

Omeprazol ökar risken för hjärtinfarkt vid klopidogrelbehandling



Finns det någon kliniskt betydelsefull interaktion mellan klopidogrel (Plavix) och omeprazol?

SVAR: STAFFAN ROSENBORG, specialistläkare, Karolic (Stockholm), maj 2009
Drugline nr: 23828

Klopidogrel (Plavix) är ett antitrombotiskt läkemedel som används dels vid sekundärprevention av hjärt-kärlsjukdom, dels i kombination med acetylsalicylsyra under en begränsad period för att förebygga trombotisering och restenosering efter stentning. Eftersom denna patientgrupp inte sällan besväras av gastrointestinala besvär och/eller har ökad risk för gastrointestinal blödning kan frågan om kombination med en protonpumpshämmare (PPI) bli aktuell.

Klopidogrel, som är en inaktiv prekursor (prodrug), metaboliseras huvudsakligen till inaktiva metaboliter via olika esteraser, och till en mindre del via cytochrom P450 (CYP)-enzymer till 2-oxo-klopidogrel (en tiolakton), vilken sedan hydrolyseras till en aktiv tiolsyra. Tiolsyran binder kovalent till och inaktiverar irreversibelt den trombocytära ADP-receptorn P2Y12. Därigenom hämmas trombocyttaggregationen.

Det har diskuterats vilket CYP-enzym som har störst betydelse för bioaktiveringen av klopidogrel. In vitro-studier har visat att ett flertal enzymer (CYP1A2, 2B6, 2C19, 3A4 och 3A5) kan bioaktivera klopidogrel, medan

CYP3A4 tidigare har ansetts vara mest betydelsefullt in vivo [1, 2].

Detta till trots har minskad trombocyttaggregationshämmning [3-5] och försämrad klinisk effekt [5, 6] av klopidogrel visats hos bärare av genvarianten CYP2C19*2, vilken är förenad med påtagligt nedsatt enzymatisk aktivitet. Detta tolkas i första hand som att CYP2C19 är viktigt för bioaktiveringen av klopidogrel, men det kan inte utelämnas att det finns en hittills okänd, genetisk koppling mellan CYP2C19*2 och någon helt annan gen som påverkar trombocyttaggregationen [1].

Omeprazol är en PPI som används för behandling av syrerelaterade sjukdomar. Den metaboliseras via CYP2C19 till 5-hydroxiomeprazol och via CYP3A4 till omeprazolsulfon. CYP2C19 katalyserar vidare bildningen av hydroxiomeprazolsulfon [7]. Omeprazol hämmar CYP2C19 och därmed sin egen metabolism [8]. Även klopidogrel har visats vara en hämmare av CYP2C19-medierad omeprazolmetabolism [9].

Omeprazol har i en randomiserad, dubbelblindstudie visats minska klopidogrels trombocyttaggregationshämmande effekt, mätt som platelet reactivity index. En grupp om 124 patienter som genomgått stentning och som behandlades med klopidogrel och acetylsalicylsyra fick antingen omeprazol 20 mg dagligen eller placebo i 7 dagar. Klopidogrel effekten hos de 64 patienter som fick omeprazol var signifikant lägre [10]. I en observationell kohortstudie av 1000 stentpatienter (732 utan PPI, 162 med pantoprazol, 64 med omeprazol och 42 med esomeprazol) sågs också en minskad klopidogrel effekt, mätt som hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation, i omeprazolgruppen [11].

Ingen påverkan på klopidogrels effekt kunde visas för vare sig pantoprazol eller esomeprazol i den nyss nämnda studien, inte heller i en annan observationell studie där både ADP-inducerad trombocyttaggregation och platelet reactivity index mättes hos användare av pantoprazol (n = 152) esomeprazol (n = 74) och i en kontrollgrupp utan samtidig PPI-behandling (n = 74) [12].

Vad beträffar esomeprazol kan resul-

taten eventuellt förklaras av att studiematerialet varit för litet för att ge signifikant utslag. Det har föreslagits att en eventuell skillnad mellan racemiskt omeprazol och den rena S-enantiomeren esomeprazol skulle kunna bero på att esomeprazol i mindre utsträckning än racematet metaboliseras av CYP2C19 (70 jämfört med 90 procent för racematet). Escitalopram hämmar dock sin egen metabolism i minst samma utsträckning som racematet in vivo [8]. Pantoprazol är också ett CYP3A4- och CYP2C19-substrat men har lägre affinitet till dessa enzymer än andra PPI. Det metaboliseras även via sulfatkonjugering, vilket skulle kunna förklara dess något mindre benägenhet att förorsaka läkemedelsinteraktioner än de andra protonpumpshämmarna [7].



Kliniskt utfall i relation till PPI-användning har studerats i två observationella studier. Samtidig medicinering med klopidogrel och PPI kunde associeras med en ökad risk för död eller koronar återinsjuknande hos patienter som tidigare vårdats för akut koronart syndrom i en retrospektiv studie av 8 205 patienter inom Veterans Health Administration [13]. Det finns inte beskrivet vilka preparat som användes av de 5 244 PPI-användarna.

I en annan, helt nyligen presenterad studie påvisades en ökad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser hos 6 828 PPI-användare jämfört med 9 862 icke-användare under ett års uppföljning efter perkutan koronar intervention (PCI). Resultaten var signifikanta för esomeprazol, omeprazol, pantoprazol och lansoprazol (riskkvoter 1,39–1,61, P < 0,001). Rabeprazoldata kunde inte utvärderas på grund av att användarna var allt för få [14]. Som alltid i epidemiologiska studier finns en risk för confounding by indication, det vill säga att det är företrädesvis patienter med högre risk som också fått PPI.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA har nyligen i ett uttalande

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producent-obundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu

avrätt från samtidig användning av klopidogrel och protonpumpshämmare [15], medan amerikanska Food and Drug Administration föreslår att samtidig medicinering ska omprövas [16].

Sammanfattat har CYP2C19 en klar betydelse för bioaktiveringen av klopidogrel in vivo. Kliniskt utfall av klopidogrelbehandling påverkas av CYP2C19-genotyp och av samtidig omeprazolmedicinering. Annat än tillfällig samtidig medicinering med dessa preparat bör undvikas.

Bilden är inte helt klar vad gäller andra protonpumpshämmare, men pantoprazol förefaller inte påverka klopidogrels trombocyttagregationshämmande effekt i ex vivo-försök. H₂-blockerare, utom cimetidin (som hämmar ett flertal CYP-enzym och transportproteiner), kan övervägas i stället för protonpumpshämmare.

REFERENSER

1. Ford NF. Clopidogrel resistance: pharmacokinetic or pharmacogenetic? *J Clin Pharmacol*. 2009;49(5):506-12.
2. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel. Relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009;119(19):2553-60.
3. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-62.
4. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009;373(9660):309-17.
5. Chen BL, Chen Y, Tu JH, Li YL, Zhang W, Li Q, et al. Clopidogrel inhibits CYP2C19-dependent hydroxylation of omeprazole related to CYP2C19 genetic polymorphisms. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(5):574-81.
6. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le GG, Lacut K, Le CG, 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(3):256-60.
7. Sibbing D, Morath T, Stegheer J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009;101(4):714-9.
8. 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(1):148.e1-5.
9. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937-44.
10. Stanek EJ. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions 2009 Scientific Sessions; May 6, 2009; Las Vegas, NV. (Congress report available at <http://www.theheart.org/article/967075.do>).

LÄS MER Fullständig referenslista
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>