

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Lau WC. Circulation 2003;107:32-7.</p> <p>+ Martin PT. Circulation 2003;107:e223; author reply e223.</p> <p>Serebruany VL. Circulation 2003;107:1568-9. Editorial</p>	<p>clopidogrel + atorvastatine</p> <p>* effect clopi vrijwel teniet gedaan</p>	<p>plaatjesaggregatie vóór vs 24 uur na clopidogrel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alleen clopidogrel 92 vs 34% - clopidogrel + atorva 10-40 mg/dag 93 vs 77% <p>plaatjesaggregatie uitgesplitst naar dosis atorvastatine:</p> <ul style="list-style-type: none"> - clopidogrel + atorvastatine 0 mg/dag 34% - clopidogrel + atorvastatine 10 mg/dag 58% - clopidogrel + atorvastatine 20 mg/dag 74% - clopidogrel + atorvastatine 40 mg/dag 89% * <p>plaatjesaggregatie 6-8 dagen na stentplaatsing:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alleen clopidogrel 41% - clopidogrel + atorvastatine 74% <p>Regime: clopidogrel oplaad 300 mg, gevolgd door 75 mg/dag gedurende 28 dagen; atorvastatine 10 mg/dag (n=7), 20 mg/dag (n=7) of 40 mg/dag (n=5), pravastatine 40 mg/dag (n=9), geen statine (n=16). En eptifibatide.</p> <p>NB: pravastatine beïnvloedde plaatjesaggregatie niet.</p> <p>In reactie (Martin 2003) wordt gevraagd om gegevens mbt gebruik acetylsalicylzuur. Antwoord Lau: in de clopidogrelgroep gebruikte 87% van de patiënten asz 325 mg/dag vóór de ingreep en 100% na de ingreep. In de atorvastatinegroep was dit 95% vóór de ingreep en 100% na de ingreep. In de pravastatinegroep was dit 100% zowel vóór als na de ingreep.</p> <p>Editorial: retrospectief, niet gerandomiseerd, kleine, slecht gedefinieerde onderzoeksgroep, geen controle op andere medicatie waarbij CYP3A4 een rol speelt. Gebruik 'single method' om plaatjesaggregatie te meten is niet gebruikelijk. "At present, therefore, the suggested inhibition of antiplatelets effect of clopidogrel by atorvastatin represents a formulated but untested hypothesis awaiting further data. Thus, the hypothesis should remain a research challenge but not a clinical one."</p> <p>Stockley commentaar op Lau: note that non-randomised comparisons like Lau cannot account for all differences between patients, and the smaller they are, the more likely that differences could bias the result.</p>	<p>3A</p>

Neubauer H. Eur Heart J 2003;24:1744-9.	clopidogrel + atorvastatine, simvastatine	remming plaatjesaggregatie na 5 uur: - alleen clopidogrel 61.2% - clopidogrel + statine 43.3% = afname met 29% remming plaatjesaggregatie na 48 uur: - alleen clopidogrel 70.6% - clopidogrel + statine 58.9% = afname met 16.6% Regime: clopidogrel oplaad 300 mg, gevolgd door 75 mg/dag bij 47 patiënten die PTCA en stentplaatsing ondergingen, al dan niet met een statine. Atorvastatine 20-40 mg/dag (n=17), simvastatine 10-20 mg/dag (n=8), geen statine (n=22). Allen gebruikten acetylsalicylzuur 100 mg/dag en kregen heparine i.v. gedurende de stentplaatsing. Het effect was niet afhankelijk van de dosering atorvastatine (20/40 mg) of simvastatine (10/20 mg). “The relative clopidogrel induced platelet inhibition is diminished – but still there is a relative clopidogrel effect of more than 80% in the maintenance phase.”	3A
--	---	--	----

Overig	Stof	Effect
Müller I. Circulation 2003;108:2195-7.	clopidogrel + atorvastatine, simvastatine	geen verschil remming plaatjesaggregatie tussen clopidogrel alleen (n=12), clopidogrel + atorvastatine (n=7) of clopidogrel + simvastatine (n=6) op 2 en 4 uur na clopidogrel oplaaddosis. Prospectieve studie met 77 patiënten met stabiele angina die coronairstent krijgen. Regime: clopidogrel oplaad 600 mg vóór PCI gevolgd door 75 mg/dag + acetylsalicylzuur 100 mg/dag; statines 20 mg/dag 24 uur vóór clopidogrel.
Mitsios JV. Circulation 2004;109:1335-8.	clopidogrel + atorvastatine	geen verschil remming plaatjesaggregatie tussen clopidogrel alleen (n=8) en clopidogrel + atorvastatine (n=13) Regime: clopidogrel oplaad 375 mg 6-12 uur vóór PCI gevolgd door 75 mg/dag + acetylsalicylzuur 100 mg/dag; atorvastatine 10 mg/dag; prospectieve studie met 45 patiënten met 1e episode acuut coronair syndroom.
Serebruany VL. Arch Intern Med 2004;164:2051-7.	clopidogrel + atorvastatine, simvastatine	geen verschil remming plaatjesaggregatie 4 en 24 uur na clopidogrel oplaaddosis tussen de 3 groepen (alleen clopidogrel, clopidogrel + atorvastatine en clopidogrel + andere statine). Totaal 75 patiënten die coronaire stentplaatsing ondergingen. Regime: clopidogrel oplaad 300 mg vóór interventie en 75 mg de volgende dag voor afname bloedmonster; acetylsalicylzuur 325 mg/dag gedurende ten minste 1 week; geen statine (n=25); atorvastatine 10-80 mg/dag (n=25); andere statine: simvastatine 20-40 mg/dag (n=10), pravastatine (n=8), lovastatine 20 mg/dag (n=2), fluvastatine (n=5).

<p>Saw J. Circulation 2003;108:921-4.</p>	<p>clopidogrel + atorvastatine</p>	<p>Regime: studiegroep (n=1053) clopidogrel oplaad 300 mg gevolgd door clopidogrel 75 mg/dag gedurende 12 maanden. Controlegroep (n= 1063): placebo oplaad gevolgd door clopidogrel 75 mg/dag gedurende 28 dagen, gevolgd door placebo gedurende 11 maanden. CYP3A4-gemetaboliseerde statines (atorvastatine, lovastatine, simvastatine) = CYP3A4-MET niet-CYP3A4-gemetaboliseerde statines (pravastatine, fluvastatine) = niet-CYP3A4-MET • na 28 dagen geen statistisch verschil in klinische uitkomst (myocardinfarct, herseninfarct, overlijden) tussen clopidogrel + CYP3A4-MET (4%) en clopidogrel + niet-CYP3A4-MET (3.9%). • na 28 dagen en 1 jaar geen verschil in klinische uitkomst tussen clopidogrel + atorvastatine (3.4%) en clopidogrel + pravastatine (4.6%). → WFG: niet onderbouwend, want controlegroep kreeg clopidogrel gedurende eerste 28 dagen en daarna placebo. Studie zegt dus niets over alleen clopidogrel vs clopidogrel + CYP3A4-MET.</p>
<p>Trenk D. Thromb Haemost 2008;99:174-81. doi: 10.1160/TH07-08-0503.</p>	<p>clopidogrel + atorvastatine, simvastatine</p>	<p>geen verschil remming plaatjesaggregatie - alleen clopidogrel (n=235) 31.1% - clopidogrel + atorvastatine (n=115) 33.0% - clopidogrel + simvastatine (n=335) 32.7% Geen verschil in incidentie overlijden en myocardinfarct na 12 maanden tussen patiënten die wel dan niet een statine gebruikten Regime: clopidogrel oplaad 600 mg, gevolgd door 75 mg/dag gedurende 4 weken na plaatsing 'bare metal' stent en gedurende 6 maanden na plaatsing 'drug-eluting' stent; acetylsalicylzuur 100 mg/dag; atorvastatine en simvastatine 10-40 mg/dag.</p>
<p>Brophy JM. Am Heart J 2006;152:263-9.</p> <p>Steinhubl SR. Am Heart J 2006;152:200-3. Editorial.</p>	<p>clopidogrel + atorvastatine</p>	<p>Retrospectieve analyse database zorgverzekeraar naar cardiovasculaire gebeurtenis binnen 30 dagen na PCI bij patiënten die clopidogrel kregen, al dan niet met atorvastatine. Cardiovasculaire gebeurtenis binnen 30 dagen: clopidogrel alleen 3.09% (68/2200), clopidogrel + atorvastatine 4.54% (33/727); odds ratio 1.65 (95% CI 1.07-2.54) voor combinatie met atorvastatine tov geen atorvastatine. Gecombineerde cardiovasculaire uitkomst: overlijden, niet fataal MI, hospitalisatie vanwege instabiele angina pectoris, beroerte, TIA, of herhaalde revascularisatie. Acetylsalicylzuurgebruik was 82% in de atorvastatine-groep en 78% in de controlegroep. Uit de data was geen verband tussen dosis atorvastatine (< of > 40 mg) te halen. → WFG: niet onderbouwend.</p> <p>Editorial op de interactie, oa op bovengenoemde studie: 42% van de patiënten in de controlegroep en 25% in de atorvastatinegroep kreeg een andere CYP3A4-remmer. Toch wordt er een verschil gezien in de 30-dagen uitkomst ten gunste van de controlegroep. Hogere atorvastatinedoses werden geassocieerd met een neiging tot betere uitkomst. Als er al sprake is van relatie tussen atorvastatine en uitkomst dan is het onwaarschijnlijk dat CYP3A4-remming hierbij een rol speelt.</p>

Lofti A. Am Heart J 2008;155:954-8.	clopidogrel + atorvastatine	Retrospectieve analyse PROVE IT-TIMI 22 trial: patiënten met acuut coronair syndroom 1:1 gerandomiseerd naar pravastatine 40 mg/dag en atorvastatine 80 mg/dag. Uitkomst op samengesteld primair eindpunt (overlijden, myocard infarct, rehospitalisatie vanwege instabiele angina, revascularisatie, beroerte) na 2 jaar: atorvastatine + clopidogrel (n=1542) 21.66% en pravastatine + clopidogrel (n=1496) 26.18%. → WFG: niet onderbouwend, want niet bekend wat de uitkomst is voor alleen clopidogrel. Zegt dus niets over een mogelijke interactie.
SPC Plavix	clopidogrel	de patiënten die aan klinische studies met clopidogrel deelnamen, kregen een uiteenlopende reeks van toegediende geneesmiddelen met inbegrip van cholesterolverlagende middelen zonder dat er aanwijzingen waren van klinisch significante interacties.
SPC Lipitor, Zocor		niets over clopidogrel.

Opmerkingen

WFG: de studies wijzen niet alle dezelfde richting uit en de biologische verklaring is niet duidelijk.

Stockley: "The possible interaction has been the subject of much study and debate. No interaction would be expected in clinical use."

Hansten: no specific action required.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	12 mei 2009