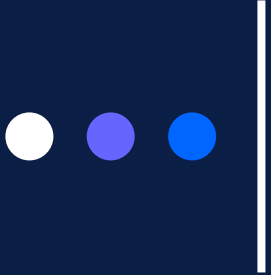


Curso de Formación continua en Cardiología Módulo de Cardiopatía Isquémica

Interacción entre los inhibidores
de la bomba de protones y
clopidogrel

06 Julio de 2001

Dra. Carla Giumelli



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

- Índice:

Introducción

Mecanismo de interacción

Riesgo cardiovascular asociado a la interacción

Conclusiones



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Introducción

- El uso de clopidogrel asociado a aspirina reduce la recurrencia de eventos coronarios agudos luego de la hospitalización por SCA o angioplastias.
- El uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) es ampliamente utilizado para la reducción de sangrado gastrointestinal¹.

JAMA 2009, 301,9:937-944

¹Circulation 2008,118:1894-909



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Introducción

- El uso conjunto de Inhibidores de la bomba de protones (IBP) con clopidogrel disminuye el efecto antiagregante plaquetario mediado por las pruebas de agregación plaquetaria.
- ¿Esa interacción del clopidogrel con los IBP se asocia a aumento de los eventos coronarios en pacientes con síndromes coronarios agudos?

JAMA 2009, 301,9:937-944

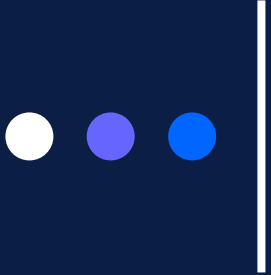
¹Circulation 2008,118:1894-909



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Introducción

- En 2009 la FDA hizo una advertencia sobre esta interacción y a partir de allí numerosos trabajos se han publicado para tratar de esclarecer este punto.
- El objetivo es poder analizar si dicha interacción tiene implicancia clínica.



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

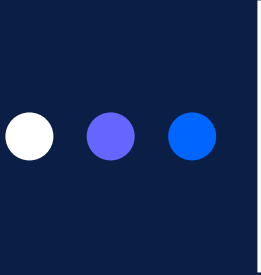
- Índice:

Introducción

Mecanismo de interacción

Riesgo cardiovascular asociado a la interacción

Conclusiones



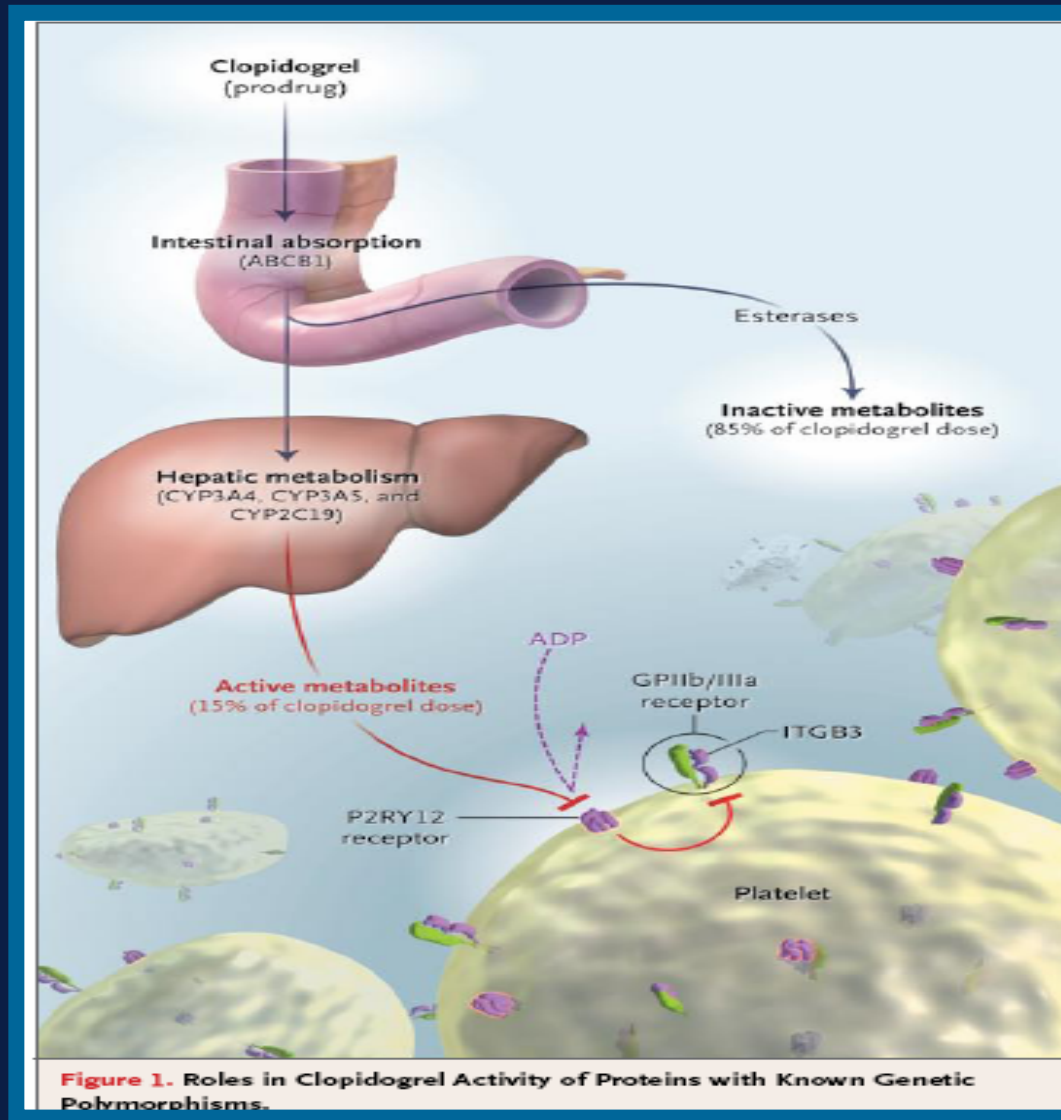
Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

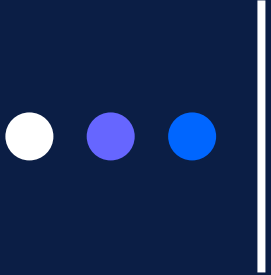
Mecanismo de interacción

- El clopidogrel es una prodroga que se absorbe a nivel intestinal mediante bomba P-glicoproteína codificada por el gen ABCb1.
- El 85% de la droga es inactivada por una esterasa y solo el 15% es bio-activada en 2 pasos por el sistema citocromo P450.
- Las isoenzimas involucradas en este sistema son P450 1A2, 2b6, 2C9, 2C19, 3A4. Estas dos últimas tienen el rol más importante.
- El metabolito activo inhibe la activación plaquetaria uniéndose en forma irreversible al receptor de adenosina di-fosfato (ADP) P2RY12 que inactiva el receptor del fibrinógeno IIbIIIa, codificado por el gen ITG3B.

Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Mecanismo de interacción





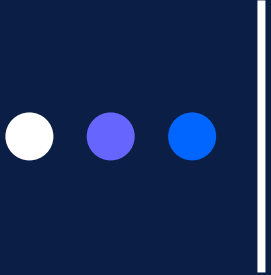
Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Mecanismo de interacción

- o Existen diversas teorías de interacción entre los IBP y el clopidogrel.

1-El mecanismo propuesto para los IBP es la inhibición competitiva de la isoenzima C P450 2C19, necesaria para la activación de la droga.

2- el segundo mecanismo descrito es la disminución de la absorción dada por la alcalinización gástrica.



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Mecanismo de interacción

- ¿El uso de I BP disminuye el riesgo de sangrado?
- ¿Tienen todos los I BP efecto de clase?
- ¿En que pacientes debería utilizarse?

Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Mecanismo de interacción

- Los IBP podrían disminuir el sangrado cicatrizando las úlceras y/o disminuyendo la aparición de nuevas úlceras.
- Los IBP disminuyen las úlceras relacionadas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos AINES
- El mecanismo por el cual se supone que el clopidogrel aumenta el sangrado es por impedimento de la cicatrización de las lesiones gastrointestinales asintomáticas.¹ y la evidencia directa que los IBP previenen el sangrado gastro-duodenal relacionado con el clopidogrel se basa en 2 trabajos pequeños casos control.^{2,3}

Ann Intern Med 2010;152:337-345

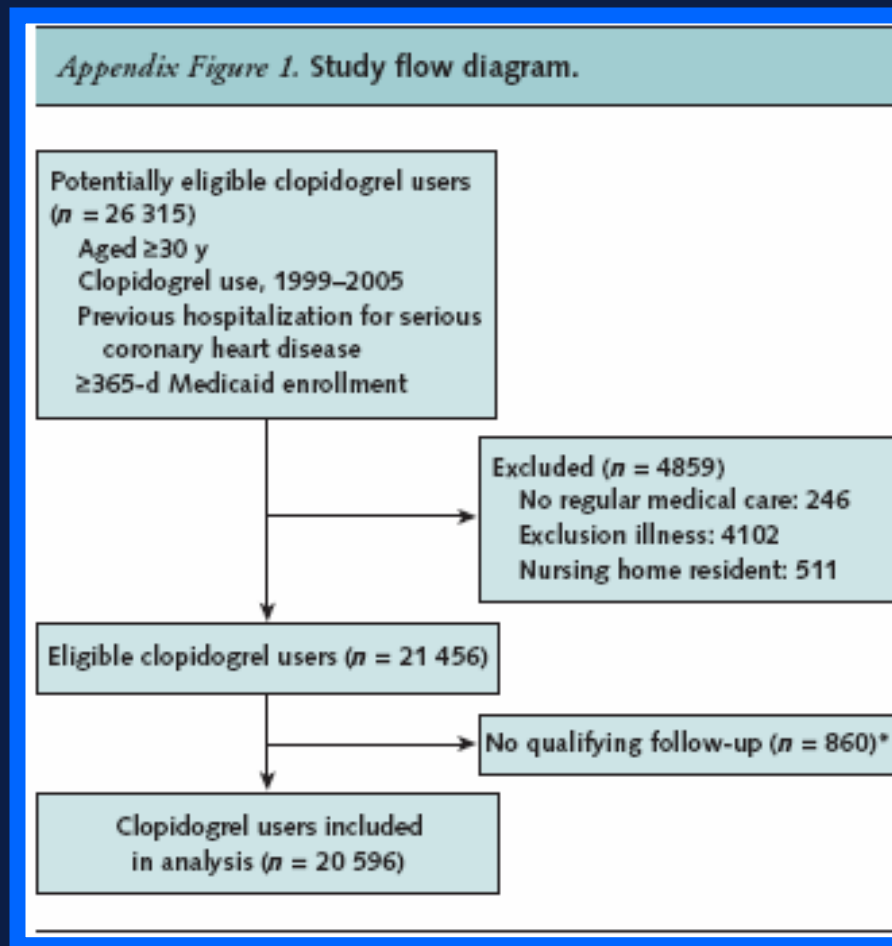
² Am J Gastroenterol. 2007;102:2411-6

¹ NEJM 2005;352:287-9

³ Am J Gastroenterol. 2007;102:507-15

Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Mecanismo de interacción



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Mecanismo de interacción

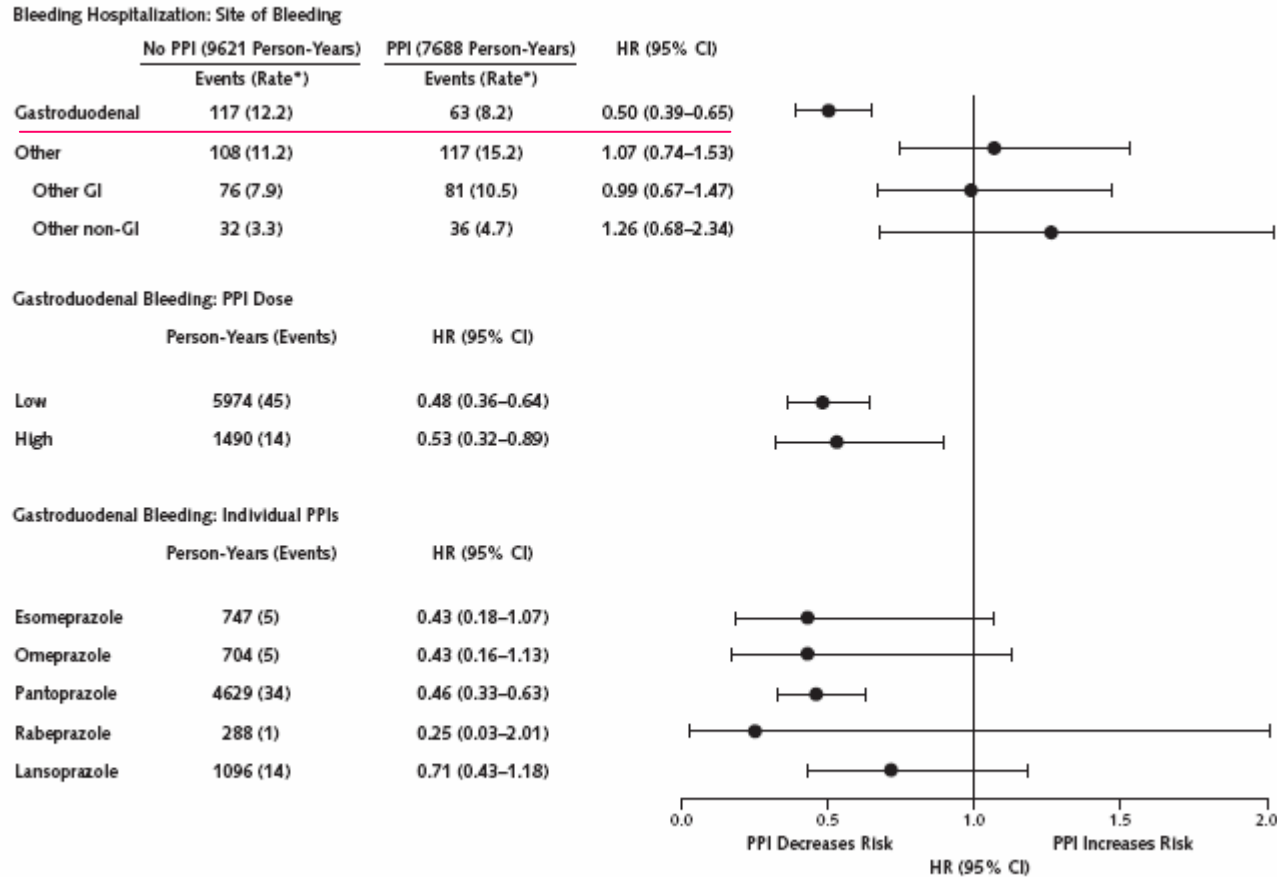
Table 1. Baseline Characteristics of the Cohort, According to Concurrent Use of PPIs on the First Day of Follow-up*

Characteristic	No Concurrent PPI Use	Concurrent PPI Use	P Value	Adjusted P Value†
Patients, n	13 003	7593	–	–
Mean year of cohort entry	2001.8	2002.7	<0.001	0.85
Mean age (SD), y	60.4 (11.2)	60.8 (11.3)	0.017	0.99
Men, %	53.1	45.6	<0.001	0.95
White, %	77.6	78.9	0.028	0.99
Qualifying hospital admission‡				
AMI, %	31.2	28.5	<0.001	0.98
PCI with stent, %	67.0	61.2	<0.001	0.91
Non–drug-eluting stent	52.0	38.6	<0.001	0.86
Drug-eluting stent	15.0	22.6	<0.001	0.95
CABG, %	12.0	13.6	<0.001	0.99
Mean hospital stay, d	3.9	4.5	<0.001	0.97
Previous CVD or medications, %§				
Heart failure	25.1	31.1	<0.001	0.87
Cerebrovascular disease	18.9	20.8	<0.001	0.78
Peripheral vascular disease	14.8	17.4	<0.001	0.98
Hospitalization for CVD	29.4	40.9	<0.001	0.92
Clopidogrel or ticlopidine	17.0	23.3	<0.001	0.96
Digoxin	13.1	12.5	0.22	0.99
Loop diuretic	34.2	42.1	<0.001	0.95
Insulin	16.3	20.0	<0.001	0.97
Oral hypoglycemic	31.1	34.1	<0.001	0.98
Previous GI or bleeding disease or medications associated with increased risk for bleeding, %§				
Peptic ulcer hospitalization	2.0	6.7	<0.001	0.99
Gastritis	1.1	4.5	<0.001	0.95
Esophageal disease	7.8	29.8	<0.001	0.72
Other upper GI disease	1.0	2.9	<0.001	0.99
Diverticulitis or diverticulosis	1.1	2.5	<0.001	0.62
Other lower GI disease	3.1	6.3	<0.001	0.81
Other GI symptoms	9.1	15.5	<0.001	0.95
GI bleeding	1.4	4.9	<0.001	0.98
Other bleeding	2.1	2.6	0.013	0.99
Nonselective NSAID	66.5	69.7	<0.001	0.98
COX-2–selective NSAID	15.4	29.2	<0.001	0.89
Systemic corticosteroid	23.4	35.8	<0.001	0.91
Anticoagulant	11.2	12.2	0.029	0.99

Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Reducción de sangrado con I BP

Figure 1. 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. Analysis by PPI dose and individual drug excludes person-time with concurrent use of multiple PPIs.

Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Figure 2. HRs for serious CVD, according to PPI use.

Serious CVD: Type

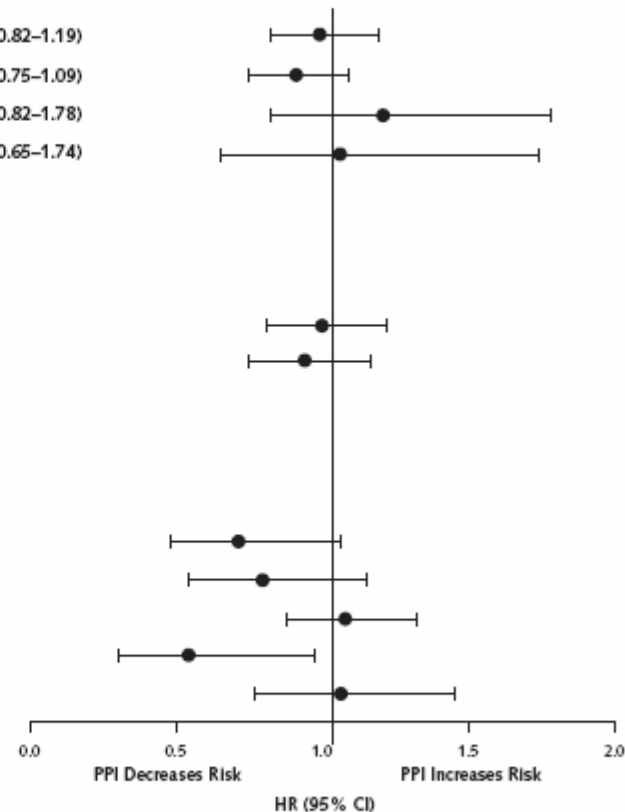
	No PPI (8995 Person-Years)	PPI (7226 Person-Years)	HR (95% CI)
	Events (Rate*)	Events (Rate*)	
All	580 (64.5)	461 (63.8)	0.99 (0.82–1.19)
AMI/SCD	403 (44.8)	292 (40.4)	0.91 (0.75–1.09)
Stroke	97 (10.8)	105 (14.5)	1.21 (0.82–1.78)
Other CV death	80 (8.9)	64 (8.9)	1.06 (0.65–1.74)

Serious CVD: PPI Dose

	Person-Years (Events)	HR (95% CI)
Low	5603 (359)	1.00 (0.81–1.22)
High	1413 (84)	0.94 (0.75–1.17)

Serious CVD: Individual PPIs

	Person-Years (Events)	HR (95% CI)
Esomeprazole	690 (30)	0.71 (0.48–1.06)
Omeprazole	660 (41)	0.79 (0.54–1.15)
Pantoprazole	4349 (272)	1.08 (0.88–1.32)
Rabeprazole	275 (9)	0.54 (0.30–0.97)
Lansoprazole	1042 (91)	1.06 (0.77–1.45)

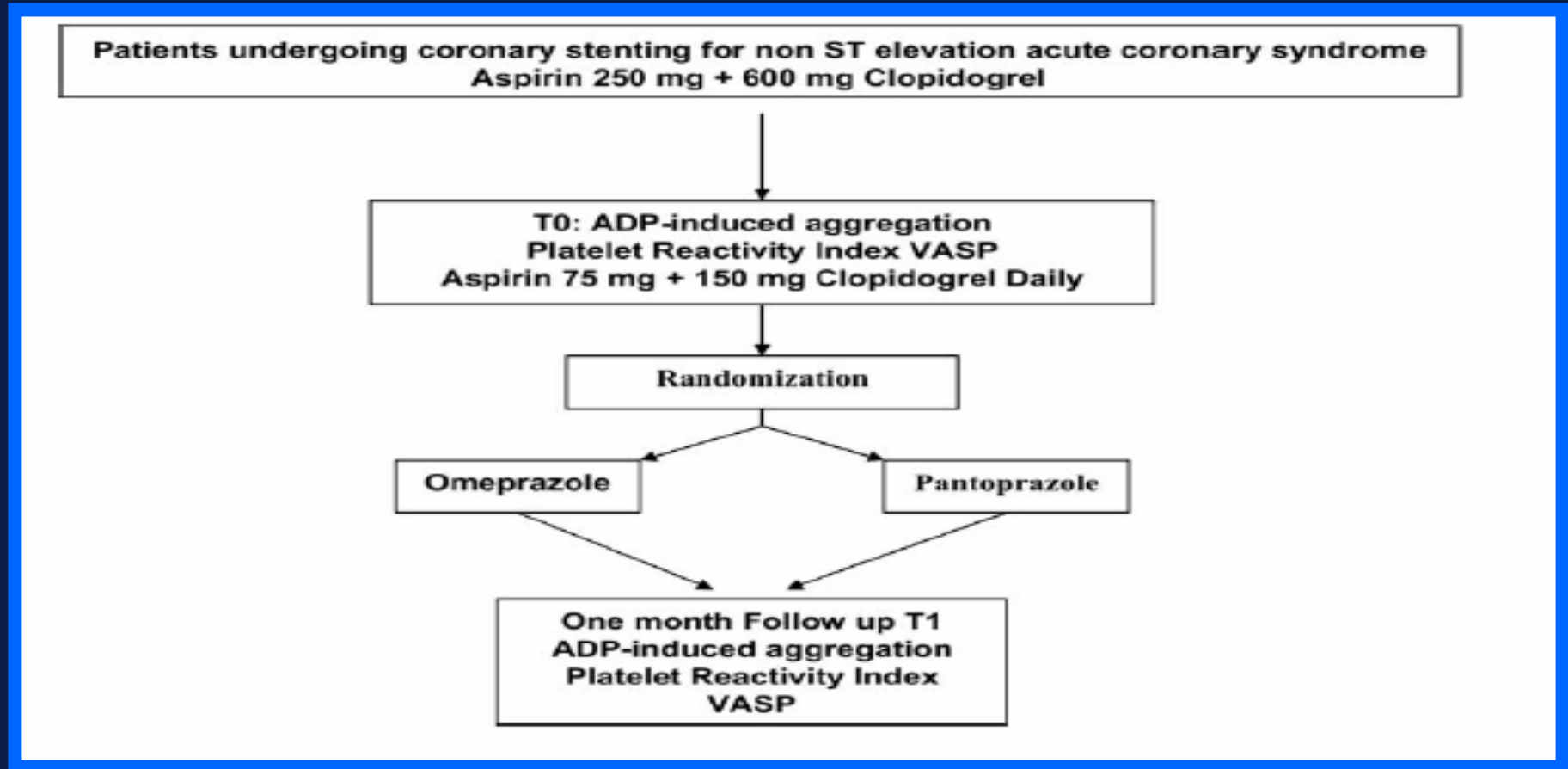


AMI = acute myocardial infarction; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; HR = hazard ratio; PPI = proton-pump inhibitor; SCD = sudden cardiac death.

* Rate is per 1000 person-years. Analysis by PPI dose and individual drug excludes person-time with concurrent use of multiple PPIs.

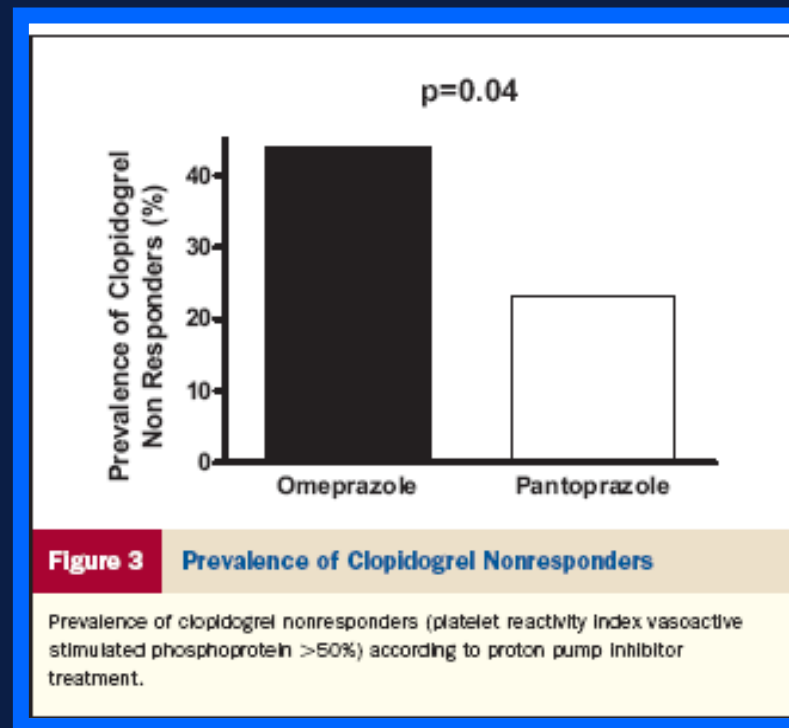
Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Reducción de sangrado con I BP
¿Tienen los I BP efecto de clase?



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

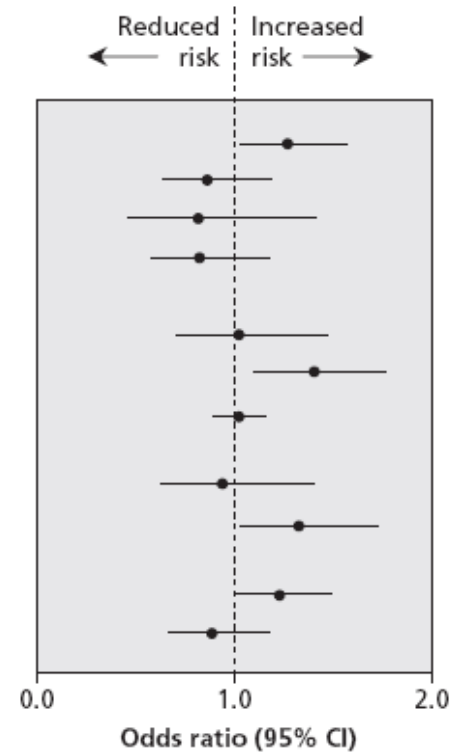
Reducción de sangrado con I BP
¿Tienen los I BP efecto de clase?



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Reducción de sangrado con I BP
¿Tienen los I BP efecto de clase?

Analysis*	Cases n/N	Controls n/N	Odds ratio (95% CI)
Recurrent MI < 90 days			
Current	194/734	424/2 057	1.27 (1.03–1.57)
Previous	63/734	195/2 057	0.86 (0.63–1.19)
Remote	17/734	68/2 057	0.81 (0.46–1.41)
Death < 90 days	71/323	188/916	0.82 (0.57–1.18)
Proton pump inhibitor			
Pantoprazole	46/734	125/2 057	1.02 (0.70–1.47)
Other	148/734	299/2 057	1.40 (1.10–1.77)
Patients not receiving clopidogrel	438/6 277	1 300/17 291	1.02 (0.90–1.15)
Histamine-H ₂ antagonists	37/734	106/2 057	0.94 (0.63–1.40)
Patients with no history of heart failure	134/525	319/1 638	1.33 (1.02–1.72)
Recurrent MI < 1 year	240/982	497/2 626	1.23 (1.01–1.49)
Death < 1 year	116/531	269/1 407	0.89 (0.67–1.18)



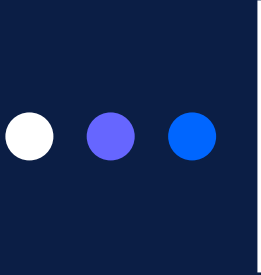
Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Reducción de sangrado con I BP

¿Tienen los I BP efecto de clase?

K_i (μM) values^a of omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole for human P450 isoforms

Marker Reaction	Microsomes	R-Omeprazole	Omeprazole	Esomeprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabeprazole	Rabeprazole Thioether	Model Inhibitor
CYP2C9									Sulfaphenazole
Diclofenac 4'-hydroxylation	HLM	5.3 ± 0.4	16.4 ± 3.0	81.5 ± 72.7 ^a	20.8 ± 3.3	6.5 ± 1.0	51.0 ± 9.4	5.8 ± 0.6	0.15 ± 0.03
CYP2C19									Ticlopidine
S-Mephenytoin 4'-Hydroxylation	HLM	5.8 ± 0.6	6.2 ± 0.8	8.6 ± 1.0	0.45 ± 0.07	69.4 ± 9.2	21.3 ± 2.8	2.4 ± 0.1	0.31 ± 0.05
	rCYP2C19	1.7 ± 0.1	2.4 ± 0.05	7.9 ± 0.5	0.74 ± 0.09	15.3 ± 1.1	18.8 ± 1.3	2.8 ± 0.1	0.68 ± 0.04
R-Omeprazole 5-Hydroxylation	HLM	NA	NA	NT	1.5 ± 0.2	17.4 ± 1.0	16.8 ± 1.9	3.1 ± 0.2	1.7 ± 0.2
	rCYP2C19	NA	NA	NT	0.91 ± 0.05	13.9 ± 0.9	17.3 ± 1.4	8.3 ± 0.8	0.86 ± 0.08



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

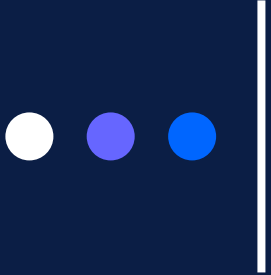
Reducción de sangrado con I BP

¿Tienen los I BP efecto de clase?

Las distintas propiedades farmacocinéticas entre los I BP podrían explicar las diferencias en los resultados.

El Omeprazol inhibe CYP2C19, no así el Pantoprazol. El lansoprazol es un potente inhibidor de CYP2C19

Estudio	omeprazol	Pantoprazol
veteranos	60%	
Triton TIMI 38	37%	40%
Tennessee	9%	62%
British Columbia		30%



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

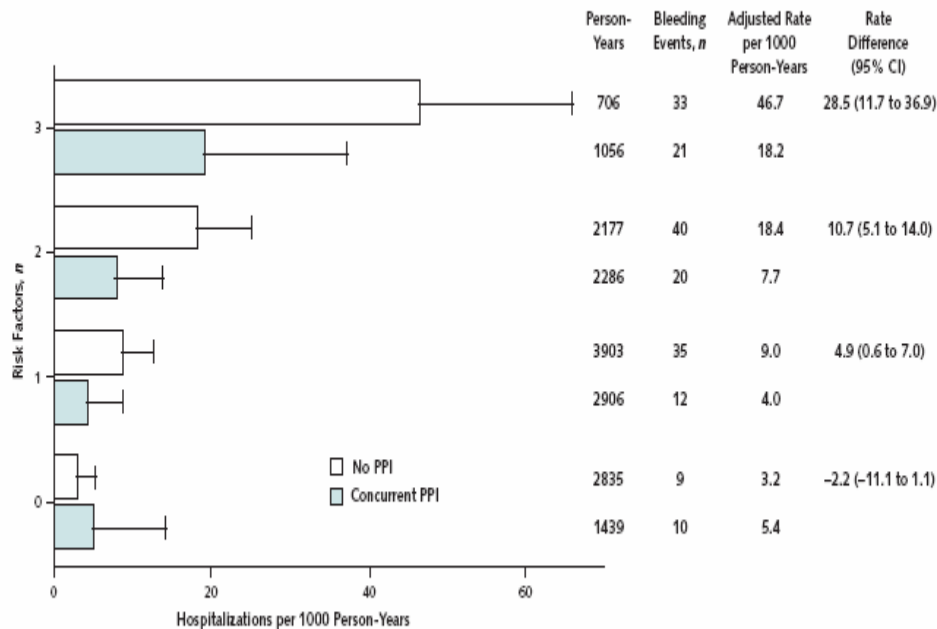
Mecanismo de interacción

- ¿El uso de I BP disminuye el riesgo de sangrado?
Si, gastroduodenal
- ¿Tienen todos los I BP efecto de clase?
No, aunque los trabajos publicados son con mediciones in vitro y los resultados controvertidos
- ¿En que pacientes debería utilizarse?

Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Riesgo de hospitalización por sangrado GI

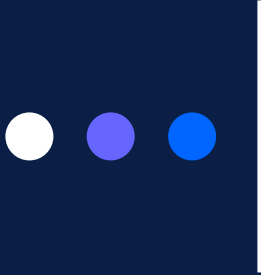
Appendix Figure 3. Risk for hospitalizations for gastroduodenal bleeding in current users of clopidogrel, according to concurrent use of PPIs.



Rate Difference is for nonusers of PPIs versus current users and is adjusted for potential confounders. The individual risk factors are age ≥ 65 years or older, history of hospitalization for upper gastrointestinal disease or bleeding, recent use of anticoagulants, current use of other medications that increase bleeding risk (systemic corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or cyclooxygenase-2 inhibitors), and any hospital discharge in the past year. PPI = proton-pump inhibitor.

Riesgo de sangrado de acuerdo a factores de riesgo:

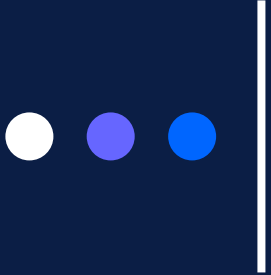
- 1- Edad > 65 años.
- 2- historia de hospitalización por sangrado.
- 3- uso de anticoagulantes
- 4- uso de drogas: DAINES, corticoides.
- 5- Hospitalización en el último año.



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Riesgo de hospitalización por sangrado GI

- Para los pacientes con 3 o más factores de riesgo para sangrado , la hospitalización fue 46.7 sin IBP a 18.2 con IBP, una reducción de 28.5 (CI 11.7 a 36.9) hospitalizaciones/1000 pacientes año con el uso de IBP.
- El uso de IBP con clopidogrel no demostró incremento significativo del riesgo cardiovascular



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

- Índice:

Introducción

Mecanismo de interacción

Riesgo cardiovascular asociado a la interacción

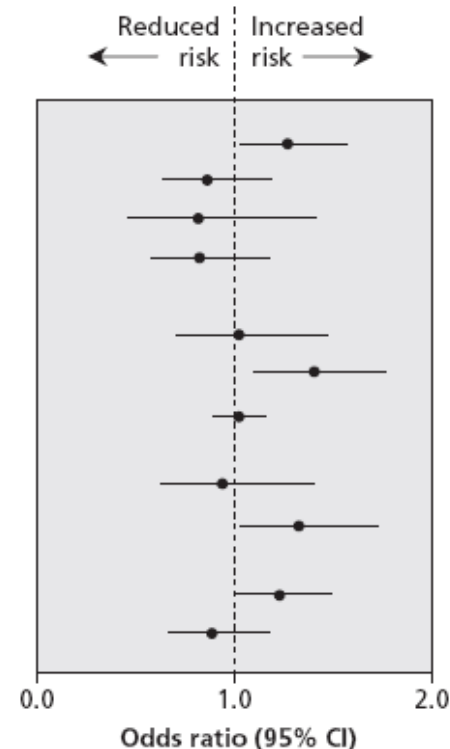
Conclusiones

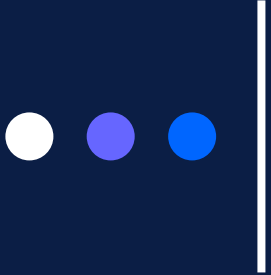
Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Riesgo cardiovascular asociado a la interacción

- Existen 3 trabajos retrospectivo, observacional que demuestran eventos y mortalidad en pacientes que toman clopidogrel con IBP después de angioplastia o SCA.

Analysis*	Cases n/N	Controls n/N	Odds ratio (95% CI)
Recurrent MI < 90 days			
Current	194/734	424/2 057	1.27 (1.03–1.57)
Previous	63/734	195/2 057	0.86 (0.63–1.19)
Remote	17/734	68/2 057	0.81 (0.46–1.41)
Death < 90 days	71/323	188/916	0.82 (0.57–1.18)
Proton pump inhibitor			
Pantoprazole	46/734	125/2 057	1.02 (0.70–1.47)
Other	148/734	299/2 057	1.40 (1.10–1.77)
Patients not receiving clopidogrel	438/6 277	1 300/17 291	1.02 (0.90–1.15)
Histamine-H ₂ antagonists	37/734	106/2 057	0.94 (0.63–1.40)
Patients with no history of heart failure	134/525	319/1 638	1.33 (1.02–1.72)
Recurrent MI < 1 year	240/982	497/2 626	1.23 (1.01–1.49)
Death < 1 year	116/531	269/1 407	0.89 (0.67–1.18)





Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Riesgo cardiovascular asociado a la interacción

Análisis retrospectivo n=8790 AI o IAM en los hospitales Veteranos entre 2003-2006. Punto final mortalidad por todas las causas o re-internación por SCA.

Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Riesgo cardiovascular asociado a la interacción

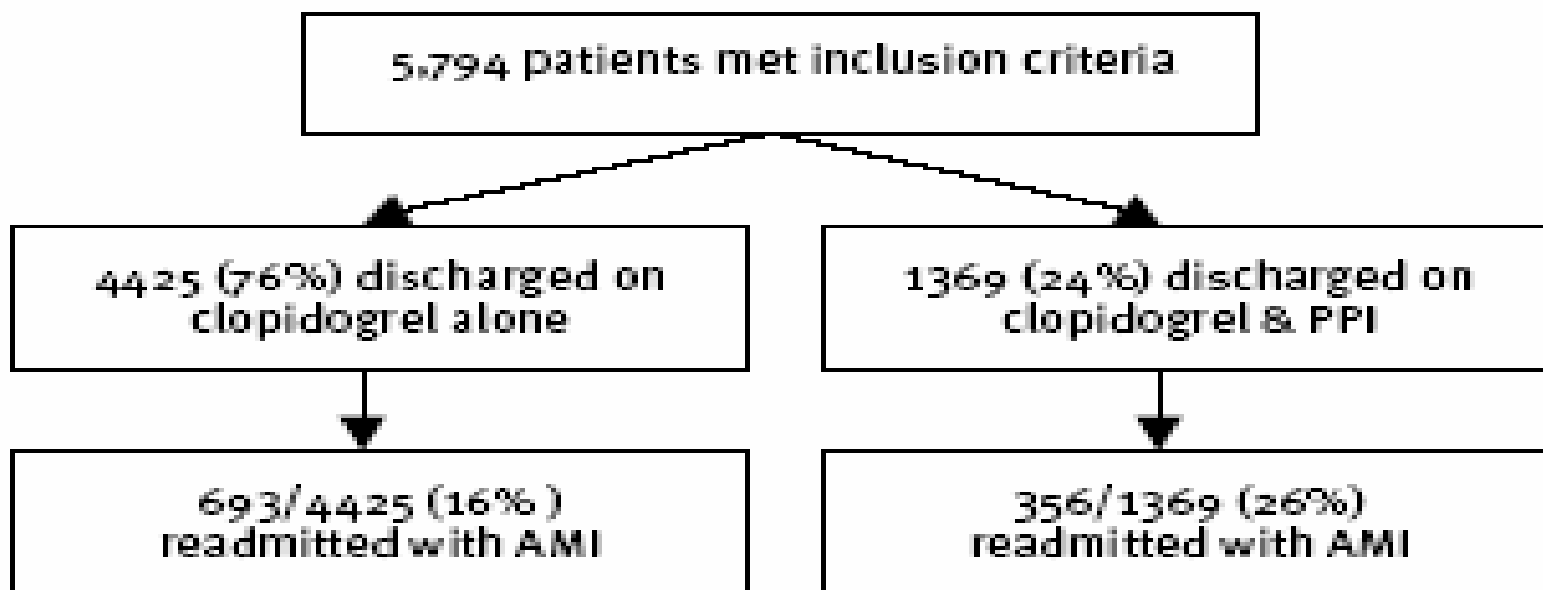
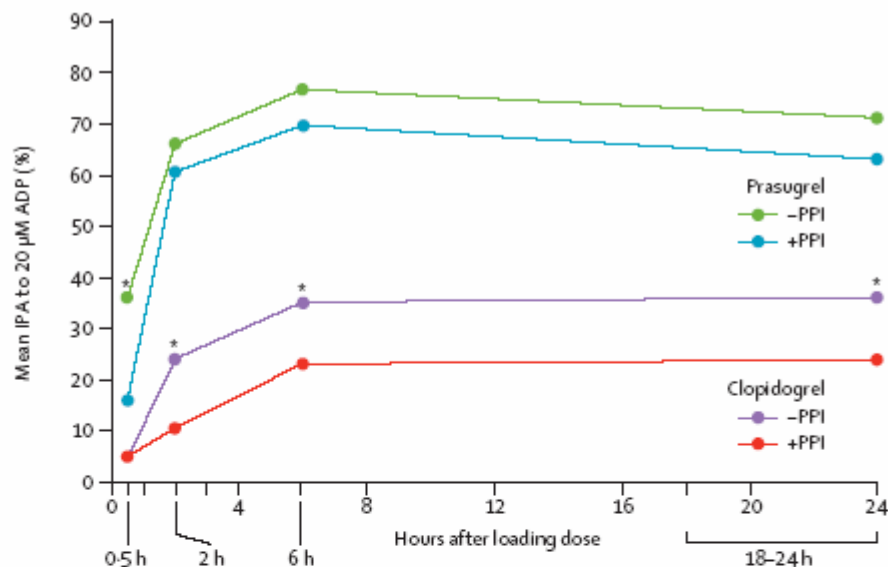


Figure 1. Risk of recurrent AMI within 1 year for study population.

Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Riesgo cardiovascular asociado a la interacción

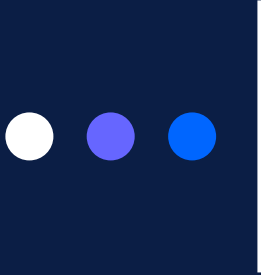


		0.5 h	2 h	6 h	18-24 h
Prasugrel	PPI-	35.9	66.0	76.7	71.1
	Mean IPA	(28.8)	(18.9)	(12.4)	(12.8)
	(SD)	16.0	60.7	69.6	62.9
	PPI+	(25.0)	(24.1)	(13.5)	(16.5)
	Absolute Δ(%)	19.9	5.3	7.1	8.2
	Relative Δ(%)	55.4	8.0	9.3	11.5
p value	0.009	0.38	0.054	0.20	
Adjusted p value	0.013	0.50	0.051	0.11	
Clopidogrel	PPI-	4.9	24.2	35.2	36.1
	Mean IPA	(12.0)	(20.5)	(20.9)	(20.8)
	(SD)	4.9	10.4	23.2	23.8
	PPI+	(16.1)	(16.2)	(19.5)	(14.4)
	Absolute Δ(%)	0	13.8	12.0	12.3
	Relative Δ(%)	0	57.0	34.1	34.1
p value	0.98	0.003	0.02	0.03	
Adjusted p value	0.79	0.005	0.08	0.16	

El prasugrel es una pro-droga que se metaboliza en el CYP 450 para transformarse en activa. Tiene mayor inhibición plaquetaria que las dosis estándares y altas dosis de clopidogrel.

El PRINCIPLE¹ (Prasugrel en comparación con Clopi en inhibición de función plaquetaria) y el TRITON TIMI 44² (optimización de la inhibición plaquetaria con Prasugrel)

Figure 1: Mean inhibition of platelet aggregation
Inhibition of platelet aggregation (IPA) to 20 µM ADP at prespecified timepoints after a 600 mg loading dose of clopidogrel or 60 mg loading dose of prasugrel stratified by the use of a PPI in the PRINCIPLE-TIMI 44 trial. PPI=proton-pump inhibitor. *p<0.05 for comparison between users and non-users of a PPI.

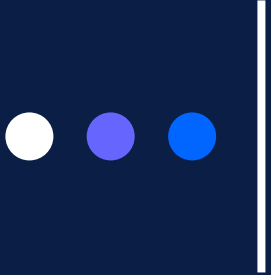


Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Riesgo cardiovascular asociado a la interacción

Otra evidencia en contra de la interacción la demostró el COGENT con 3627 con SCA o angioplastia con stent que fueron randomizados a aas + clopi vs aas+clopi+Omeprazol. Demostró menor sangrado sin aumento del riesgo cardiovascular.

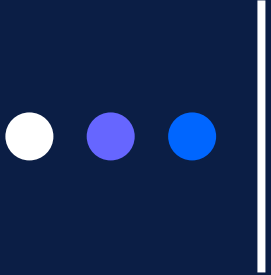
75mg de clopidogrel con corazón de omeprazol de liberación prolongada.



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Conclusiones

1. Los IBP disminuyen el riesgo de sangrado en pacientes de alto riesgo.
2. La interacción de los IBP y clopidogrel es ha demostrado in vitro.
3. Parecería que los IBP no tienen efecto de clase pero trabajos a gran escala faltan para confirmarlo.
4. El meta-análisis de los trabajos retrospectivos de interacción entre Clopidogrel e IBP no parecería aumentar los eventos cardiovasculares.
5. Son necesarios trabajos prospectivos randomizados.



Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Propuestas para la práctica diaria

1. Evaluar la necesidad del uso de los I BP, utilizarla en pacientes de alto riesgo, en el resto utilizar antagonistas H₂, antiácidos.
2. Considerar el uso de pantoprazol, que es el que menor inhibición de la CYP2C19 tiene, hasta tener más datos sobre los otros I BP.
3. Considerar el horario de toma del clopidogrel y el I BP, la separación de 4 horas sería suficiente para minimizar las interacciones.

Interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel

Riesgo cardiovascular asociado a la interacción

Análisis retrospectivo 2002-2007 n=13636 reingresados por SCA

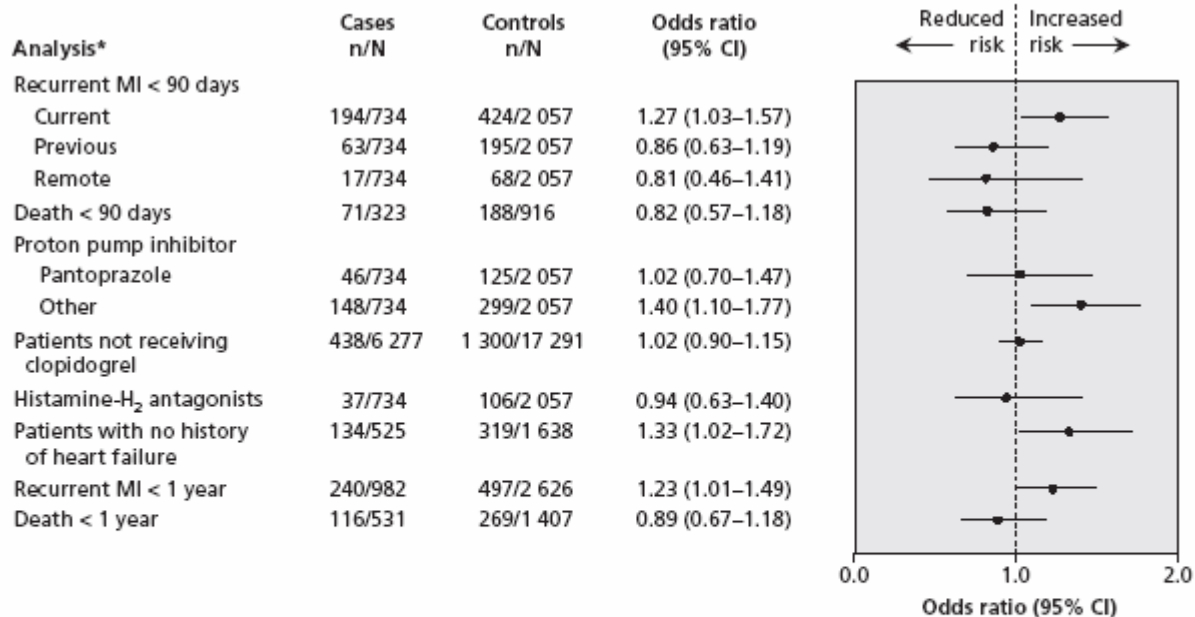


Figure 2: Association between acid-reducing therapies and adverse outcomes. Current use of proton pump inhibitors (within 30 days before the index date) was associated with recurrent infarction within 90 days and 1 year following hospital discharge after treatment of acute myocardial infarction (MI) among patients who were receiving clopidogrel. No such association was apparent with earlier therapy or among patients who were not receiving clopidogrel following acute MI. Treatment with histamine H₂-receptor antagonists or pantoprazole, neither of which inhibits cytochrome P450 2C19, was not associated with recurrent infarction, whereas treatment with other proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole and rabeprazole) was associated with reinfarction. Risk of death was not increased during therapy with proton pump inhibitors. *Data are for current proton pump inhibitor use unless stated otherwise.