienti arruolati nello studio, 4529 (33,3%) assumevano PPI al momento della randomizzazione: 1844 pazienti erano in cura con pantoprazolo, 1675 con omeprazolo, 613 con esomeprazolo, 441 con lansoprazolo e 66 con rabeprazolo. Tra i 6795 pazienti randomizzati a clopidogrel, l'incidenza dell'*end point* primario durante il *follow-up* è stata dell'11,8% per gli utilizzatori di PPI e del 12,2% per i non utilizzatori (*hazard ratio* [HR] 0,98; IC 95% 0,84-1,14;  $p=0,80$ ). Dopo aggiustamento per i fattori di confondimento, non sono emerse associazioni significative tra utilizzo di PPI e rischio di insorgenza dell'*end point* primario; in particolare, la somministrazione di inibitori di pompa protonica non era associata a un aumento del rischio di infarto del miocardio, trombosi da stent o riduzione del rischio di emorragia.

Poiché i PPI potevano essere assunti o interrotti in qualsiasi momento del *follow-up*, sono state condotte analisi di sensibilità per verificare se i risultati rimanessero costanti nei vari momenti dello studio e dopo variazioni di durata del *follow-up*. L'uso di PPI al momento della randomizzazione non era associato a un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico o ictus durante un periodo di *follow-up* di tre giorni o trenta giorni. Non c'era, inoltre, una relazione tra inibitori di pompa protonica e rischio di trombosi precoce dello stent nei due gruppi coinvolti; i medesimi risultati venivano ottenuti in diversi momenti del *follow-up*, dopo tre giorni, tre mesi e sei mesi dalla randomizzazione. Come ulteriore analisi di sensitività, sono stati confrontati gli utilizzatori di PPI per l'intera durata del *follow-up* con i soggetti mai esposti ai PPI, riscontrando che un utilizzo consistente di PPI non risultava associato a un aumento di mortalità cardiovascolare, infarto o ictus.

Con lo scopo di valutare la capacità dei pazienti di metabolizzare i due farmaci co-somministrati, sono stati raccolti 1477 campioni di sangue dei pazienti randomizzati a clopidogrel e 1466 dei pazienti randomizzati a prasugrel. È stata osservata una riduzione della funzione allelica del CYP2C19 in 357 pazienti nel gruppo clopidogrel e in 372 soggetti nel gruppo prasugrel. L'incidenza dell'*end point* primario nei pazienti randomizzati a clopidogrel con riduzione della funzione allelica era del 10,2% nei soggetti trattati con PPI e del 13,2% nei non trattati. Risultati simili si ottenevano per i pazienti randomizzati a prasugrel.

I risultati di questo studio sono in contrasto con quelli di altri studi osservazionali, in cui è stato dimostrato un aumento di incidenza di eventi avversi in pazienti trattati con PPI e clopidogrel. Secondo gli autori, le perplessità sollevate sull'influenza degli inibitori di pompa protonica potrebbero essere spiegate con le differenze nella comorbidità al basale, indicando l'esistenza di una popolazione a maggior rischio di interazione.

Per cercare di risolvere i dubbi sul potenziale degli inibitori di pompa protonica di compromettere l'efficacia del clopidogrel, Bhatt *et al.* [7] hanno condotto lo studio COGENT (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial*), un trial di fase III, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza della co-somministrazione di clopidogrel e PPI in pazienti con malattia coronarica in doppia terapia antiaggregante (clopidogrel + ASA). I pazienti arruolati nello studio, trattati con ASA, venivano randomizzati a ricevere clopidogrel e omeprazolo (gruppo omeprazolo) o clopidogrel da solo (gruppo controllo). Sono stati inclusi nello studio 3761 pazienti: 1876 nel gruppo omeprazolo e 1885 nel gruppo placebo. La durata media del *follow-up* era di 106 giorni. La popolazione in studio era costituita da individui con elevato rischio di morte per cause cardiovascolari, di cui oltre un quarto con una storia di infarto miocardico. L'*end point* primario di efficacia era rappresentato dal tempo intercorso tra la randomizzazione e la prima manifestazione di eventi clinici emorragici a livello del tratto superiore gastrointestinale. L'*end point* primario di sicurezza cardiovascolare era un composito di mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, rivascolarizzazione coronarica o ictus ischemico. Dei 3761 pazienti inclusi nello studio, 51 hanno manifestato un evento gastrointestinale; la frequenza di un evento clinicamente significativo a 180 giorni risultava pari all'1,1% nei pazienti appartenenti al gruppo omeprazolo rispetto al 2,9% dei pazienti nel gruppo del placebo (HR 0,34; IC 95% 0,18-0,63). Esaminando gli *outcome* car-

diovascolari, in 109 pazienti si è verificato un evento cardiovascolare, 54 nel gruppo placebo e 55 nel gruppo omeprazolo, e non sono emerse differenze significative tra i due gruppi. In particolare, la frequenza di un evento clinicamente significativo a 180 giorni dalla randomizzazione risultava essere del 4,9% nel gruppo omeprazolo e del 5,7% nel gruppo placebo (HR 0,99; IC 95% 0,68-1,44). È stata quindi osservata una riduzione significativa del rischio di sanguinamento gastrointestinale nei pazienti che ricevono doppia terapia antiaggregante piastrinica, a cui viene aggiunto un inibitore di pompa protonica. Al contrario, non è stata evidenziata alcuna relazione tra somministrazione di clopidogrel e PPI e insorgenza di eventi cardiovascolari, anche se per gli stessi autori i dati non erano conclusivi.

Nel 2012 viene pubblicato lo studio prospettico, randomizzato e multicentrico di Yano *et al.* [8], con l'obiettivo di valutare l'impatto di omeprazolo e di famotidina, un H2 antagonista, sull'effetto antiaggregante di clopidogrel e aspirina in pazienti giapponesi, affetti da sindrome coronarica acuta e sottoposti a intervento percutaneo coronarico. La popolazione in studio era costituita da 130 soggetti, 65 trattati con omeprazolo e 65 con famotidina. A 14-28 giorni dall'arruolamento, non vi era alcuna differenza significativa nel PRI tra il gruppo omeprazolo e il gruppo famotidina (55% vs 51%;  $p=0,26$ ), neppure restringendo l'analisi ai pazienti con infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST (54,9% vs 54,0;  $p=0,83$ ).

Sempre nel 2012 un altro studio [9] ha valutato l'associazione tra l'utilizzo di inibitori di pompa protonica e una serie di eventi clinici dannosi in pazienti in cura con clopidogrel e aspirina. Gli autori presentano i dati di due studi osservazionali: il primo basato sulla metodica del classico studio di coorte, il secondo basato su una serie di casi auto-controllati. Per condurre lo studio sono stati utilizzati due database, il *General Practice Research Database* inglese, che contiene dati anagrafici, farmacologici e clinici di undici milioni di pazienti registrati in oltre seicento centri di cure primarie britannici, e il *Myocardial Ischaemia National Audit Project*, gestito dal *National Institute for Clinical Outcomes Research dell'University College* di Londra, in associazione con la *British Cardiac Society*, che permette l'analisi di infarti avvenuti dal gennaio 2003 al luglio 2009. Mediante il progetto CALIBER, che collega studi cardiovascolari tramite database elettronici, le informazioni fornite dai due registri sono state confrontate tra loro e con il registro di mortalità dell'*Office for National Statistics*. Sono stati inclusi negli studi i pazienti presenti nel database del *General Practice* da almeno dodici mesi prima della loro prescrizione iniziale di clopidogrel e aspirina. Nell'analisi di coorte il *follow-up* terminava non appena veniva interrotto il trattamento con clopidogrel o aspirina o non appena si verificava un evento di interesse, morte o mancata rintracciabilità. È stata calcolata l'esposizione per durata e intensità di trattamento con PPI, sia in generale sia limitatamente a quegli inibitori di pompa protonica considerati inibitori citocromiali potenti, ossia omeprazolo, lansoprazolo e esomeprazolo. Sono state valutate, inoltre, le esposizioni ad altri medicinali in grado di interferire con lo stesso citocromo in modo consistente (paroxetina e fluoxetina) o debolmente (citalopram e ranitidina). L'*outcome* primario dello studio di coorte comprendeva un *end point* composito di infarto miocardico e mortalità per tutte le cause; gli *end point* secondari includevano mortalità cardiovascolare, non cardiovascolare e infarto. È stato utilizzato il modello di Cox per analizzare il rapporto tra fattori di rischio e incidenza di esiti clinici, correggendo per una serie di fattori confondenti tra cui sesso, età, fumo, obesità, diabete, ictus ischemico, cancro. La serie di casi auto-controllati consisteva in una comparazione entro una popolazione che presentasse sia il fattore di esposizione di interesse che l'*outcome*. Il vantaggio di questa analisi consiste nell'annullamento dei fattori confondenti individuali, considerando come variabile confondente solo l'aumento d'età. In questa analisi venivano valutati i pazienti con infarto miocardico durante il *follow-up*.

La coorte dello studio era costituita da 24.741 pazienti in cura con clopidogrel e aspirina. Di questi, 9111 (37%) ricevevano PPI in concomitanza con la prima somministrazione di clopidogrel: si trattava di soggetti più vecchi di due anni (età media 71 anni), di sesso femminile, con maggiore prevalenza di diabete, arteriopatie periferiche e cancro. Un'esposizione almeno parziale agli inibitori di pompa protonica nell'arco di tempo dello studio è stata riscontrata in 12.439 pazienti (50%); 16.900, al contra-

rio, non erano stati esposti a PPI durante il periodo di studio. I risultati dello studio di coorte stabiliscono che nel periodo di *follow-up* (circa 303 giorni) 2.760 pazienti (11%) hanno manifestato l'*outcome* primario di mortalità per tutte le cause o infarto del miocardio. Di questi eventi, in particolare, 1.419 (11%) si sono verificati durante il periodo di esposizione ai PPI, mentre 1341 (8%) durante il periodo di non-esposizione. Il rischio dell'esposizione ai PPI nei soggetti che assumevano clopidogrel e PPI, non corretto per i fattori confondenti, era di 1,41 (IC 95% 1,31-1,52). In seguito ad aggiustamento per età, sesso, indice di massa corporea, alcool, diabete, malattie periferiche vascolari, malattie coronariche, ictus ischemico e cancro, il rischio diventava 1,37 (IC 95% 1,27-1,48). Risultati analoghi sono stati ottenuti restringendo l'analisi ai PPI più potenti sul citocromo CYP450 2C19.

I risultati dello studio di serie di casi auto controllati evidenziano come, nella coorte principale di 2.471 pazienti, 444 degli infartuati erano in cura con PPI, in aggiunta a clopidogrel e aspirina, con un rischio relativo di infarto miocardico di 0,75. Limitatamente all'esposizione ai PPI più potenti inibitori citocrosomiali, il rischio risultava di 0,77; per ranitidina era di 0,57, per paroxetina/fluoxetina di 1,65 e per citalopram di 0,84.

Riassumendo, lo studio di coorte ha dimostrato un rischio maggiore di mortalità e infarto del miocardio per i pazienti esposti a un inibitore di pompa protonica associato a clopidogrel e aspirina e tale rischio era evidente non solo per mortalità cardiovascolare, ma anche per cause extravascolari. Simili risultati sulla mortalità non cardiovascolare sono stati ottenuti anche per farmaci per i quali non è prevista un'interferenza metabolica con il clopidogrel, quali ad esempio ranitidina e citalopram. Questi dati suggeriscono una possibile differenza tra le popolazioni esposte e non esposte al farmaco, piuttosto che un'associazione causale. Ad avvalorare questa ipotesi, l'analisi auto-controllata rivela una mancanza di associazione tra esposizione ai PPI e infarto del miocardio. La relazione dimostrata nello studio di coorte, pertanto, è difficilmente attribuibile a un meccanismo causale sull'interferenza citocromiale dei PPI verso l'azione antiaggregante del clopidogrel. Questo potrebbe essere dovuto a fattori confondenti non valutabili, e particolare attenzione deve essere posta all'esposizione a PPI da parte di persone più a rischio di eventi gravi. L'analisi auto-controllata suggerisce, addirittura, un effetto riduttivo del rischio per i pazienti che assumono PPI e clopidogrel in concomitanza e ciò potrebbe essere attribuito a una maggiore *compliance* da parte del soggetto, dovuta alla gastroprotezione ottenuta.

## Polimorfismi genetici e variabilità interindividuale di risposta al clopidogrel

**L'evidenza attuale suggerisce che i pazienti portatori di almeno un allele con mutazioni inattivanti del citocromo epatico CYP2C19 hanno un rischio più elevato di sviluppare eventi avversi cardiovascolari durante terapia con clopidogrel rispetto agli individui omozigoti non mutati.**

La maggior parte delle modificazioni farmacocinetiche di natura genetica che i farmaci possono subire è dovuta alla variabilità interindividuale nell'attività degli enzimi responsabili del metabolismo, in primo luogo del citocromo P450. Il polimorfismo genetico relativo agli enzimi metabolizzanti i farmaci determina nella popolazione l'esistenza di distinti sottogruppi o fenotipi con differente capacità metabolica: metabolizzatori lenti (*poor metabolizers*, PM), metabolizzatori intermedi (*intermediate metabolizer*, IM), metabolizzatori estesi (*extensive metabolizers*, EM) e metabolizzatori rapidi (*ultra metabolizers*, UM). La presenza di varianti enzimatiche ad attività ridotta o nulla o, al contrario, ad attività molto elevata ha importanti risvolti clinici e tossicologici: i PM sono esposti al rischio di raggiungere elevate concentrazioni plasmatiche di farmaco e di sviluppare effetti collaterali concentrazione-dipendenti; i soggetti UM rischiano di non beneficiare degli effetti terapeutici attesi. In riferimento all'interazione tra clopidogrel e PPI, mutazioni nel gene per il CYP2C19 (isoenzima responsabile del metabolismo di entrambi i farmaci) che danno origine a un metabolismo farmacologico alterato sono state trovate nel 18-23% degli asiatici, nel 10-20% degli afro-americani e nel 2-5% dei caucasici. Nelle popolazioni caucasiche il 5% della popolazione è PM; in particolare l'85% dei PM è omozigote per il polimorfismo CYP2C19\*2, il restante 15% si suddivide fra le altre diverse mutazioni presenti sul gene del CYP2C19. Grazie ai test disponibili è stato possibile genotipizzare undici alleli del gene CYP2C19, comprendendo oltre il 98% delle varianti alleliche conosciute per questo gene. Nella **Tabella 2** sono descritte le mutazioni del gene CYP2C19 investigate. L'allele \*1 del gene CYP2C19 determina un'attività enzimatica normale:

**Tabella 2** Mutazioni del gene CYP2C19

Allele CYP2C19	Esone/introne	Mutazione	Effetto sulla proteina	Effetto sull'attività enzimatica
*1	-	Nessuna (wild-type)	Nessuno	Normale
*2	5	681G>A	Difetto dello splicing	Nessuna attività
*3	4	636G>A	W212X	Nessuna attività
*4	1	1A>G	Mutazione del codone d'inizio	Nessuna attività
*5	9	1297G>A	R433W	Nessuna attività
*6	3	395G>A	R132Q	Nessuna attività
*7	5	1VS5+2T>A	Difetto dello splicing	Nessuna attività
*8	3	358T>C	W120R	Nessuna attività
*9	3	431G>A	R144H	Attività diminuita
*10	5	680C>T	P227L	Attività diminuita
*11	3	449G>A	R150H	-
*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11	-	-	-	Metabolizzatori lenti

soggetti omozigoti per questo allele sono definiti metabolizzatori estesi (EM). Gli alleli \*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*9, \*10, \*11 contribuiscono a determinare un'attività enzimatica ridotta o assente, propria dei metabolizzatori lenti PM. I polimorfismi che determinano gli alleli CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*4, CYP2C19\*5, CYP2C19\*6 e CYP2C19\*7 si riscontrano in oltre il 98% dei PM e gli alleli più comuni sono il CYP2C19\*2, presente nel 75-85% degli asiatici e in circa il 15% degli europei e degli afro-americani, ed il CYP2C19\*3, presente nel 6-10% degli asiatici, raro negli europei ed afro-americani.

La risposta al clopidogrel, come accade per altri farmaci, non è identica in tutti i pazienti e si evidenzia, pertanto, un'importante variabilità interindividuale. Indipendentemente dalla metodica impiegata per testare la reattività piastrinica e dai *cut-off* scelti, si osserva sempre una distribuzione normale della risposta al farmaco, con agli estremi una porzione di pazienti che mostra una notevole reattività piastrinica nonostante l'assunzione del farmaco e, in contrasto, pazienti che mostrano una marcata inibizione piastrinica. È pertanto possibile individuare una percentuale di soggetti che presenta, malgrado lo *steady-state* della terapia con clopidogrel, una spiccata iperreattività piastrinica, come se non fossero sottoposti alla terapia. La percentuale di questi pazienti, comunemente definiti nella letteratura internazionale come "iperreattivi in terapia" o "resistenti" o "scarsamente responsivi", può variare dal 5% al 40% in base alla metodica e al *cut-off* usato. La **Tabella 3** riassume i principali fattori (genetici, cellulari e clinici) in grado di influenzare la risposta al clopidogrel e la loro rilevanza.

I polimorfismi genetici più comuni che interessano l'attività del clopidogrel sono a carico del gene CYP2C19. Tra i diversi polimorfismi studiati, il più interessante è quello denominato CYP2C19\*2: si tratta di una variante allelica che comporta una perdita di funzione, determinando una riduzione fino a un terzo sia della farmacodinamica sia della farmacocinetica del composto. A conferma dei dati di laboratorio, alcuni studi clinici su ampie popolazioni hanno associato questa variante allelica ad un aumentato rischio di morte, infarto e ictus, specialmente fra i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica [10-12]. L'efficacia del clopidogrel sembra quindi essere influenzata dalla co-somministrazione dei substrati di questo isoenzima della famiglia del CYP450, tra cui gli inibitori della pompa protonica. Furuta *et al.* [13] nel loro studio hanno esaminato l'influenza di tre differenti PPI sulla funzione antiaggregante piastrinica del clopidogrel in relazione alle caratteristiche genetiche di un soggetto. In questo studio clinico in aperto e crossover, sono stati arruolati 39 volontari sani genotipizzati per il CYP2C19 per identificare il gene CYP2C19 *wild-type* e le due varianti alleliche CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3. In base al genotipo, i volontari sono stati classificati in tre gruppi: metabolizzatori veloci RM (\*1/\*1); metabolizzatori intermedi IM (\*1/\*2 o \*1/\*3) e metabolizzatori lenti PM (\*2/\*2 o \*3/\*3 o \*2/\*3). È stata, inoltre, determinata la presenza dell'allele CYP2C19\*17, caratteristica dei soggetti metabolizzatori

**Tabella 3** Fattori che influenzano l'efficacia in vivo del clopidogrel

	Rilevanza
<b>Fattori genetici</b>	
Polimorfismo del CYP3A4	****
Polimorfismo del CYP2C19	****
Polimorfismo del P2Y12	**
Polimorfismo della GPIIIa	**
Polimorfismo della GP P-intestinale	**
<b>Fattori cellulari</b>	
Riduzione dell'attività metabolica del CYP3A	***
<i>Upregulation</i> via metabolica del P2Y1	**
<i>Upregulation</i> di vie metaboliche indipendenti del P2Y (collagene, trombossano A2, trombina)	**
<i>Upregulation</i> via metabolica del P2Y12	*
Aumentata esposizione all'ADP	*
Accelerato turnover piastrinico	*
<b>Fattori clinici</b>	
Scarsa <i>compliance</i>	****
Dosaggio inadeguato	****
Elevata reattività piastrinica basale	****
Diabete mellito	***
Sindromi coronariche acute	***
Elevato indice di massa corporea	**
Sesso femminile	**
Insufficienza cardiaca	**
Interazioni farmacologiche (PPI o atorvastatina)	**
Assorbimento intestinale inadeguato	**

Legenda: CYP: citocromo P450; GP: glicoproteina

ultrarapidi. Ai soggetti è stato somministrato clopidogrel 75 mg/die per sette giorni; l'aggregazione piastrinica indotta da ADP è stata misurata dopo la prima dose e quattro ore dopo l'ultima dose di clopidogrel, al settimo giorno. In seguito, tutti i soggetti sono stati trattati per sette giorni con clopidogrel 75 mg/die e un PPI (20 mg di omeprazolo, 30 mg di lansoprazolo o 20 mg di rabeprazolo). È stato previsto un periodo di *washout* di due settimane per l'assunzione dei tre diversi PPI.

Nello studio, 15 soggetti erano metabolizzatori rapidi, 22 intermedi e 2 lenti; nessuno presentava l'allele CYP2C19\*17. Dato che il numero dei PM era limitato, i metabolizzatori intermedi e i lenti sono stati classificati in unico gruppo, denominato *decreased metabolizers*, DM. La percentuale media di inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel da solo, clopidogrel con omeprazolo, clopidogrel con lansoprazolo e clopidogrel con rabeprazolo era rispettivamente 45%, 40,2%, 44,2% e 44,4%; nessuno dei tre PPI diminuiva significativamente la funzione antiplastrinica del clopidogrel. Quando i dati sono stati stratificati in base al genotipo CYP2C19 tra soggetti RM e DM, la percentuale media di inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel da solo, clopidogrel con omeprazolo, clopidogrel con lansoprazolo e clopidogrel con rabeprazolo era rispettivamente 58,3%, 51,2% ( $p=0,015$  rispetto a clopidogrel da solo), 56,5% ( $p=0,508$ ), 53,5% ( $p=0,035$ ) nei soggetti RM e 36,6%, 33,3% ( $p=0,443$ ), 36,4% ( $p=0,591$ ) e 38,7% ( $p=0,635$ ), nei soggetti DM. Nei soggetti metabolizzatori rapidi, l'omeprazolo e il rabeprazolo diminuivano significativamente l'inibizione dell'aggregazione piastrinica media indotta dal clopidogrel; d'altra parte, nei soggetti DM, era diminuita dall'omeprazolo.

Sia il clopidogrel sia l'inibitore della pompa protonica venivano assunti dal soggetto alle ore 8 del mattino; 30 dei soggetti arruolati hanno partecipato a un secondo studio per verificare se la separazione delle dosi dei due medicinali (12 ore di intervallo) poteva impedire la loro interazione. Tale strategia non sembrava avere effetti favorevoli sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica e, pertanto, non preveniva l'interazione farmacologica.

A seguito di queste evidenze, nell'ottobre 2010 la FDA ha ricordato al pubblico di evitare l'uso concomitante di clopidogrel e omeprazolo, raccomandando agli operatori sanitari di:

- essere consapevoli che alcuni pazienti sono metabolizzatori lenti, per cui possono non essere in grado di convertire il clopidogrel nella sua forma attiva a causa della ridotta attività del CYP2C19;
- essere consapevoli che sono disponibili alcuni test per determinare lo stato di CYP2C19 dei pazienti;
- prendere in considerazione l'uso di altri antiaggreganti nei pazienti identificati come metabolizzatori lenti.

I risultati dello studio di Furuta *et al.* suggeriscono che l'influenza dei PPI sull'effetto del clopidogrel differisca in base alle caratteristiche genotipiche dei soggetti analizzati e che l'interazione tra i due medicinali si verifichi principalmente nei soggetti DM, i quali presentano l'allele a ridotta funzionalità (\*2 o \*3). Se l'utilizzo profilattico dei PPI per il sanguinamento gastrointestinale può essere raccomandato nei metabolizzatori rapidi, in grado di convertire il clopidogrel nella sua forma attiva rapidamente e per i quali l'aggiunta di un PPI non provoca una problematica riduzione di efficacia di clopidogrel, d'altra parte, nei soggetti DM, sia metabolizzatori intermedi sia lenti, l'efficacia del clopidogrel è diminuita e l'aggiunta di un PPI può essere rischiosa. A fronte di queste osservazioni, il test di genotipizzazione CYP2C19 risulta utile per il trattamento profilattico ottimale dei pazienti sottoposti a doppia terapia antiaggregante.

A conclusioni differenti giungono El-Halabi *et al.* [14], che hanno recentemente condotto uno studio farmacodinamico, confrontando l'effetto dell'esomeprazolo, uno dei maggiori substrati e potente inibitore competitivo del CYP2C19, con quello del rabeprazolo, debole inibitore del CYP2C19, in pazienti già in cura con uno dei due PPI e con clopidogrel. L'*end point* primario dello studio era il grado di HPR (*high platelet reactivity*) tra i partecipanti non portatori di un genotipo *loss-of-function* (LOF), in cura con clopidogrel, in aggiunta o meno a rabeprazolo o esomeprazolo. Si trattava di uno studio prospettico di coorte, in cui ai pazienti veniva somministrato clopidogrel 75 mg/die per almeno due settimane prima dell'arruolamento. La popolazione è stata suddivisa in tre gruppi:

- clopidogrel senza inibitori della pompa protonica (gruppo C, 92 pazienti);
- clopidogrel + rabeprazolo 20 mg/die (gruppo CR, 94 pazienti);
- clopidogrel + esomeprazolo 40 mg/die (gruppo CE, 53 pazienti).

I pazienti sono stati genotipizzati per identificare l'allele CYP2C19 *wild-type* (\*1) e gli alleli LOF CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3. Il campione era così composto: 194 metabolizzatori rapidi RM (\*1/\*1), 43 metabolizzatori intermedi IM (\*1/\*2) e 2 metabolizzatori lenti PM (\*2/\*2). Nessuno dei partecipanti presentava l'allele LOF \*3. Dato che solo due pazienti appartenevano al gruppo dei PM, essi sono stati raggruppati insieme ai soggetti IM, per formare il gruppo SM, ossia *slow metabolizer genotype group* (18,8%). L'elevata reattività piastrinica non mostrava differenze significative tra i gruppi di trattamento, neppure stratificando per tipologia di metabolizzatori. Alla regressione logistica multivariata, né l'allele LOF del CYP2C19 né la co-terapia con inibitori di pompa risultavano associati alla reattività piastrinica. I risultati dello studio di El-Halabi *et al.* dimostrano che rabeprazolo e esomeprazolo non influenzano la reattività piastrinica in risposta al clopidogrel e ciò è indipendente dal genotipo CYP2C19. La presenza dell'allele LOF \*2 non ha, inoltre, influenza sull'attività del clopidogrel. Gli autori dello studio concludono sostenendo che gli inibitori della pompa protonica, come rabeprazolo o esomeprazolo, possano essere co-prescritti, quando indicato, con clopidogrel, senza prevedere test genotipici da effettuare di routine nella popolazione.

Un altro polimorfismo genetico che può essere analizzato per comprendere e spiegare l'interazione tra clopidogrel e inibitori della pompa protonica riguarda l'allele CYP2C19\*17, che esprime un aumento di espressione e attività dell'enzima e, pertanto, può essere associato a un aumento da parte del soggetto portatore della risposta a clopidogrel. Depta *et al.* [15] hanno analizzato i dati del registro TRIUMPH, uno studio osservazionale prospettico e multicentrico che coinvolgeva 2.062 pazienti postinfartuati (79% di razza bianca e 21% neri), in cura con clopidogrel dopo le dimissioni. Dopo test genetici, i pazienti sono stati suddivisi in base al genotipo del CYP2C19:

omozigoti per l'allele \*1, metabolizzatori rapidi (*genotipo wild-type*); portatori dell'allele \*2, metabolizzatori lenti (*loss-of-function*); portatori dell'allele \*17, metabolizzatori ultrarapidi (*gain-of-function*). Per quanto riguarda la co-somministrazione di PPI, il 19% dei bianchi e il 15% dei neri erano in cura con PPI durante il ricovero o nell'anno successivo alla dimissione e i composti più largamente utilizzati della classe erano omeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo. Lo studio ha mostrato che i pazienti di razza bianca con storia di infarto miocardico presentavano un rischio maggiore di essere ricoverati nuovamente per problemi cardiaci entro un anno dall'infarto se trattati anche con un PPI (HR 1,62; IC 95% 1,19-2,19). Questo fenomeno si verificava più fortemente tra i portatori dell'allele \*17 (HR 2,05; IC 95% 1,26-3,33), ma non raggiungeva la significatività statistica nei pazienti con gli altri due genotipi. L'associazione non era dimostrata tra i pazienti neri e per altri *outcome*, quali la mortalità per tutte le cause o i sanguinamenti.

## Conclusioni

---

***L'insieme degli studi discussi offre un panorama di risultati eterogenei e controversi, dai quali non è possibile evincere con chiarezza se i PPI interferiscano con l'azione antiaggregante di clopidogrel e se tale interazione si traduca in un aumento significativo del rischio di eventi avversi cardiovascolari gravi.***

---

Il problema della potenziale interazione farmacologica tra clopidogrel e PPI appare irrisolto, generando dubbi e incertezze in caso di prescrizione e dispensazione dei due farmaci da parte degli operatori sanitari. Prima di potersi esprimere in modo definitivo in merito alla questione si attendono l'emanazione di nuove linee guida da parte delle autorità regolatorie e la pubblicazione dei risultati di nuovi studi randomizzati ed effettuati su un'ampia porzione della popolazione, che siano in grado di confermare le prime osservazioni oppure di smentire la pericolosità dell'interazione tra clopidogrel e PPI.

In base all'ultimo documento di consenso emanato dalle società scientifiche cardiologiche e gastroenterologiche americane (ACCF/ACG/AHA) nel 2010 [16], è necessario per i medici, ogniqualvolta debbano prescrivere un inibitore della pompa protonica a un soggetto trattato con clopidogrel, valutare il rapporto rischio-beneficio per il singolo paziente, considerando i rischi a livello cardiovascolare e il pericolo di sanguinamenti gastrointestinali [17]. L'uso di inibitori di pompa protonica in associazione a clopidogrel è raccomandato nei pazienti ad alto rischio, con precedente emorragia gastrointestinale e con fattori di rischio multipli, quali l'età avanzata, l'uso concomitante di altri anticoagulanti, steroidi, FANS, e l'infezione da H. Pylori, alla più bassa dose di farmaco e limitatamente al periodo in cui il paziente assume clopidogrel. La somministrazione routinaria di PPI nei soggetti a basso rischio di sanguinamento gastrointestinale non viene più raccomandata, in contrasto con quanto si leggeva nel primo documento di consenso emanato dalle stesse società scientifiche nel 2008 [18]. Le evidenze più forti di tipo farmacocinetico e farmacodinamico su una possibile interazione con il clopidogrel riguardano, in base alla maggior parte degli studi clinici pubblicati, l'omeprazolo: questo dato potrebbe portare gli operatori sanitari a scegliere inibitori della pompa protonica diversi dall'omeprazolo, che provochino un'inibizione minore dell'isoenzima CYP2C19, quale ad esempio il pantoprazolo. Particolare attenzione deve essere poi posta a quei soggetti non in grado di metabolizzare l'antiaggregante piastrinico, che potrebbero incorrere più facilmente nell'interazione. Secondo quanto si legge nel *Boxed Warning*, aggiunto al foglietto illustrativo di Plavix dall'FDA il 12 marzo 2010, gli operatori sanitari devono essere informati della disponibilità di test per identificare le differenze genetiche nella funzionalità del CYP2C19. Sebbene la pratica di eseguire dei test genetici per identificare il polimorfismo LOF del CYP2C19 prima di iniziare la terapia con clopidogrel non sia ancora routinaria, in alcuni casi, quali gli interventi di angioplastica ad alto rischio, potrebbe essere utile effettuare un test genetico per identificare i metabolizzatori lenti e decidere la terapia più appropriata.

## Bibliografia

- [1] Gilard M *et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51(3): 256-260.
- [2] Ho PM *et al.* Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 2009; 301(9): 937-944.
- [3] Juurlink DN *et al.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*, 2009; 180(7): 713-718.

- [4] Sibbing D *et al.* Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*, 2009; 101(4): 714-719.
- [5] Siller-Matula JM *et al.* Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*, 2009; 157(1): 148 e1-5.
- [6] O'Donoghue ML *et al.* Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*, 2009, 374(9694): 989-997.
- [7] Bhatt DL *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010; 363(20): 1909-1917.
- [8] Yano H *et al.* Influence of omeprazole and famotidine on the antiplatelet effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes: a prospective, randomized, multicenter study. *Circ J*, 2012; 76(11): 2673-2680.
- [9] Douglas IJ *et al.* Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ*, 2012; 345: e4388.
- [10] Hulot JS *et al.* Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*, 2006; 108(7): 2244-2247.
- [11] Mega JL *et al.* Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009; 360(4): 3543-62.
- [12] Simon T, *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2009; 360(4): 363-75.
- [13] Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*, 2010; 70(3): 383-92.
- [14] El-Halabi MM, *et al.* CYP2C19 genetic polymorphism, rabeprazole and esomeprazole have no effect on the antiplatelet action of clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013; 62(1): 41-49.
- [15] Depta J *et al.* Clinical Outcomes Associated with Proton Pump Inhibitor use Among Clopidogrel-Treated Patients within CYP2C19 Genotype groups following Acute Myocardial Infarction in TRIUMPH, in The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions' 36th Annual Scientific Sessions 2013; A-064.
- [16] Abraham NS *et al.* 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: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2010; 122(24): 2619-2633.
- [17] Drepper MD, Spahr L., Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors--where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol*, 2012; 18(18): 2161-2171.
- [18] Bhatt DL *et al.* ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2008; 118(18): 1894-1909.