



Nord-Norge Sør-Øst
Tlf. 77 64 58 90 Tlf. 23 01 64 00

Midt-Norge Vest
Tlf. 72 82 91 00 Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Fast bruk av ibuprofen kan ned

Spørsmål til RELIS

RELIS har fått spørsmål om kombinasjon av ibuprofen og lavdose acetylsalicylsyre (ASA) må unngås helt. Bakgrunnen er informasjon på hjemmesiden til Janusinfo om at det svenske *Expert-rådet för analgetika och antireumatologiska läkemedel* fraråder kombinasjonen.

Bakgrunn

Acetylsalicylsyre (ASA) og uselektive NSAIDs bindes til enzymet syklooksigenase-1 (COX-1) ved å acetylere serin 529 i dette enzymet (2). Derved hemmes syntesen av tromboksan A₂ (TXA₂), noe som fører til redusert plateaggregering. Denne hemmingen er irreversibel for ASA, men ikke for ibuprofen og andre NSAIDs. Den hemmende effekten som ASA har på plateaggregasjonen vil vare like lenge som blodplatenes levetid, dvs. ca. sju til ti dager. Det har vært antatt at ibuprofen har sterkere affinitet til bindingsetet på COX-1 enn ASA, eller at ibuprofen ved gjentatt dosering (eller administrering før inntaket av ASA) bindes først og har en romlig struktur som hindrer ASA tilgang til det aktive setet (3). Resultatet kan da bli redusert platehemmende effekt fordi man får en reversibel hemming av COX-1 istedenfor den permanente inaktivering som ASA gir.

Myndigheter og medisinske databaser

I 2008 gikk Statens legemiddelverk ut med krav om oppdatering av preparatomtaler for ibuprofen og lavdoserte ASA-preparater (4). Da hadde europeiske legemiddelmyndigheters arbeidsgruppe for legemiddelovervåking, Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), vurdert tilgjengelige data vedrørende risikoen for interaksjon mellom ibuprofen og ASA. Blant annet skulle følgende tekst inkluderes i aktuelle preparatomtaler:

«Forsøksdata tyder på at ibuprofen kan hemme effekten av lavdose acetylsalicylsyre på plateaggregering når disse legemidlene benyttes samtidig. Dataenes begrensning, samt usikkerheten rundt ekstrapolering av ex vivo data til klinisk bruk, gjør at det likevel ikke kan trekkes en sikker konklusjon vedrørende jevnlig ibuprofenbehandling. Ingen klinisk relevans er regnet som sannsynlig i tilfeller med sporadisk bruk av ibuprofen.»

Også ifølge hjemmesiden til den amerikanske legemiddelmyndigheten FDA, angis det at den kliniske betydningen av interaksjonen mellom ibuprofen og ASA er usikker (5). Det angis at ved sporadisk bruk av ibuprofen er det sannsynligvis liten risiko for svekket platehemmende effekt av ASA på grunn av den langtidsvirkende effekten av ASA på blodplatene.

Lexicomp vurderer at en fullstendig kartlegging av den påståtte interaksjonen mellom ibuprofen og ASA mangler, og det anbefales å utvise forsiktighet (3). Det angis at det synes fornuftig å unngå fast bruk av ibuprofen over tid hos pasienter som bruker ASA som tromboseprofylaktikum.

UpToDate anser at basert på den begrensede dokumentasjonen som er tilgjengelig, er det mulig at ibuprofen, og sannsynligvis også andre ikke-selektive NSAIDs, kan gi en klinisk relevant interaksjon med lavdose-ASA (6).

Studier

Janusinfo (1) fraråder kombinasjon av ibuprofen og lavdose-ASA basert på følgende tre studier (7, 8, 9):

Catella-Lawson og medarbeidere publiserte en todelt *ex vivo* studie i 2001 som var basert på serumkonsentrasjonsmålinger av tromboxan B₂ (TXA₂ omdannes raskt til TXB₂ som lar seg måle i serum) (7). Studien er også angitt som dokumentasjonsgrunnlag for flere av kildene nevnt over (2, 3, 5, 6). Det ble funnet at *enkelt doser* på 400 mg ibuprofen som ble inntatt to timer før inntaket av 81 mg ASA i seks dager, reduserte trombocytthetningen den sjette dagen til ca. 30 prosent etter seks timer, til ca. 20% etter 12 timer, og den var nesten borte etter 24 timer. Det ble også undersøkt *fast dosering* av 400 mg ibuprofen tre ganger daglig sammen med 81 mg ASA. Den første daglige dosen av ibuprofen ble da gitt to timer etter ASA. Etter seks da-

sette effekten av lavdose ASA

ger ble det funnet at trombocytthemmingen var redusert til ca. 60 prosent etter 12 timer og til ca. 10 prosent etter 24 timer. Tilsvarende reduksjon av platehemming ble ikke funnet ved kombinasjon av ASA med henholdsvis paracetamol, diklofenak eller rofekoksib.

Farkouh og medarbeidere publiserte i 2007 en post hoc-analyse av TARGET-studien på pasienter med artrose og høy risiko for hjerteinfarkt som ble behandlet med lavdose-ASA (8). Det angis at resultatene peker i retning av en økt risiko for kardiovaskulære hendelsen etter ett års behandling med ibuprofen i kombinasjon med lavdose-ASA. Tilsvarende risikøkøknning ble ikke funnet for kombinasjonsbehandling med naproksen og lavdose-ASA. Forfatterne angir imidlertid at studien har mangler og bør ses på som hypotesegenerende.

Oldenhof og medarbeidere publiserte en studie i 2010 med lavdose-ASA i kombinasjon med enten naproksen (220 mg x 3) eller paracetamol (1 g x 4) (9). Det ble funnet at den platehemmende effekten av daglig inntak av 81 mg ASA ikke ble redusert ved kombinasjon med disse legemidlene. Kombinasjon av lavdose-ASA og ibuprofen ble ikke undersøkt.

Ved søk i litteraturen har vi ikke funnet nyere studier som tilfører ny informasjon.

Doseringstidspunkt

Det er i liten grad kartlagt hvordan forskjellig tidspunkt for inntak av ibuprofen og ASA i forhold til hverandre påvirker effekten av ASA på plateaggregering.

FDA anbefaler at ved bruk av enkeltdoser med 400 mg ibuprofen sammen med ASA-tabletter med umiddelbar frisetting (ikke enterodrasjerte), bør ibuprofen inntas minst 30 minutter **etter** eller mer enn åtte timer **før** ASA (5). Det henvises til data fra upubliserte studier. For enteroformuleringer av ASA angis det at dokumentasjonsgrunnlaget ikke er

tilstrekkelig til å gi råd om tidspunkt for inntak av legemidlene i forhold til hverandre.

Lexicomp anbefaler at ibuprofen gis 30-120 minutter **etter** eller minst åtte timer **før** ASA (3). Det angis ingen forskjell mellom ulike tablettformuleringer av ASA.

Awa og medarbeidere har nylig publisert en studie hvor de har brukt en teoretisk modell for å beregne tidsforløpet for plateaggregering etter samtidig bruk av ibuprofen (enkeltdoser og gjentatte doser) og lavdose-ASA (10). Det angis at resultatene kan tyde på at effekten av ASA kan bli kraftig redusert ved samtidig bruk av ibuprofen, og at graden av reduksjon kan avhenge av når legemidlene inntas i forhold til hverandre.

Konklusjon

Basert på tilgjengelig dokumentasjon vurderer vi det som lite sannsynlig at **sporadisk bruk** av enkeltdoser med ibuprofen har klinisk betydning for den platehemmende effekten til lavdose-ASA.

Fast administrering av ibuprofen flere ganger daglig kan nedsette den platehemmende effekten av lavdose ASA, og det kan derfor være fornuftig å unngå samtidig bruk over tid.

REFERANSER

1. Janusinfo. Expertrådet för analgetika och antireumatologiska läkemedel. Avråder från kombination låg-dos ASA och ibuprofen. <http://www.janusinfo.se/v/Behandlingsriktlinjer/Expertradsutlatanden/Analgetika-och-reumatologiska-sjukdomar/> (Oppdatert 14. mars 2012)
2. RELIS database 2004; spm.nr. 2996, RELIS Vest. (www.relis.no/database)
3. Lexi-Interact in Lexicomp. NSAIDs (Nonselective)/Salicylates. <http://www.helsebiblioteket.no/> (25. april 2012).

4. Statens legemiddelverk. Oppdatering av preparatomtaler - ibuprofen og lavdoserte acetylsalisylsyrepreparater. http://legemiddelverket.no/templates/InterPage_80128.aspx (Sist gjennomgått 2. oktober 2008)
5. FDA. Information for healthcare professionals: Concomitant use of ibuprofen and aspirin. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm> (Oppdatert 29. september 2010)
6. Hennekens CH. Benefits and risks of aspirin in secondary and primary prevention of cardiovascular disease. In: UpToDate. <http://www.uptodate.com/> (Sist oppdatert: 22. februar 2012).
7. Catella-Lawson F, Muredach PR et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345(25): 1809-17.
8. Farkouh ME, Greenberg JD et al. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(6): 764-70.
9. Oldenhof J, Hochberg M et al. Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxane B2. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(6): 1497-504.
10. Awa K, Satoh H et al. Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Clin Pharm Ther* 2011. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01313.x.

Randi Myhr

Seniorrådgiver, cand. pharm.

Vigdis Solhaug

Seniorrådgiver, cand. pharm.

RELIS Sør-Øst, Oslo universitetssykehus, Ullevål