

# Riskfyllt kombinera klopidogrel med protonpumpshämmare?

Att utan vidare säga att omeprazol ökar risken för hjärtinfarkt kan vara en för kategorisk och snäv tolkning. I avsaknad av kontrollerade prospektiva studier finns motsägande data och ytterligare aspekter värda att beakta och sammanväga.

slutet av augusti uppdaterades produktresumén för klopidogrel (Plavix) med information om möjlig interaktion med protonpumpshämmare (PPI) [1]. Konsekvensen kan bli en minskad effekt av klopidogrel på grund av PPI-medierad hämning av leverenzymet CYP2C19. Bakgrunden presenterades i Läkemedelsfrågan i Läkartidningen 43/2009 (sidorna 2776-7) med slutsatsen att omeprazol ökar risken för hjärtinfarkt [2].

Upprinnelsen, i korthet, var en farmakodynamisk studie på PCI-patienter som visade högre trombocytreaktivitet (mätt med så kallat VASP-test) hos dem som fått omeprazol än hos dem som fått placebo i tillägg till ASA + klopidogrel [3].

Publikationen kom 2008 och efterföljdes av flera retrospektiva observationsstudier som indikerade att samtidig behandling med PPI och klopidogrel gav fler kran-kärlshändelser än klopidogrel ensamt [4-7].

**Nyligen har det** tillkommit en viktig studie av O'Donoghue et al [8]. Det är en efteranalys

**ULRIKA WALL**  
med dr, överläkare  
ulrika.wall@vgregion.se

**LENNART ANDRÉN**  
docent, överläkare; båda  
vid sektionen för klinisk  
farmakologi, Sahlgrenska  
universitetssjukhuset, Göteborg



Illustration: Ailri Iliste

I Läkemedelsfrågan i Läkartidningen 43/2009 drogs slutsatsen att omeprazol ökar risken för hjärtinfarkt, vilket kan vara en för snäv tolkning.

av två studier där prasugrel (se nedan) jämförts med klopidogrel; dels en farmakodynamisk studie av trombocyt-aggregation (n = 201), dels en prospektiv utfallsstudie på 13 608 patienter med akut koronarsyndrom. I båda studierna fick PPI användas fritt efter prövarens bedömning. I aggregationsmätningarna observerades sämre effekt av klopidogrel hos PPI-användare (12 procent medelskillnad) medan skillnaderna var mindre för prasugrel +/- PPI (7 procent skillnad). I utfallsstudien var det emellertid ingen skillnad i risk för patienter med eller utan PPI, varken för klopidogrel eller prasugrel. Risken påverkades vidare inte av H<sub>2</sub>-blockerare eller CYP2C19 metabolism.

En annan farmakodynamisk studie tyder inte på någon interaktion; i en undersökning av 300 PCI-patienter som haft ASA + klopidogrel i minst 5 dagar (medel 3 månader) fann man

samma trombocytreaktivitet (VASP-test) och aggregation hos patienter med och utan PPI [9]. Det förelåg ingen skillnad mellan esomeprazol och pantoprazol, de två PPI som förekom i studien.

**De hittills publicerade** studierna ger inget entydigt svar på frågan om alla PPI beter sig likadant. Omeprazol och esomeprazol är hämmare av CYP2C19, men alla i Sverige tillgängliga PPI metaboliseras via CYP2C19, vilket åtminstone teoretiskt kan ge upphov till interaktioner genom konkurrens mellan substrat. CYP2C19 kan även påverkas av andra läkemedel och genetisk variation. Det är känt att personer med långsam eller intermediär metabolism via CYP2C19 får en sämre trombocythämning av klopidogrel, vilket även kunnat kopplas till sämre utfall vad gäller kardiovaskulära händelser [1].

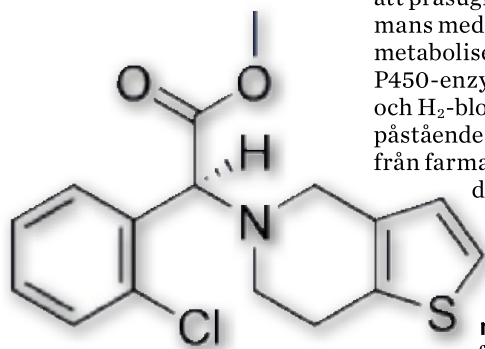
**Vad gäller direkta jämförelser** mellan olika PPI finns en in vitro-studie av omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol som visar att profilen för hämning av CYP2C9, 2C19, 2D6 och 3A4 är likartad för samtliga fem PPI. Lansoprazol befanns dock vara den mest potenta hämmaren av CYP2C19 [10]. I en översiktsartikel är slutsatsen att pantoprazol är den PPI som ger minst risk för interaktion via CYP2C19. Slutsatsen baseras på flera av de nämnda kliniska studierna, men också på in vitro-data [11]. Man måste då samtidigt komma ihåg att pantoprazol gav den högsta risken i en av observationsstudierna [7]. Användarfrekvens och risk redovisas inte separat för varje PPI i alla studier, vilket gör indirekta jämförelser vanskliga.

**I information från** den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA och Läkemedelsverket, liksom i den uppdaterade produktresumén för Plavix, finns inga konkreta råd om hur läkare ska förfara med sina ordinationer, utom att kombinationen av klopidogrel och PPI ska undvikas såvida den inte är absolut nödvändig [1, 12, 13].

Nyligen har texten i den amerikanska produktinformationen för Plavix skärpts, och FDA har skickat ut en varning om att kombination med omeprazol och esomeprazol helt ska undvikas [14]. Man nämner att samma interaktion kan förväntas med flera andra läkemedel, men lämnar inga rekommendationer för övriga PPI, med hänvisning till begränsad kunskap.

**Vilken skyddande effekt** PPI ger mot magblödningar är inte analyserat i de ovan refererade studierna, det vill säga om den eventuella effektminskningen också förbättrar säkerheten. I de publicerade stora klopidogrelstudierna är det svårt att hitta detaljerad information om gastrointestinala (GI) blödningar i relation till PPI-användning och nytta-riskförhållandet behöver belysas ytterligare framöver.

Tidigare i år publicerades dock en blödningsanalys från CREDO-studien (n = 1 816), där frekvensen större GI-blödningar under ett år efter PCI var 1,4 procent för ASA + klopidogrel mot 0,3 procent för ASA ensamt (P = 0,011) [15]. Medicinering med PPI och H<sub>2</sub>-blockerare förekom i samma omfattning i båda grupperna vid studiens start. Det var ingen skillnad i blödningsrisk relaterad till PPI-användning. Däremot hade patienter som behandla-



Den kemiska strukturen för klopidogrel.

des med H<sub>2</sub>-blockerare högre blödningsrisk.

**Sökning** i interaktionsdatabaser ger inga hållpunkter för interaktion mellan klopidogrel och ranitidin eller famotidin [16, 17]. Man måste dock beakta möjligheten att interaktions- och metaboliseringsvägar är ofullständigt studerade för de äldre H<sub>2</sub>-blockerarna. En studie på friska försökspersoner visar att ranitidin kan minska effekten av ASA, möjligen genom minskad absorption [18].

Prasugrel (Efient) är en nyligen godkänd tienopyridin som ännu inte finns tillgänglig i Sverige. Prasugrel är likt som klopidogrel en prekursor (prodrug). Den aktiva metaboliten bildas genom hydrolys följt av ett CYP-beroende steg, främst via CYP3A4 och CYP2B6, och i mindre grad via CYP2C9 och CYP2C19. I produktresumén står angivet

att prasugrel kan ges tillsammans med läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-enzymerna inklusive PPI och H<sub>2</sub>-blockerare [19]. Detta påstående är styrkt med data från farmakokinetiska studier med ranitidin respektive lansoprazol.

**Vid litteratursökning** i PubMed återfinns en studie där

man studerat plasmakoncentrationer och trombocyt-aggregation hos friska patienter som behandlats i en vecka med klopidogrel eller prasugrel i kombination med ranitidin eller placebo. Man fann inga hållpunkter för någon signifikant interaktion med ranitidin för vare sig klopidogrel eller prasugrel [20].

Detta är förmodligen samma data som ingår i produktresumén för Efient, vilka tillika talar emot att interaktionen med PPI skulle vara pH-beroende och orsakas av effekter på absorption.

Inom kort kan man förvänta sig post hoc-analyser avseende PPI-användning från den nyligen publicerade studien med ticagrelor, en ny trombocyt-hämmare utan bioaktiveringssteg, i jämförelse med klopidogrel [21]. Detta kan tillföra ny viktig kunskap.

**Sammanfattningsvis** finns alltså farmakodynamiska data som talar för en interaktion mellan PPI och klopidogrel, men den kliniska betydelsen

kan inte sägas vara säkerställd. Utifrån aktuellt kunskapsläge kan man inte heller säga att någon särskild PPI skulle vara säkrare än omeprazol för att få ett optimalt nytta-riskförhållande. Det är vidare inte klart vilket prediktivt värde ex vivo-analyser har för att förutsäga effekten på sjuklighet och dödlighet i detta sammanhang.

**Vid American Heart Association's** årliga kongress presenterades 15 november 2009 den första prospektiva analysen av trombocytfunktionstest som prediktor för kliniskt utfall hos patienter som genomgått PCI med stent (POPULAR) [22]. Studien visade att det fanns en korrelation mellan aggregationsgrad och utfall vid 1-årsuppföljningen (död, hjärtinfarkt, akut revaskularisering, stroke, stenttrombos) för 3 av 6 aggregationsstest.

**Metodvalet** spelade alltså roll. Ingen metod kunde förutsäga blödningsrisk. För VASP-test finns tidigare visat en bättre klinisk effekt om man styr laddningsdosen av klopidogrel baserat på trombocytreaktivitet enligt testresultatet [23]. Den eventuella betydelsen av PPI för kategorisering av patienter som hög- eller lågreaktiva i dessa studier kan inte bedömas.

**Kanske kan man framöver** skraddarsy behandling med klopidogrel baserat på ett

trombocytfunktionstest, som ger en summation av de faktorer som kan påverka bioaktiveringen (genotyp, PPI, andra läkemedel).

Till dess, eller tills prospektiva randomiserade studier föreligger, bör generell profylax med PPI undvikas till klopidogrelbehandlade patienter. För dem som bedöms ha en ökad risk för allvarliga magblödningar kan man dock inte avråda från behandling.

**Från 1 november 2009** finns ett tillgängligt generikum med klopidogrel i Sverige (Grepid). Grepid innehåller ett annat salt än Plavix, men Läkemedelsverket har bedömt preparaten som utbytbara, och byte sker på apoteken från december 2009. Emellertid innehåller varken produktresumé, Fass-text eller bipacksedel någon interaktionstext kring PPI (kontrollerat 15 december 2009), men samma försiktighet ska tillämpas som för originalprodukten.

Det kan därför vara värt att upplysa klopidogrelpatienter om att de inte heller fortsättningsvis ska köpa receptfria PPI utan att konsultera sin läkare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

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

**REFERENSER**

2. Rosenberg S. Omeprazol ökar risken för hjärtinfarkt vid klopidogrelbehandling. *Läkartidningen*. 2009;106:2776-7.
3. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Licut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60.
4. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1038-9.
5. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmilko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel.

6. 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;301:937-44.
7. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, Kreutz RP, Yao J, Breall JA, et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the clopidogrel medco outcomes study. 32nd annual scientific sessions of the Society of Cardiovascular Angiography and Intervention. May 6-9, 2009, Las Vegas, NV, USA. Abstract. <http://www.scai.org>
8. 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 randomized trials. *Lancet*. 2009;374(9694):989-97.
9. 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;157:148.e1-5.
14. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). FDA Med Watch [hämtat 2009-11-17].

- http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm
22. Breet NJ, Bouman HJ, van Werkum JW, Ruven H, Hackeng CM, ten Berg JM. First prospective comparison between platelet function tests in prediction of clinical outcome in 1100 patients undergoing coronary stent placement (Popular study). Abstract och bildspel. Presenterat vid American Heart Association Scientific Sessions 15, November 2009. <http://www.americanheart.org>