

Clopidogrel e PPI: le ultime novità

Alessandro Filippi

Responsabile Area Cardiovascolare, SIMG

Il clopidogrel è un importante farmaco antiaggregante piastrinico che ha indicazione come singola terapia antiaggregante o come doppia terapia antiaggregante in associazione con ASA (acido acetilsalicilico) (le indicazioni della scheda tecnica sono riportate nell'apposito box). La presenza di ASA associato a clopidogrel può rendere necessaria l'associazione con gli inibitori di pompa protonica (PPI) nei soggetti a rischio elevato di sanguinamento del tratto gastroenterico superiore.

Negli ultimi mesi sono comparse in letteratura diverse segnalazioni circa la riduzione di efficacia del clopidogrel quando associato a PPI. Questi studi sono stati valutati dall'agenzia europea del farmaco, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), che, in una sua nota del maggio 2009 afferma "... considerati globalmente questi studi suggeriscono che vi possa essere una significativa interazione tra clopidogrel e membri della classe dei PPI, rendendo meno efficace il clopidogrel quando somministrato con questi farmaci". Come conseguenza della nota EMA, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ritenuto opportuno modificare la nota 1 circa l'utilizzo dei PPI per la "gastroprotezione", sconsigliando la somministrazione di questi farmaci insieme a clopidogrel (l'estratto dal testo della nota è riportato nell'apposito box). Questa presa di posizione prudenziale dell'AIFA ha reso necessario lo sviluppo di una strategia "alternativa" per la prevenzione delle complicanze gravi a carico del tratto gastroenterico superiore, con l'utilizzo di farmaci previsti (misoprostolo) e non previsti (H2 antagonisti) dalla nota 1 (prescrizione a carico del cittadino). Una proposta in questo senso è stata pubblicata su questa rivista pochi mesi fa (Rivista SIMG 2009;(5)49-52).

Era però possibile che l'interazione clopidogrel-PPI non riguardasse tutti i farmaci della classe. Già nella nota iniziale l'EMA affermava: "Una possibile spiegazione per questa osservazione è che alcuni PPI prevengano la conversione del clopidogrel nella sua forma attiva, riducendone l'efficacia e aumentando il rischio di attacchi cardiaci o di altre condizioni causate da trombi (esempio: ictus). D'altra parte, dato che differenti PPI hanno differenti capacità di interagire con il metabolismo del clopidogrel e dato che i diversi studi non hanno esplorato interamente i differen-

ti effetti dei vari PPI sull'attivazione del clopidogrel, ci possono essere più spiegazioni per l'effetto di questa classe di farmaci sul clopidogrel". Era già quindi ipotizzata che differenti PPI potessero avere differenti effetti e si attendevano quindi i risultati di alcuni studi in fase di completamento che avrebbero potuto fornire ulteriori informazioni.

A seguito della disponibilità di nuovi dati, l'EMA, nel marzo di quest'anno, ha emanato una nuova nota, nella quale afferma che è venuta a conoscenza dei risultati di una serie di nuovi studi, alcuni dei quali hanno messo in discussione la rilevanza clinica delle interazioni tra PPI, come classe omogenea, e il clopidogrel. Inoltre, due studi, completati alla fine di agosto 2009 hanno indagato sull'effetto del principio attivo omeprazolo, sui livelli ematici della forma attiva di clopidogrel. Gli studi hanno confermato che l'omeprazolo può ridurre i livelli della forma attiva di clopidogrel nel sangue e ridurre i suoi effetti antiplastrinici, confermando pertanto che vi è un'interazione tra il clopidogrel, l'omeprazolo e l'esomeprazolo. In considerazione di tutti i dati attualmente disponibili l'EMA è giunta alla conclusione che non vi è una base solida per estendere tale avvertenza anche a tutti gli altri PPI e ha quindi raccomandato di modificare le avvertenze già esistenti negli stampati circa l'uso concomitante dei medicinali contenenti clopidogrel ed i PPI, indicando che solo l'uso contemporaneo di clopidogrel omeprazolo o esomeprazolo dovrebbe essere evitato.

In conclusione, l'ultimo documento dell'EMA elimina qualsiasi problema nell'utilizzo della profilassi del sanguinamento del tratto gastroenterico superiore in corso di doppia terapia antiaggregante: i soggetti ad alto rischio possono utilizzare i PPI con esclusione di omeprazolo e esomeprazolo. Per il rimborso a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) il riferimento è sempre la nota 1 AIFA, che individua le caratteristiche dell'alto rischio di sanguinamento e le molecole autorizzate per la sua profilassi. Considerazione analoghe in merito alla scelta dei PPI valgono ovviamente anche per i pazienti che debbano utilizzare contemporaneamente clopidogrel e PPI non a scopo profilattico, ma per la terapia di patologie specifiche (reflusso gastroesofageo, esofagiti, ulcere, ecc.).

Approfondimenti

All'indirizzo www.progettoasco.it/update sarà possibile trovare ulteriore documentazione sull'utilizzo della doppia antiaggregazione e sulla profilassi del sanguinamento del tratto gastroenterico superiore. Sarà possibile inoltre partecipare ad un forum di discussione.

Indicazioni per l'uso di clopidogrel (da scheda tecnica ministeriale)

- “Negli adulti nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in: pazienti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata”.
- “Nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta: sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico percutaneo, in associazione con ASA; sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST in associa-

zione con ASA nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica”.

Dalla nota 1 AIFA

La prescrizione a carico del SSN* è limitata alla prevenzione delle complicanze gravi a carico del tratto gastrointestinale superiore:

- in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei;
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi.

Purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- età avanzata**.

Background

... I pazienti in trattamento combinato ASA e clopidogrel, per i quali è sconsigliata la somministrazione di un inibitore della pompa protonica, ...

* Misoprostolo, esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo; ** Età avanzata 65-75 anni.