



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

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

[www.rellis.no](http://www.rellis.no)

*Regionale legemiddelinformasjonsentre (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.*

# Samtidig bruk av platehemmere

## Spørsmål til RELIS

RELIS får jevnlig ulike varianter av spørsmålet om betydningen av interaksjonen mellom klopidogrel (Plavix) og protonpumpehemmere. Her gjengis en utredning som i hovedsak oppsummerer hva vi tidligere har svart på slike spørsmål. I tillegg berøres interaksjoner med NSAIDs og ASA.

Den aktuelle henvendelsen gjaldt en eldre kvinne med kneleddsartrose som bruker klopidogrel og acetylsalisylsyre mot alvorlig aterosklerose. Kvinnen har mye smerter fra knærne og har god nytte av kombinasjonen naproksen/esomeprazol (Vimovo). Legen er imidlertid usikker på om preparatet svekker effekten av klopidogrel, i hvilken grad dette er klinisk relevant og om det fins alternativer dersom kombinasjonen frarådes.

Vimovo består av et NSAID; naproksen, samt protonpumpehemmeren esomeprazol. Begge bestanddelene kan potensielt interagere med pasientens platehemmere.

### Protonpumpehemmere og klopidogrel

RELIS har tidligere utredet bruk av kombinasjonen protonpumpehemmere (PPI) og klopidogrel (1). En oppsummering gjengis her:

Bakgrunnen for anbefalinger om ikke å bruke PPI i kombinasjon med klopidogrel skyldes i hovedsak teorien om at PPI hemmer omdanning av klopidogrel til aktiv metabolitt. Det skjer ved kompetitiv hemming av CYP<sub>2C19</sub>, noe som medfører redusert klinisk effekt av klopidogrelbehandlingen. Det er per i dag fire PPI på det norske markedet; omeprazol (Losec), lansoprazol (Lanzo), pantoprazol (Somac) og esomeprazol (Nexium). Alle metaboliseres av CYP<sub>2C19</sub> og CYP<sub>3A4</sub> til inaktive metabolitter, men har ulik affinitet for CYP<sub>2C19</sub>. Pantoprazol er ikke vist å påvirke CYP<sub>2C19</sub> og er av den grunn foretrukket i kombinasjon med klopidogrel i tilfeller det er aktuelt. I tillegg er det kjent genetisk polymorfisme for CYP<sub>2C19</sub>, der omtrent to til tre prosent av den kaukasiske befolkningen og 14–20 prosent av den orientalske er langsomme omsettere. 20 prosent av kaukasiene er intermedieære omsettere, noe som er vist å ha følger for behandling med PPI, med påfølgende høyere konsentrasjoner og økt klinisk effekt (1).

In vitro studier har vist at høydose omeprazol reduserer den platehemmende effekten av klopidogrel med 30 prosent, men at lavdose omeprazol har mindre innvirkning på klinisk effekt. Det er ikke funnet at høydose pantoprazol interagerer med klopidogrel. Legemiddelverket anbefalte derfor i 2010 at omeprazol og esomeprazol ikke skulle brukes i kombinasjon med klopidogrel, men fant ikke

grunnlag for å fraråde bruk av andre PPI i kombinasjon med klopidogrel. Per i dag gjelder de samme anbefalingene (1).

I preparatomtalen til klopidogrel gjelder forsiktighetsregelen om å unngå samtidig bruk av sterke eller moderate CYP<sub>2C19</sub>-hemmere. Den norske interaksjonsdatabasen tilrår at kombinasjonen klopidogrel og omeprazol, esomeprazol samt lansoprazol bør unngås (2).

To metaanalyser ble publisert i 2010 og 2011, hvorav den ene viste assosiasjon mellom samtidig bruk av PPI og klopidogrel og alvorlige koronare hendelser og død. Den andre viste imidlertid ingen økt risiko. De fleste studier publisert etter 2011 og frem til i dag har ikke vist økt risiko for alvorlige koronare hendelser og død ved bruk av kombinasjonen klopidogrel og PPI. Interessant nok har bruk av PPI alene vist økt risiko for kardiovaskulære hendelser. Det påpekes imidlertid at de fleste brukere av PPI er eldre pasienter som i utgangspunktet har økt risiko for kardiovaskulære hendelser. Det råder derfor usikkerhet om den økte risikoen kan tilskrives bruk av PPI alene eller om det er et mål på økt komorbiditet hos denne pasientgruppen. I tillegg konkluderer to oppdaterte reviewartikler med at det ikke er forskjell i innvirkning på klopidogrelaktivitet mellom de ulike PPIene, og at konfundrende faktorer kan være årsak til at forskjeller er vist i tidligere studier. Fordelen av å behandle pasienter med høy risiko for GI-blødninger synes imidlertid å overveie risikoen for kardiovaskulære hendelser hos pasienter som bruker klopidogrel (1).

### Klopidogrel og naproksen

Bruk av klopidogrel sammen med naproksen er sett å kunne føre til økt risiko for gastrointestinal blødning, men kombinasjonen regnes ikke for absolutt kontraindisert (3).

# og protonpumpehemmere – går det an?

## ASA og esomeprazol

Enkelte studier har vist at den blodplatehemmende effekten av acetylsalisylsyre (ASA) kan svekkes ved samtidig bruk av PPI. Dette skyldes trolig at PPI endrer pH, og dermed biotilgjengeligheten til ASA. Den kliniske betydningen er derimot usikker (3).

## ASA og naproksen

RELIS har nylig utredet bruk av naproksen i kombinasjon med ASA (4). Under følger et utdrag av denne utredningen.

Flere farmakodynamiske studier har undersøkt om NSAIDs kan påvirke effekten av lavdose ASA på blodplatene. RELIS har tidligere vurdert at fast administrering av ibuprofen flere ganger daglig kan nedsette den platehemmende effekten av lavdose ASA. Dette kan skyldes blokkering av bindingsstet på COX-1 slik at man får en reversibel hemming av enzymet istedenfor den permanente inaktivering som ASA gir. For naproksen er det også noen data som tyder på at legemidlet hemmer den antitrombotiske effekten av ASA ved samtidig behandling, men resultatene varierer (4).

Andre forhold det kan være aktuelt å vurdere ved kombinasjon av NSAIDs og ASA, er kardiovaskulær risiko og risiko for gastrointestinal blødning. Naproksen anses å være det NSAIDs som har lavest kardiovaskulær risiko. Samtidig behandling med naproksen og lavdose ASA gir økt risiko for blødning pga. COX-1-hemming (4).

## Konklusjon

Ettersom pasienten har behov for samtidig behandling med NSAIDs og platehemmere, bør hun for å redusere den økte risikoen for gastrointestinale blødninger også behandles

med en PPI. Esomeprazol reduserer den platehemmende effekten av klopidogrel, men det råder fremdeles usikkerhet om hvorvidt denne effekten har klinisk betydning. Pantoprazol er ikke funnet å redusere den platehemmende effekten. Nyere studier indikerer at det ikke er økt risiko for kardiovaskulære hendelser og død ved bruk av kombinasjonen klopidogrel og PPI.

Med bakgrunn i inkonsekvente data vedrørende den kliniske betydningen av interaksjonen rådes det fremdeles til forsiktighet ved bruk av klopidogrel og esomeprazol. Ved behov for samtidig behandling med PPI hos pasienter som bruker klopidogrel anbefales fremdeles pantoprazol fremfor andre PPI. Et alternativ for den aktuelle pasienten vil dermed kunne være behandling med naproksen og pantoprazol i to separate preparater i stedet for kombinasjonspreparatet Vimovo. Fordelene ved dette må imidlertid veies mot ulempen ved at pasienten må ta to preparater i stedet for ett, med den fare for svekket compliance dette innebærer.

## REFERANSER

1. RELIS database 2013; spm.nr. 8059, RELIS Vest. ([www.relis.no/database](http://www.relis.no/database))
2. Statens legemiddelverk. Interaksjonssøk. <http://www.legemiddelverket.no/interaksjonssok> (Søk: 20. september 2013).
3. Lægemiddelstyrelsen. Den nationale Interaksjonsdatabase. <http://www.interaksjonsdatabasen.dk> (20. september 2013).
4. RELIS database 2013; spm.nr. 2842, RELIS Sør-Øst. ([www.relis.no/database](http://www.relis.no/database))

*Camilla Borthen Methlie*  
overlege, spesialist i klinisk farmakologi  
RELIS Vest, Haukeland universitetssykehus



ILLUSTRASJONSFOTO: COLOURBOX