

gen. Jeder Bürger sollte daher sein persönliches Risiko kennen, um rechtzeitig handeln zu können. Messungen bei bisherigen Aktionstagen haben gezeigt: Nur jeder Dritte kennt seine Cholesterinwerte und bei jedem Dritten waren das gute HDL-Cholesterin (»Hab Dich Lieb«) zu niedrig und das schlechte LDL-Cholesterin (»Lie-DeLich«) zu hoch.

### Bremen macht mobil

Nach Präventionstagen in Berlin, Frankfurt, Hamburg, Freiburg, Köln und Dresden wird die DGFF ihre eigenen Veranstaltungen in diesem Jahr in der Freien Hansestadt Bremen durchführen. Im Fokus des »Tag des Cholesterins 2009« werden die Themen »Lebensstiländerung mit den Schwerpunkten körperliche Aktivität und Ernährung« und »Prävention im Kindes-

und Jugendalter sowie »im Alter« stehen. Für den **20. Juni**, von 11 bis 18 Uhr, ist auf dem Bremer Rathausplatz eine Informationsveranstaltung rund um Herz-Kreislauf-Erkrankungen geplant. Unter anderem können die Bürger hierbei kostenlos ihre Blutfettwerte bestimmen lassen. Die Messaktion führt die DGFF in Zusammenarbeit mit dem Bremer Klinikverbund Gesundheit durch. Vor diesem Hintergrund ruft die DGFF besonders auch die Apotheken in und um Bremen auf, hierzu ihren »Tag des Cholesterins« durchzuführen.

### Unterstützung durch Medien und Politik

Der »Tag des Cholesterins« erfährt bundesweit stets große Medienaufmerksamkeit, etwa im vergangenen Jahr in der ARD-Tagesschau. 2003 in Berlin wurde der »Tag des Cholesterins« erstmals durchgeführt,

unter anderem mit mehr als 100 Bundestagsabgeordneten. Der SPD-Parteivorsitzende Franz Müntefering, Bundestagspräsident Wolfgang Thierse sowie die ehemalige Familienministerin Rita Süssmuth, um nur einige zu nennen, engagierten sich für diese Kampagne.

Weitere Informationen auch zu organisatorischen Fragen sind erhältlich bei:

Dr. rer. biol. hum. Heike Kantner

DGFF-Geschäftsführerin

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, DGFF (Lipid-Liga) e. V., Waldklausenweg 20, 81377 München,

Telefon (0 89) 7 19 10 01,

Fax (0 89) 7 14 26 87,

E-Mail: [info@lipid-liga.de](mailto:info@lipid-liga.de),

Internet: [www.lipid-liga.de](http://www.lipid-liga.de) /

## Gemeinsame Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) und der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG)

### Klinisch relevante Interaktion zwischen Clopidogrel und Protonenpumpen-Inhibitoren

Die Ergebnisse zweier kürzlich publizierter retrospektiver Kohorten-Studien legen den Verdacht nahe, dass die kardioprotektive Wirkung von Clopidogrel reduziert wird,



wenn es gleichzeitig mit einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI) angewandt wird (1,2). Hieraus resultiert ein Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkte (1) oder stationärer Wiederaufnahmen wegen erneut aufgetretenem akuten Koronarsyndrom (2). Gleichzeitig liefern die Studien Hinweise, dass es sich nicht um einen einheitlichen Gruppeneffekt der PPI handelt, sondern dass ihre jeweilige Affinität zum Cytochrom P450-Isoenzym(CYP)<sub>2C19</sub> und die relative Bedeutung dieses Stoffwechselweges bei ihrer Elimination eine entscheidende Rolle spielen (3).

Eine kanadische Studie konnte kein erhöhtes Risiko für Patienten aufzeigen, die mit Pantoprazol behandelt wurden (1). Die Verordnung anderer Protonenpumpeninhibitoren, die Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol umfasste, war dagegen mit einem Anstieg des Risikos für einen Myokardinfarkt in dem 90-tägigen Beobachtungszeitraum um 27 Prozent assoziiert.

Eine Analyse der Daten von 127 Krankenhäusern des Veterans Health Administration (VHA)-Systems umfasste 8205 Patienten mit der Diagnose »Akutes Koronarsyndrom« und der Verordnung von Clopidogrel nach der Entlassung, wovon 64 Prozent einen PPI und 36 Prozent keinen PPI als Komedikation erhielten (2). Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war Tod oder Rehospitalisierung wegen erneutem Koronarsyndrom. Die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel mit einem PPI war auch nach Adjustierung mit einem signifikant erhöhten Risiko für Tod oder Rehospitalisierung wegen erneutem akutem Koronarsyndrom vergesellschaftet (Odds Ratio

1,25; 95 Prozent CI 1,11 – 1,41), wobei der primäre Endpunkt im Wesentlichen durch die erneuten Krankenhausaufnahmen getrieben wurde. Etwa 60 Prozent der mit PPI behandelten Patienten in der VHA-Studie erhielten Omeprazol. Andere PPIs wurden wesentlich seltener verordnet: 2,9 Prozent der Patienten erhielten ausschließlich Rabeprazol, 0,4 Prozent Lansoprazol und 0,2 Prozent Pantoprazol. Ein großer Anteil des Kollektivs (36,7 Prozent) wurde mit verschiedenen PPIs während des Beobach-



ungszeitraums behandelt. Neben einer Odds Ratio von 1,24 (95 Prozent CI 1,08 – 1,41) für den primären Endpunkt bei der Behandlung mit Omeprazol, fanden die Autoren auch für Rabeprazol eine Odds Ratio von 2,83 (95 Prozent CI 1,94 – 4,09) für den primären Endpunkt, wobei allerdings nur 151 (= 2,9 Prozent) Patienten mit diesem PPI therapiert wurden. Sowohl bei Omeprazol als auch bei Rabeprazol war damit das Risiko für den kombinierten Endpunkt Tod oder Rehospitalisierung wegen erneutem Koronarsyndrom signifikant erhöht. Eine Analyse von Lansoprazol und Pantoprazol

war aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht möglich. Während keine Abhängigkeit der kardiovaskulären Ereignisse von der PPI-Dosierung zu erkennen war, wurde eine Korrelation mit der Dauer der Anwendung der PPI beobachtet.

Kompliziert wird die Bewertung durch eine retrospektive Auswertung der CREDO-Studie (4) sowie ein Register zu genetischen Determinanten der Wirksamkeit von Clopidogrel (5). Dunn und Mitarbeiter untersuchten retrospektiv den Einfluss von PPIs in beiden Armen der doppelblind durchgeführten CREDO-Studie (4). In dieser Studie wurden Patienten nach Koronarintervention entweder mit Acetylsalicylsäure (ASS) oder der Kombination von ASS und Clopidogrel bis zu 12 Monate nach der Intervention behandelt. Sowohl in der Patientengruppe mit ASS-Monotherapie als auch in der Kohorte mit dualer Plättcheninhibition mit ASS und Clopidogrel trat der kombinierte Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall bei Patienten mit PPI-Komedikation im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr häufiger auf. Die Autoren schlossen daraus, dass die Behandlung mit einem PPI möglicherweise Patienten mit einem per se höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse charakterisiert.

Die Auswertung des französischen FAST-MI-Registers ergab, dass bei Patienten nach Myokardinfarkt und dualer Plättcheninhibition mit Clopidogrel und ASS kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit bestimmten genetischen Varianten von CYP2C19 häufiger auftraten (5). Die gleichzeitige Behandlung mit Omeprazol oder einem anderen PPI hatte jedoch keinen Effekt auf die Wirksamkeit von Clopidogrel.

### Hintergrund

Das Prodrug Clopidogrel wird über Cytochrom-P450-Enzyme zu seinem wirksamen Metaboliten, einem Thiolderivat, aktiviert, wobei das Isoenzym CYP2C19 neuesten Untersuchungen zufolge eine besondere Rolle spielt (5–8). Als möglicher Mechanismus für die verringerte kardioprotektive Wirkung von Clopidogrel unter Komedikation mit PPI wird eine Arzneimittelinteraktion diskutiert. Durch PPI ist eine Hemmung von CYP2C19 und damit eine Hemmung der metabolischen Aktivierung von Clopidogrel in unterschiedlichem Ausmaß möglich. Die Ergebnisse der nordamerikanischen Register werden durch Ex-vivo-Untersuchungen der Thrombozyteninhibition unter der Behandlung mit Clopidogrel bestätigt (8–12). So konnten verschiedene Arbeitsgruppen zeigen, dass die Thrombozytenreaktivität bei Clopidogrel-

behandelten Patienten erhöht war, wenn diese gleichzeitig Omeprazol erhielten (9–11), wohingegen keine Beeinflussung durch Pantoprazol (9, 10) beziehungsweise Esomeprazol (9, 10) und nur ein geringfügiger Effekt von Lansoprazol (12) nachgewiesen wurde. Für Rabeprazol fehlen entsprechende Daten. Rabeprazol hemmt wahrscheinlich CYP2C19 nicht in nennenswertem Umfang. Es wird in erster Linie nicht enzymatisch metabolisiert. Für den Haupt-

metaboliten Rabeprazolthioether ist jedoch eine Hemmung von CYP2C19 beschrieben (13).

Wichtig ist auch, dass CYP2C19 polymorph exprimiert wird. Das Enzym ist genetisch bedingt bei bis zu 30 Prozent der Kaukasier nicht oder nur in verminderter Aktivität (CYP2C19\*2) vorhanden (sogenannte defiziente beziehungsweise «Poor»-Metabolizer, PM). Bei diesen Patienten muss mit einer verminderten Wirk-

### Anzeige

→ Mehr Effizienz und Leistungsfähigkeit bei der Arbeit

→ Hohe Dynamik bei sämtlichen Apotheken-Prozessen

→ Optimale Wirkstoffkombination für mehr Beratungsqualität

**Neue Aufbaupräparate zur gezielten Leistungssteigerung**

### Die ideale Power-Kombination:

Warenwirtschaftssysteme der VSA. Innovative Kraftpakete zur Stärkung Ihrer Marktposition und bestens eingestellt auf aktuelle gesetzliche Anforderungen wie WSG und aut idem. Mit intuitiv bedienbarem, multifunktionellem Kassensystem, das Ihre pharmazeutische Kompetenz beim Beratungsgespräch direkt unterstützt. Mit integrierter Zukunftsfähigkeit, dank FIVERX.LINK Schnittstelle und Online-Rezeptvorprüfung. Mit wirksamen Lösungen für Heimbeflieferung, Botendienst, Filialanbindung, Klinikbeflieferung, Versand- und Web-Shop-Anwendungen. Mit allem, was die erfolgreiche Apotheke braucht!

# NACHRICHTEN-DISPENSER



samkeit von Clopidogrel gerechnet werden (6). Träger der Mutation weisen in 3 kürzlich publizierten Arbeiten auch signifikant häufiger klinische Ereignisse im Vergleich zum Wildtyp mit voll funktionsfähigem CYP2C19 auf (5, 7, 8).

Schlussfolgerungen aus der Sicht der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) und der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPHG):

Für eine abschließende Bewertung sind unbedingt prospektive randomisierte klinische Studien erforderlich. Nach derzeitigem Stand sollte die Indikation zur Therapie mit einem PPI bei Patienten mit Clopidogrel-Therapie sorgfältig gestellt werden.

Zur Säuresuppression (zum Beispiel bei GERD, gastroösophageale Refluxkrankheit) ist eventuell die Gabe eines H<sub>2</sub>-Antagonisten wie Ranitidin indiziert und ausreichend (nicht Cimetidin!). Bislang existieren keine Hinweise darauf, dass Ranitidin oder Antazida die Wirkung von Clopidogrel negativ beeinflussen.

Bei Patienten, bei denen eine Gastroprotektion mit einem PPI erforderlich ist, zum Beispiel aufgrund einer entsprechenden Ulkusanamnese, sollte ein PPI angewandt werden, bei dem eine Inhibition von CYP2C19 unwahrscheinlich ist. Von daher ist bei Omeprazol nach gegenwärtiger Datenlage eher Zurückhaltung geboten. Ob die bekannten Unterschiede zwischen den anderen Vertretern der Substanzgruppe klinisch relevant sind, bleibt weiteren Studien vorbehalten. Grundsätzlich sollte die Behandlung mit einem PPI wenn möglich zeitlich eng befristet durchgeführt werden. Ob es mit der zeitversetzten Gabe eines PPI mit Clopidogrel möglich ist, die beobachtete Interaktion zu vermeiden, ist unklar. Es existieren hierfür keinerlei Daten, sodass dies zurzeit nicht empfohlen werden kann.

Grundsätzlich ist die Datenlage zu möglichen Interaktionen mit Clopidogrel auch 10 Jahre nach Markteinführung eher dürftig. Zu erwähnen ist zudem, dass die diskutierte Interaktion aufgrund der Aktualität der vorgestellten Daten bislang weder in den Fachinformationen von Clopidogrel-Präparaten noch in denen der diskutierten PPI aufgeführt ist.

Professor Dr. Susanne Alban,  
Professor Dr. Theo Dingermann,  
Dr. Nina Griese,  
Professor Dr. Wolfgang Kämmerer,  
Professor Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz,  
Professor Dr. Martin Schulz,  
Dr. Dietmar Trenk,  
Dr. Petra Zagermann-Muncke

## Literatur

1. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7):699-700
2. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2009;301:937-944.
3. Klotz U. Das Interaktionspotential der Protonenpumpeninhibitoren. *Verdauungskrankheiten* 2002;20:26-31.
4. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, et al. Baseline Proton Pump Inhibitor (PPI) Use is Associated with Increased Cardiovascular Events with and without the Use of Clopidogrel in the CREDO Trial. *Circulation* 2008;118:815.
5. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. 2009;360:363-375.
6. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925-34.
7. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. 2009;360:354-362.
8. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17.
9. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148 e1-5.
10. Sibbing D, Morath T, Braun S, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thrombosis and Haemostasis* 2009;101: epub.
11. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, 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;51:256-60.
12. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475-84.
13. Li X-Q, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, and rabeprazol on human cytochrome P450 activities. 2004;32:821-827. /

Meldungen des Tages aus Pharmazie,  
Medizin, Politik und Wirtschaft.  
Auch als RSS-Feed verfügbar.

→ [www.pharmazeutische-zeitung.de](http://www.pharmazeutische-zeitung.de)