

## Nuove indicazioni AIFA sull'uso contemporaneo di clopidogrel e PPI

**Alessandro Filippi, Saffi Giustini\***

Area Cardiovascolare, SIMG; \* Medico di Medicina Generale, SIMG Pistoia

Negli ultimi mesi sono comparsi in letteratura dati che suggeriscono che l'associazione tra inibitori di pompa protonica (PPI) e clopidogrel riduca l'efficacia di quest'ultimo farmaco, diminuendo l'effetto protettivo nei confronti degli eventi cardiovascolari (CV). Queste evidenze, sia pur preliminari e meritevoli di ulteriori conferme ed approfondimenti, hanno indotto l'EMA, l'ente regolatorio europeo, ad intervenire, indicando che l'uso contemporaneo di PPI e clopidogrel dovrebbe essere evitato a meno che assolutamente necessario. Questa indicazione è stata recentemente ripresa anche dall'AIFA che, tra l'altro, modificando la nota 1, ha ricordato che chi assume l'associazione ASA-clopidogrel non dovrebbe utilizzare PPI.

Stante queste autorevoli prese di posizione, quali sono le conseguenze per la pratica clinica?

Cercheremo di rispondere rivedendo sinteticamente le modalità d'uso del clopidogrel ed il rischio emorragico che questa terapia comporta.

### Quando è indicato l'uso del clopidogrel

In primo luogo ricordiamo quando è indicato l'uso del clopidogrel in base alla scheda tecnica.

*Il clopidogrel può essere utilizzato da solo, senza ASA, "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".*

Il clopidogrel + ASA è indicato in "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 acido acetilsalicilico (ASA); sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST in associazione con ASA nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica". L'uso dell'associazione è generalmente limitata nel tempo. Le linee guida internazionali e italiane indicano, sebbene con diversi livelli di evidenza e in presenza di basso rischio emorragico, almeno 12 mesi in caso di evento coronarico acuto tanto nelle sindromi coronariche acute senza elevazione dell'ST, tanto in quelle con elevazione dell'ST, indipendentemente dall'indirizzo

terapeutico scelto – rivascolarizzazione con impianto di stent o solo terapia farmacologica – e dal tipo dell'eventuale stent impiantato<sup>1,2</sup> e, in ogni caso, almeno 12 mesi dopo posizionamento di stent medicato<sup>3</sup>.

Le condizioni di rimborsabilità del clopidogrel, definite nel Piano Terapeutico AIFA che può essere iniziato solo da uno specialista "autorizzato" a livello locale e/o regionale, sono riportate nella Tabella I. Può essere utile ricordare che il beneficio dell'associazione ASA-clopidogrel è stato valutato in assenza di "gastroprotezione": il favorevole rapporto rischio/beneficio include e considera anche l'aumento degli episodi emorragici.

**TABELLA I**  
**Condizioni di rimborsabilità**  
**del clopidogrel da parte del SSN**  
**(con piano terapeutico).**

- Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onda Q) in associazione con ASA (trattamento di 6 mesi rinnovabile per 1-2 volte)
- Angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent:
  - non medicato (trattamento di 1 mese in associazione con ASA)
  - medicato (trattamento di 6 mesi in associazione con ASA)
- Terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA
- Terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus, in pazienti per i quali esiste controindicazione a ASA o ticlopidina

### Qual è il rischio di emorragia gastroenterica di chi usa l'associazione clopidogrel-ASA?

Il rischio emorragico con il solo clopidogrel è basso, ma non nullo, tanto è vero che la scheda tecnica indica la necessità di informare il paziente del possibile rischio di sanguinamento e della necessità di avvertire i medici in caso di interventi chirurgici. L'entità del rischio non giustifica però modalità particolari di monitoraggio o la "gastroprotezione" come nel caso di ASA. L'associazione clopidogrel + ASA comporta un rischio maggiore a quello del solo ASA o

del solo clopidogrel, per l'azione sinergica dei due antiaggreganti. Può essere utile ricordare che si può prevenire il solo rischio di emorragia gastroenterica, dato che non vi sono farmaci per ridurre il rischio di sanguinamento in altri distretti. Ma quanto è elevato il rischio di emorragie? Può essere utile uno rapido sguardo alla letteratura più rilevante. Citiamo prima di tutto direttamente dalla scheda tecnica.

"Nello studio CURE, l'incidenza di sanguinamenti maggiori per clopidogrel + ASA è risultata correlata al dosaggio di ASA ( $\leq 100$  mg: 3,0%; 101-199 mg: 3,4%;  $\geq 200$  mg: 4,9%) così come quella per placebo + ASA ( $\leq 100$  mg: 1,9%; 101-199 mg: 2,8%;  $\geq 200$  mg: 3,7%)". Si ricorda che i pazienti di questo studio avevano un'età  $> 60$  anni.

"Nello studio CLARITY ... l'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata simile nei gruppi (1,3 vs. 1,1% per il gruppo clopidogrel + ASA ed il gruppo placebo + ASA, rispettivamente)". L'età media nello studio CLARITY era di 57 anni.

"Nello studio COMMIT, il tasso complessivo di sanguinamenti maggiori non cerebrali e di sanguinamenti cerebrali è risultato basso e simile nei due gruppi (0,6 vs. 0,5% rispettivamente nei gruppi clopidogrel + ASA e placebo + ASA)". Sempre nello studio COMMIT non si sono osservate significative differenze tra pazienti con età maggiore o minore di 70 anni.

Questi studi riportano percentuali di emorragie anche molto diverse tra loro e non consentono quindi di trarre indicazioni operative sull'incidenza di emorragie gastroenteriche "significative" (con ASA a basso dosaggio) e, conseguentemente, non si hanno di per sé indicazioni pratiche su un impiego adeguato e coerente della "gastroprotezione".

Nella scheda tecnica non sono però ancora riportati i risultati di alcuni studi comparsi recentemente. Senza alcuna pretesa di essere esaustivi citiamo i principali.

Il tasso di sanguinamento nei primi sei mesi dopo posizionamento di stent è risultato del 3,1% in uno studio del 2009<sup>4</sup>, ma di questa percentuale più della metà era dovuta ad emorragie periprocedurali, di scarso interesse quindi per il MMG. L'età media dei pazienti era di 63 anni e si evidenziava un aumento del rischio emorragico con l'incremento delle decadi d'età (odds ratio 1,4 per ogni decade).

Sempre nel 2009<sup>5</sup>, nei pazienti (età media 61 anni, range 53-71) con stent l'incidenza di emorragie gastroenteriche è risultata dell'1,1%; anche in questo caso si evidenziava un aumento per ogni decade d'età (odds ratio 1,26)

Ancora nel 2009 sono state valutate le differenze tra soggetti di età  $< 70$  anni (media 57 anni) e  $> 70$  anni (media 75 anni) nel mese successivo al posizionamento di uno stent<sup>6</sup>: mentre non vi erano differenze significative per la totalità delle emorragie, si raggiungeva invece la significatività per quelle gastrointestinali (maggiori nei soggetti anziani).

Uno studio pubblicato l'anno precedente<sup>7</sup> aveva mostrato come la funzionalità renale non è correlata con l'incidenza di sanguinamento gastroenterico; sempre in questo studio si registrava una percentuale di sanguinamento maggiore (totale, non solo gastroenterico) dell'1,4% nell'anno successivo alla procedura coronarica (escluso il sanguinamento periprocedurale).

Uno studio osservazionale caso-controllo nella popolazione generale britannica<sup>8</sup> ha evidenziato un episodio emorragico

maggior ogni 124 pazienti trattati con doppia aggregazione (0,8% anno).

I risultati degli studi sopra citati si riferiscono all'utilizzo dell'associazione nelle indicazioni previste in scheda tecnica. È disponibile anche uno studio recente<sup>9</sup> che ha esaminato l'efficacia di clopidogrel + ASA nella fibrillazione atriale. Di questo lavoro ci interessano, in questo contesto, solo i dati sulle emorragie gastroenteriche nel gruppo dei 3772 soggetti (età media 71 anni), in terapia con associazione. In questi pazienti, il 23,5% dei quali aveva ulteriori fattori di rischio per emorragia oltre all'età, l'incidenza di emorragie gastroenteriche maggiori era dell'1,1% (0,9% con necessità di trasfusione)

Pur con tutti i limiti di una disamina incompleta e metodologicamente approssimativa, si può stimare che il rischio annuale (escluso quello periprocedurale) di emorragia gastroenterica con doppia anti-aggregazione sia intorno all'1,5% e che l'età sia un elemento di rischio (lo moltiplica per circa 1,3 per ogni decade).

### Quando il rischio emorragico giustifica la "gastroprotezione"?

Per quanto riguarda la profilassi delle emorragie gastroenteriche in corso di antiaggregazione piastrinica, la nota AIFA 1 si riferisce esclusivamente all'uso di ASA a basse dosi e indica che la "gastroprotezione" è indicata nei soggetti ad elevato rischio emorragico:

1. storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
2. uso concomitante di anticoagulanti orali o cortisonici;
3. età avanzata.

La nota precisa anche che, nella popolazione "non ad alto rischio emorragico" l'incidenza di emorragie in corso di terapia con ASA a basso dosaggio è dello 0,4-0,5% circa, valore che non giustifica la gastroprotezione, che può invece essere indicata per un rischio 4-5 volte maggiore (1,6-2,5%).

Mentre i punti 1 e 2 della nota sono immediatamente chiari ed applicabili, diverso è il concetto di età avanzata. Sfortunatamente la nota non fornisce ulteriori informazioni su cosa considerare "età avanzata" e sul peso da dare a questo fattore di rischio. Qualche ulteriore informazione in merito ci è fornita dalle linee guida USA<sup>10</sup> che riguardano l'uso della (sola) aspirina per la prevenzione CV primaria: con ASA a basso dosaggio l'incidenza attesa di emorragia gastroenterica (in assenza di concomitante uso di corticosteroidi o di storia di ulcera duodenale) aumenta con l'età: nel range 60-69 anni 0,24 e 0,12% rispettivamente per uomini e donne, salendo a 0,32 e 0,18% nel range 70-79 anni. Si può notare che l'incremento del rischio riferito alla decade è molto simile a quello riportato anche per la doppia aggregazione negli studi sopra citati.

In base ai dati disponibili è evidente che la stima individuale del livello di rischio di emorragia gastroenterica in pazienti con doppia aggregazione è tutt'altro che facile; in modo puramente orientativo si può forse osservare che un'età  $> 70$  può costituire di per sé un motivo valido per utilizzare la "gastroprotezione", mentre per età inferiori la valutazione deve essere fatta su base individuale.

## Quando può essere indicato associare un PPI

Il rischio di emorragia con il solo clopidogrel è basso e non giustifica l'uso di terapia profilattica (anche la nota 1 AIFA non ne prevede neppure la possibilità). In questi casi, quindi, *non* è indicata la "gastroprotezione" per cui l'uso di PPI è ipotizzabile solo per la presenza di altre problematiche: patologie acido-correlate o uso cronico di FANS nell'ambito della nota 1. In entrambi i casi il problema è superabile: si dispone di farmaci alternativi a PPI per le patologie acido-correlate ed è (molto spesso) possibile sostituire i FANS con analgesici puri.

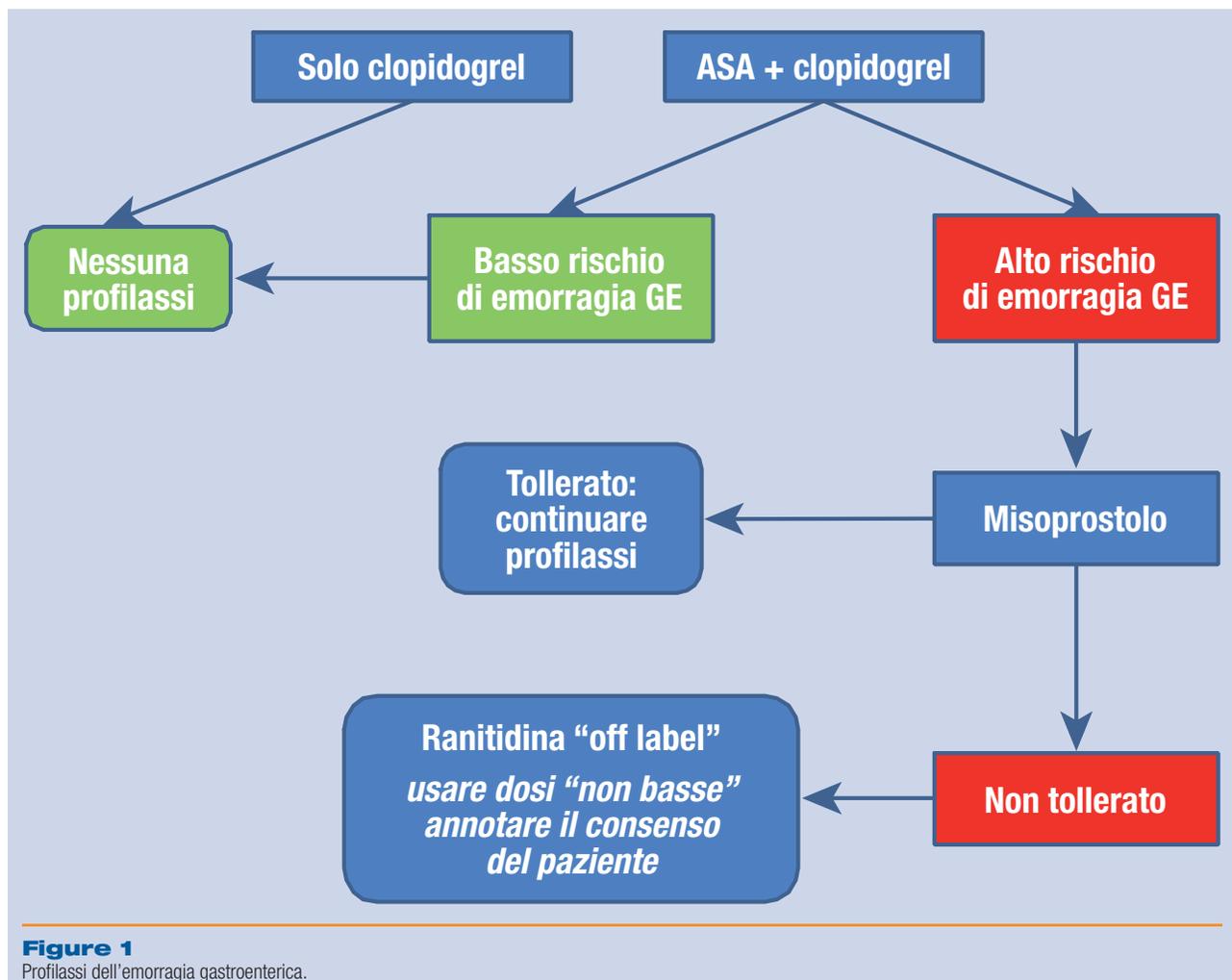
In caso di terapia contemporanea con ASA e clopidogrel il rischio emorragico è aumentato, come abbiamo visto prima. In questi casi era ipotizzabile, prima della decisione EMEA e dell'aggiornamento da parte di AIFA della nota 1, l'uso di PPI, non in modo generalizzato, ma solo nei pazienti ad alto rischio di emorragia (vedi sopra), nel rispetto della nota 1 (che, ricordiamo, si riferisce alla terapia con ASA). Attualmente la stessa nota 1 indica un'alternativa ai PPI: la prescrizione di misoprostolo anche se questa soluzione non è utilizzabile per tutti i pazienti, dato che la tollerabilità del farmaco è lontana dall'ottimale.

In sintesi, la non prescrivibilità di PPI può risultare problematica quindi solo in un sottogruppo di pazienti che utilizzano clopidogrel, cioè quello di coloro che: a) lo devono associare ad ASA; b) sono ad alto rischio emorragico; c) non tollerano il misoprostolo. In questi casi è possibile utilizzare ranitidina (non a basse dosi) <sup>11</sup>.

Si ricorda che la prescrizione di ranitidina non è contemplata dalla nota 1 non perché priva di efficacia, ma in quanto meno efficace rispetto ai PPI (omeprazolo) <sup>12</sup>. In questo caso la prescrizione è "off label" (fuori dalle indicazioni riportate in scheda tecnica), ma è possibile essendo: a) presente uno stato di necessità clinica; b) mancando farmaci alternativi "approvati" e tollerati dal paziente; c) essendo disponibile la documentazione scientifica che documenta comunque l'efficacia del farmaco <sup>11</sup>. È naturalmente necessario il consenso informato del paziente (da annotare in cartella) e i costi sono a carico del paziente stesso. Uno schema di riferimento riassuntivo è riportato nella Figura. 1.

## Non interrompere la terapia con clopidogrel

L'interruzione precoce dell'uso della doppia antiaggregazione deve essere assolutamente eccezionale nei pazienti con stent. La sospensione del clopidogrel in questi casi è infatti associata ad



**Figure 1**

Profilassi dell'emorragia gastroenterica.

un aumento della mortalità: rischio aumentato di 2,4 volte<sup>13</sup>. È naturalmente possibile che si presenti la necessità di procedure chirurgiche, ma in questi casi è opportuno verificare l'assoluta necessità delle stesse e concordare con il cardiologo la gestione della terapia (si ricorda che, come nel caso dell'aspirina, la funzionalità piastrinica ritorna totalmente normale dopo 7 giorni dall'ultima dose assunta). Le procedure odontoiatriche non richiedono in genere la sospensione della terapia antiaggregante. Lo stesso vale per le procedure endoscopiche a basso rischio emorragico: le endoscopie a scopo diagnostico, con/senza biopsia, così come l'endoscopia diagnostica con ultrasuoni. Poiché il riscontro di polipi si può verificare con una probabilità elevata nelle colonscopie (22-34% dei casi) lo specialista spesso considera comunque ad alto rischio tutte le colonscopie. Nel caso di procedure a maggior rischio emorragico la sospensione del clopidogrel deve essere valutata, di concerto con il cardiologo, in relazione al rischio trombotico. Sono condizioni a basso rischio la cardiopatia ischemica senza stent coronarico, le malattie cerebrovascolari e le arteriopatie periferiche; in questi casi la sospensione per sette giorni è possibile. Sono condizioni ad alto rischio gli stent medicati impiantati da meno di 12 mesi e quelli metallici impiantati da meno di 1 mese. In generale se il paziente ha uno stent metallico impiantato da più di un mese o uno stent medicato da più di 12 mesi il clopidogrel può essere temporaneamente sospeso. In caso di stent medicato impiantato da più di 6 mesi, se l'endoscopia è effettivamente necessaria il clopidogrel può essere sospeso temporaneamente in accordo con il cardiologo. Il clopidogrel deve essere sospeso 7 giorni prima della procedura, mentre l'ASA deve essere continuato. Il giorno dopo la procedura il clopidogrel deve essere ripreso<sup>14</sup>.

## Ulteriori sviluppi

I dati che impongono cautela sull'associazione tra PPI e clopidogrel non sono certamente ancora definitivi e per questo motivo l'EMA ha richiesto ulteriori approfondimenti. In attesa dei risultati degli studi in corso e di quelli che verranno pianificati sembra utile segnalare una recentissima analisi pubblicata su Lancet<sup>15</sup>, le cui conclusioni non supportano la necessità di evitare l'uso concomitante di clopidogrel e PPI, quando clinicamente indicato.

## Conclusioni

In attesa di ulteriori studi è opportuno evitare l'uso contemporaneo di clopidogrel e PPI. Questa precauzione *non* ha ripercussioni pratiche per i pazienti che:

- a.** usano il clopidogrel non associato ad ASA;
- b.** usano l'associazione e sono a basso rischio emorragico;
- c.** usano l'associazione, sono ad alto rischio emorragico e tollerano misoprostolo.

Nella minoranza di pazienti che usano l'associazione, sono ad alto rischio emorragico e non tollerano il misoprostolo, *NON* è indicato sospendere il clopidogrel prima di quanto raccomandato dalle linee guida, ma è possibile utilizzare ranitidina "off label", a dosaggio non basso, ovviamente dopo aver ottenuto il consenso del paziente (da annotarsi nella scheda clinica) e con prescrizione a carico del paziente stesso.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes*. Eur Heart J 2007;28:1598-660.
- <sup>2</sup> Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of European Society of Cardiology. *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation*. Eur Heart J 2008;29:2909-45.
- <sup>3</sup> Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. *Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians*. Circulation 2007;115:813-8.
- <sup>4</sup> Hälg C, Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Jeger R, Osswald S, Pfisterer M, et al. *Early and late increased bleeding rates after angioplasty and stenting due to combined antiplatelet and anticoagulant therapy*. EuroIntervention 2009;5:425-31.
- <sup>5</sup> Aronow HD, Steinhilb SR, Brennan DM, Berger PB, Topol EJ; CREDO Investigators. *Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial*. Am Heart J. 2009 Feb;157(2):369-74.
- <sup>6</sup> Bagur R, Bertrand OF, Rodés-Cabau J, Rinfret S, Larose É, Tizón-Marcos H, et al. *Comparison of outcomes in patients ≥ 70 years versus < 70 years after transradial coronary stenting with maximal antiplatelet therapy for acute coronary syndrome*. Am J Cardiology 2009;104:624-9.
- <sup>7</sup> Best PJM, MD, Steinhilb SR, Berger PB, Dasgupta A, Brennan DM, Szczech LA, et al.; for the CREDO Investigators Rochester. *The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO)*. Trial Am Heart J 2008;155:687-93.
- <sup>8</sup> Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. *Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study*. BMJ doi:10.1136/bmj.38947.697558.
- <sup>9</sup> Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. *Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med 2009;360:2066-78.
- <sup>10</sup> U.S. Preventive Services Task Force. *Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease*. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstf.htm>.
- <sup>11</sup> ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. Circulation 2008;118:1894-909.
- <sup>12</sup> Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al.; for The Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs*. N Engl J Med 1998;338:719-26.
- <sup>13</sup> Ho PM, Fihn SD, Wang L, Bryson CL, Lowy E, Maynard C, et al. *Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome*. Am Heart J 2007;154:846-51.
- <sup>14</sup> Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Hamden SM, Tighe R, Cairns S. *Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures*. Gut 2008;57:1322-9.
- <sup>15</sup> O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, 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;374:952-4.