



## Inibitori di pompa protonica e rischio cardiovascolare

**Data** 16 ottobre 2010  
**Categoria** cardiovascolare

Resta ancora controverso se l'uso associato di clopidogrel e PPI influenzi l'efficacia clinica del clopidogrel, nonostante la FDA e l'EMA ne abbiano sconsigliato l'uso (in particolare di omeprazolo ed esomeprazolo), in attesa di nuove evidenze.

L'obiettivo di questo studio osservazionale (basato su dati registrati in tutti gli ospedali della Danimarca) era quello di esaminare il rischio di esiti avversi cardiovascolari correlati all'uso concomitante di clopidogrel e PPI rispetto all'uso di PPI da soli in adulti ospedalizzati per infarto miocardico. La coorte era composta da tutti i pazienti dimessi dopo un primo infarto miocardico dal 2000 al 2006. L'outcome primario era di tipo composito: reospedalizzazione per infarto miocardico o stroke o morte cardiovascolare. I pazienti sono stati esaminati a 7, 14, 21, e 30 giorni dopo l'infarto miocardico. Il follow-up era ad 1 anno dalla dimissione.

Risultati: Un totale di 71.987 pazienti è stato ricoverato per infarto miocardico dal 2000 al 2006. Di questi sono stati esclusi 1889 pazienti con pregresso infarto miocardico, 13.324 pazienti che erano morti durante l'ospedalizzazione o nei 30 giorni successivi alla dimissione, e 368 pazienti con dati parzialmente mancanti. Dei 56.406 pazienti inclusi nello studio, 24.702 (43,8%) avevano avuto una prescrizione di clopidogrel nei 30 giorni successivi alla dimissione. Di questi, 6753 pazienti (27,3%) aveva avuto almeno una prescrizione di un PPI entro un anno dalla dimissione. L'uso dei PPI era uguale nelle 2 coorti e indipendente dall'uso del clopidogrel. I pazienti che avevano ricevuto clopidogrel erano più giovani, più spesso maschi, avevano meno comorbilità, e più spesso erano stati sottoposti a PCI rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto clopidogrel. I pazienti che avevano ricevuto PPI erano più anziani, più spesso di sesso femminile, e con un maggior numero di comorbilità e di farmaci rispetto a quelli che non ricevevano PPI.

Del totale dei pazienti, 9137 (16.2%) sono stati reospedalizzati per infarto miocardico o stroke o sono morti per cause cardiovascolari. La hazard ratio per morte cardiovascolare o reospedalizzazione per infarto miocardico o stroke per uso concomitante di PPI e clopidogrel nella coorte unita a 30 giorni dalla dimissione era 1.29 (95% IC, da 1.17 a 1.42). La corrispondente hazard ratio per l'uso di un PPI in pazienti che non avevano assunto clopidogrel era 1.29 (IC, da 1.21 a 1.37). Non vi sono state interazioni statisticamente significative tra PPI e clopidogrel ( $P= 0.72$ ).

Gli autori concludono che gli inibitori di pompa protonica sembrano essere associati ad un aumentato rischio di esiti avversi cardiovascolari dopo la dimissione, indipendentemente dall'uso del clopidogrel per l'infarto miocardico. L'uso associato di PPI e clopidogrel non era associato a nessun rischio aggiuntivo di eventi avversi cardiovascolari rispetto a quanto osservato in pazienti cui era stato prescritto solo un PPI.

Gli autori ammettono che il rischio aumentato con i soli PPI sia legato a possibili confondenti residuali e non misurati, a errori di misurazioni di esposizione nel tempo, e a bias derivanti da effetti di sopravvivenza. In ogni caso, essi concludono, i risultati sembrano dissolvere ogni preoccupazione circa l'aumentato rischio di eventi ischemici durante la terapia combinata PPI-clopidogrel.

### Referenze

Proton-Pump Inhibitors Are Associated With Increased Cardiovascular Risk Independent of Clopidogrel Use. A Nationwide Cohort Study. Mette Charlot, MD; Ole Ahlehoff, MD  
Ann Intern Med September 21, 2010 153:378-386;

### Commento di Patrizia Iaccarino

Dal primo lavoro pubblicato sul tema (1) nel 2008, abbiamo seguito le sorti alterne (2, 3, 4, 5) di questo tipo di interazione (PPI/clopidogrel) e dei suoi ipotizzati effetti avversi, consistenti in un aumento degli eventi cardiovascolari. Ultimamente sembrava concludersi per un rischio aumentato esclusivamente per omeprazolo ed esomeprazolo (6). Questo lavoro, pur con i molteplici limiti e bias, vuol essere rassicurante circa gli eventi avversi. Allo stato, si ritiene utile mantenersi alle indicazioni derivate da trials clinici piuttosto che da studi osservazionali e continuare la cauta associazione con PPI diversi da omeprazolo ed esomeprazolo nella terapia associata con clopidogrel.

### Bibliografia

1. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3766>
2. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4457>
3. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4526>
4. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4640>
5. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4810>
6. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>

### Commento di Renato Rossi



Continua la saga circa il possibile rischio di aumento di eventi cardiovascolari con l'associazione tra clopidogrel e PPI. Il New England Journal of Medicine pubblica in anteprima i risultati dello studio COGENT, già riferiti da questa testata, da cui emergerebbe una sostanziale assoluzione degli inibitori di pompa. I critici del COGENT sosterranno che lo studio, a causa della interruzione anticipata, non aveva la potenza statistica per poter evidenziare outcomes cardiovascolari diversi tra i due bracci. Altri diranno, al contrario, che il COGENT è il primo studio randomizzato e controllato e i dati sono, comunque, tranquillizzanti e sicuramente più affidabili di quelli derivanti dagli studi osservazionali. Gli autori dello studio ritengono che i risultati non sarebbero stati diversi se il trial fosse continuato. Inoltre il COGENT ha chiaramente dimostrato che l'omeprazolo riduce le emorragie gastrointestinali nei pazienti in trattamento con ASA + clopidogrel.

Che dire? Come spiegare i dati diversi derivanti dal COGENT e quelli degli studi in vitro che dimostrano una interazione tra clopidogrel e alcuni PPI?. E' possibile ipotizzare che questa interazione in vitro non abbia, in vivo, un impatto clinicamente rilevante.

Comunque ci sia permessa una facile profezia: la "querelle" si trascinerà ancora a lungo.

Nel frattempo, in attesa di ulteriori studi, riteniamo ragionevole sia ricorrere all'uso della ranitidina (a dosi adeguate: 300 mg x 2), sia usare gli inibitori di pompa, dando la preferenza a quelli che hanno, per il momento, le maggiori evidenze di letteratura.