

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

pligtige præparater, som patienten har købt på apoteket i de seneste to år. Alle apoteker rapporterer disse data til Lægemiddelstyrelsen, som har ansvaret for driften af databasen. Foreløbig har kun primærsektoren (med den enkelte patients accept) fået adgang til oplysningerne i databasen. Det er meningen, at også sekundærsektoren skal have adgang til databasen. Bliver dette en realitet, kan man sikre bedre medicinoplysninger ved indlæggelsen. Det er dog vigtigt at gøre sig klart, at oplysningerne, som findes i databasen, kun kan bruges til at få information om, hvad patienten har indløst recept på. Vi har stadig ingen gode redskaber til at måle, hvilken medicin patienterne egentlig indtager.

Korrespondance: *Rasmus Rabøl*, Christoffers Allé 57, DK-2800 Lyngby.  
E-mail: rraeboel@dadlnet.dk

Antaget: 28. august 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Lau HS, Florax C, Porsius AJ et al. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:597-603.
2. Price D, Cooke J, Singleton S et al. Doctors' unawareness of the drugs their patients are taking: a major cause of overprescribing? *BMJ* 1986;292:99-100.
3. Gonski PN, Stathers GM, Freiman JS et al. A critical review of admission and discharge medications in an elderly Australian population. *Drugs Aging* 1993;3:358-62.
4. Bourke JL, Bjeldbak-Olesen I, Nielsen PM et al. Enstrengt medicin håndtering. *Ugeskr Læger* 2001;163:5356-60.
5. Andersen SE, Pedersen AB, Bach KF. Medication history on internal medicine wards: assessment of extra information collected from second drug interviews and GP lists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:491-8.
6. Foss S, Schmidt JR, Andersen T et al. Congruence on medication between patients and physicians involved in patient course. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:841-7.
7. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med* 2005;165:424-9.
8. Beers MH, Muneakata M, Storrie M. The accuracy of medication histories in the hospital medical records of elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1183-7.
9. Atkin PA, Finnegan TP, Ogle SJ et al. Are medication record cards useful? *Med J Aust* 1995;162:300-1.
10. Grymonpre R, Sabiston C, Johns B. The development of a medication reminder card for elderly persons. *Can J Hosp Pharm* 1991;44:55-62.
11. Claué C, Elkington AR. Informing the hospital of patients' drug regimens. *BMJ* 1986;292:101.
12. Torible SJ, Hogan DB. Medication use and rural seniors - who really knows what they are taking? *Can Fam Physician* 1997;43:893-8.
13. Bikowski RM, Ripsin CM, Lorraine VL. Physician-patient congruence regarding medication regimens. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1353-7.
14. Atkin PA, Stringer RS, Duffy JB et al. The influence of information provided by patients on the accuracy of medication records. *MJA* 1998;169:85-8.
15. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EMS. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:615-22.
16. Rubak SLM, Mainz J. Kommunikation mellem alment praktiserende læger og sygehuse. *Ugeskr Læger* 2000;162:648-53.

## Kombinationsbehandling med acetylsalicylsyre og nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler

Afdelingslæge Lene Ørskov Reuther & overlæge Stig Ejdrup Andersen

H:S Bispebjerg Hospital, Klinisk Farmakologisk Enhed

## Resume

Hos patienter i lavdosis acetylsalicylsyre (ASA)-behandling kan der opstå behov for at kombinere lavdosis ASA med et nonsteroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) eller vice versa. Dermed melder følgende spørgsmål sig: Hæmmer NSAID den kardioprotektive effekt af lavdosis ASA? Kan lavdosis ASA helt erstattes af NSAID? Og medfører kombinationen af lavdosis ASA og NSAID en øget risiko for bivirkninger? I denne oversigtsartikel søges disse spørgsmål besvaret ud fra en gennemgang af litteraturen.

Acetylsalicylsyre (ASA) og nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) minder meget om hinanden i virkningsmekanisme og effekt, men alligevel er der væsentlige forskelle.

Både ASA og de konventionelle NSAID-præparater (f.eks.

ibuprofen, diclofenac og naproxen) hæmmer cyklooxygenase 1 (COX-1)- og cyklooxygenase 2 (COX-2)-isozymene, hvorved bl.a. trombocytternes aggregationsevne hæmmes. Hæmning af COX-1-aktiviteten reducerer omdannelsen af trombocytmembranens arakidonsyre til thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Fordi TXA<sub>2</sub> stimulerer trombocytaktivering, medfører nedsat COX-1-aktivitet og hæmmed TXA<sub>2</sub>-syntese en hæmning af trombocytternes aggregationsevne. Hæmning af COX-1-aktiviteten reducerer også omdannelsen af endotelcellemembranens arakidonsyre til prostacyclin [1]. Mens lave doser af ASA kun hæmmer den overvejende trombocytrelaterede TXA<sub>2</sub>-syntese, så hæmmer større doser ASA (over 300 mg) også den overvejende endotelcellerelaterede prostacyclinsyntese og COX-2-aktiviteten [1]. Hæmning af COX-2-aktiviteten svækker især syntesen af de prostaglandiner (bl.a. PGE<sub>2</sub>), der har betydning for inflammation og smerte [1].

COX-1/COX-2-selektiviteten varierer mellem de forskellige NSAID-præparater. In vitro har meloxicam, nabumeton, og etodolac f.eks. en betydelig COX-2-selektivitet sammenlignet med de øvrige konventionelle NSAID-præparater [2].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

De selektive COX-2-hæmmere, f.eks. rofecoxib og celecoxib har kun ringe effekt på COX-1-enzymet og påvirker derfor trombocyttaggregationen i mindre grad end lavdosis ASA og konventionelle NSAID-præparater [2].

Trombocytens COX-1-aktivitet skal hæmmes med mere end 95%, før TXA<sub>2</sub>-syntesen og dermed trombocyttaggregationen hæmmes in vivo [3]. Her adskiller ASA og NSAID sig fra hinanden. ASA hæmmer COX-1-aktiviteten fuldstændig, mens de konventionelle NSAID kun hæmmer COX-1-aktiviteten med op til 70-85% [3]. Graden af hæmningen er dosis- og præparatafhængig [3]. En anden forskel eksisterer mellem ASA og NSAID. Mens ASA hæmmer COX-1- og COX-2-enzymet irreversibelt, hæmmer konventionelle NSAID-præparater både COX-1- og COX-2-enzymet reversibelt [3]. Lavdosis ASA hæmmer derfor trombocyttaggregationen i hele trombocytens levetid (ca. syv dage), mens et konventionelt NSAID-præparat kun hæmmer trombocyttaggregationen, så længe stoffet er i kroppen, hvilket normalt vil sige ca. fem halveringstider [2]. NSAID-præparater har forskellig halveringstid, kortest for ibuprofen og diclofenac (ca. to timer), længere for naproxen (12-15 timer) og længst for piroxicam og tenoxicam (50-70 timer) [2]. Der går derfor fra ti timer til flere dage, før et givet NSAID-præparat er udskilt af kroppen.

Både lavdosis ASA og NSAID er effektive lægemidler, og mange patienter behandles med enten lavdosis ASA (hjertemagnyl, 75-150 mg daglig) eller NSAID [3]. Hos patienter i lavdosis ASA-behandling kan der opstå behov for at kombinere lavdosis ASA med et NSAID. Dermed melder følgende spørgsmål sig: Hæmmer NSAID den kardioprotektive effekt af lavdosis ASA? Kan lavdosis ASA helt erstattes af NSAID? Og medfører kombinationen af lavdosis ASA og NSAID en øget risiko for bivirkninger? I denne oversigtsartikel søges disse spørgsmål besvaret ud fra en gennemgang af litteraturen

### Metode

Litteraturen blev søgt i PUBMED (1966-2004) og The Cochrane Library ved anvendelse af følgende søgeord: aspirin, anti-inflammatory non-steroidal agents, NSAID, cyclooxygenase inhibitors, drug interactions, platelet aggregation, platelet aggregation inhibitors og *drug safety*. Der er yderligere foretaget håndøgning i litteraturlisten i de fundne artikler.

Metaanalyser, randomiserede kliniske undersøgelser (RCT), non-RCT, kohorte- og case-kontrol-undersøgelser skrevet på engelsk eller nordiske sprog blev inkluderet.

Ved anvendelse af søgeordene i The Cochrane Library fandtes ingen systematiske oversigtsartikler, der omhandlede den aktuelle problemstilling.

### Hæmmer nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler den kardioprotektive effekt af lavdosis acetylsalicylsyre?

Både ASA og NSAID hæmmer COX-1, og ud fra en teoretisk betragtning kan længerevarende behandling med ibuprofen derfor reducere den kardioprotektive effekt af lavdosis ASA

ved kompetitivt at hindre ASA adgang til cyklooxygenaseenzymet. Resultaterne fra et studie med frivillige forsøgspersoner støtter denne hypotese [4]. *Catella Lawson et al* [4] fandt således, at ibuprofen, doseret tre gange daglig reducerede ASA's trombocyttagregationshæmmende effekt, mens dette ikke var tilfældet for rofecoxib, paracetamol eller diclofenac. Den kliniske betydning af dette fund er uafklaret, men rejser spørgsmålet om, hvorvidt patienter, der er i længerevarende ibuprofenbehandling, har mindsket kardioprotektiv effekt af lavdosis ASA, og om denne interaktion kan undgås ved anvendelse af andre NSAID-præparater end ibuprofen.

Der foreligger ingen RCT, der kan belyse spørgsmålet, men i tre store epidemiologiske studier [5-7] har man sammenlignet kombinationsbehandlingen lavdosis ASA og NSAID med lavdosis ASA. Resultater fra disse epidemiologiske studier [5-7] skal tolkes med betydelig forsigtighed, bl.a. på grund af usikkerhed om eksponeringens omfang og varighed. I alle studier var ibuprofen det hyppigst anvendte NSAID-præparat. I et studie var mortaliteten sammenlignelig i de to grupper, odds-ratio (OR): 0,84 (95% konfidensinterval (KI) 0,7-1,01) (sekundær profylakse) [5], mens det i de to øvrige studier blev påvist, at kombinationsbehandling øger både den kardiovaskulær morbiditet, OR: 2,86 (95% KI 1,25-6,56) (primær profylakse) [6], den kardiovaskulær mortalitet, OR: 1,73 (95% KI 1,05-2,84) og den totale mortalitet, OR: 1,93 (95% KI 1,30-2,87) (sekundær profylakse) [7]. Et interessant fund i et af studierne var, at kombinationen af lavdosis ASA og diclofenac ikke var relateret til øget kardiovaskulær eller total mortalitet [7], muligvis fordi diclofenac har en relativt større binding til COX-2 end ibuprofen [8]. Resultaterne fra andre studier undertøtter, at lægemidler med høj COX-2-selektivitet, meloxicam, nabumeton og etodolac, hæmmer trombocyttaggregationen i mindre grad [9-11], men betydningen af dette fund er ikke undersøgt i kliniske studier.

For visse enkeltstoffer (ibuprofen) er der således evidens af lavere styrke for, at NSAID hæmmer den kardioprotektive effekt af lavdosis ASA, ligesom der er evidens af lavere styrke for, at NSAID med høj COX-2-selektivitet hæmmer den kardioprotektive effekt af lavdosis ASA i mindre grad end ibuprofen.

### Kan NSAID anvendes i stedet for lavdosis ASA?

Det er veldokumenteret, at sekundær profylaktisk behandling med lavdosis ASA reducerer risikoen for myokardieinfarkt med 25% [3]. Da både ASA og NSAID hæmmer trombocyttaggregationen, er det nærliggende at overveje, om NSAID kan anvendes som et alternativ til lavdosis ASA hos patienter, som alligevel er eller skal i længerevarende NSAID-behandling.

Selective COX-2-hæmmere og NSAID med lav COX-1-selektivitet vil ikke kunne anvendes som et alternativ til lavdosis ASA, fordi COX-1-aktiviteten kontinuerligt skal reduceres mindst 95%, før trombocyttaggregationen hæmmes sufficient [3]. Mens lavdosis ASA giver en irreversibel og næsten total hæmning af trombocytternes aggregationssevne, hæmmer

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

NSAID COX-1 reversibelt, og ved behandling med NSAID med kort halveringstid (f.eks. tbl. ibuprofen 400 mg  $\times$  3) vil trombocyttagregationshæmningen derfor aftage mellem doserne. Selv ved behandling med NSAID med lang halveringstid vil en sufficient trombocyttagregationshæmning teoretisk set ikke kunne opnås, fordi NSAID kun hæmmer COX-1-aktiviteten med op til 70-85% [3].

Den kliniske betydning af dette er usikker. Den kardioprotektive effekt af NSAID er ikke undersøgt i RCT. I seks epidemiologiske studier [3, 12-16] er spørgsmålet imidlertid blevet belyst. I et stort case-kontrol-studie med ca. 5.000 personer var NSAID-behandling (overvejende ibuprofen) uden samtidig lavdosis ASA-behandling relateret til lavere forekomst af første myokardieinfarkt end ikke-NSAID-behandling, OR: 0,53 (95% KI 0,42-0,67) [12]. En sekundær analyse af data fra DAVIT II-studiet viste, at NSAID-behandling uden samtidig lavdosis ASA til patienter med tidligere myokardieinfarkt ikke reducerede mortaliteten, OR: 0,59 (95% KI 0,28-1,25) eller hyppigheden af reinfarkt, OR: 0,76 (95% KI 0,37-1,55) [15] signifikant, sammenlignet med ikke-NSAID-behandling. Resultatet afspejler den isolerede NSAID-effekt, fordi dataindsamlingen foregik, før lavdosis ASA blev standardbehandling som sekundær profylakse til patienter med myokardieinfarkt. I et retrospektivt, primært præventionsstudie med ca. 170.000 kvinder påvist der en ikkesignifikant større risiko for myokardieinfarkt på 1,32 (95% KI 0,97-1,81) for brugere af NSAID sammenlignet med ikke-NSAID-brugere [3]. I tre epidemiologiske studier [13, 14, 16] har man påvist at primær profylakse med naproxen er relateret til en lavere kardiovaskulær morbiditet end ibuprofen, OR: 0,83 (95% KI 0,69-0,98) [14], OR: 0,79 (95% KI 0,63-0,99) [13] og OR: 0,82 (95% KI 0,67-1,01) [16].

De divergerende resultater i ovenstående studier og det lave evidensniveau for de konventionelle NSAID-præparaters kardioprotektive effekt skal sammenlignes med den høje grad af evidens for lavdosis ASA's kardioprotektive effekt. En generel anbefaling af NSAID som alternativ til sekundær profylakse med lavdosis ASA kan således ikke støttes.

### Øger kombinationen af lavdosis acetylsalicylsyre og nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler bivirkningsrisikoen?

Både lavdosis ASA og NSAID giver en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger. I et epidemiologisk studie vises det, at lavdosis ASA (op til 300 mg daglig) er forbundet med en øget risiko for ukompliceret, symptomatisk ventrikel- eller duodenalulcus, relativ risiko (RR) 2,9 (95% KI 2,3-3,6) [17]. NSAID øger risikoen for både ventrikelulcus, RR 5,6 (95% KI 3,9-8,2) og duodenalulcus, RR 3,1 (95% KI 2,3-4,2) [17]. I en metaanalyse af 32 RCT og 13 kohortestudier blev der påvist en øget risiko for gastrointestinale komplikationer (blødning, perforation eller død) på 1,54 (95% KI 1,4-1,7) hhv. 2,2 (KI 1,7-2,9) hos NSAID-behandlede sammenlignet med ikke-NSAID-behandlede [18]. Risikoen for komplikationer er præparat- og dosisafhængig.

I et epidemiologisk studie fandt man, at typisk anvendte doser af naproxen (500-1.000 mg daglig) og diclofenac (50-150 mg daglig) var korreleret med en større forekomst af gastrointestinale komplikationer end lavdosis ibuprofen (1.200 mg daglig), RR 2,2 (95% KI 1,7-2,9) hhv. RR: 1,8 (95% KI 1,4-2,3), og at risikoen for gastrointestinale komplikationer ved højdosis ibuprofen, 2.400 mg daglig var sammenlignelig med risikoen ved konventionelle doser af andre konventionelle NSAID [19]. COX-2-hæmmerne blev på baggrund af to studier, CLASS-studiet [20], hvor celecoxib blev sammenlignet med diclofenac/ibuprofen, og VIGOR-studiet [21], hvor rofecoxib blev sammenlignet med naproxen, markedsført som havende væsentlige fordele med hensyn til gastrointestinal toksicitet sammenlignet med konventionelle NSAID. VIGOR-studiet viste, at rofecoxib kan medføre en lavere risiko for gastrointestinale komplikationer end naproxen. Ved en nærmere undersøgelse af CLASS-studiet fandt man imidlertid, at celecoxib ikke medførte lavere risiko for gastrointestinale komplikationer end diclofenac/ibuprofen, og Det Fælles Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har derfor indskærpet, at der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for ulcus/øvre gastrointestinal blødning med en COX-2-hæmmer, og i særdeleshed, hvis COX-2-hæmmeren kombineres med ASA (inklusive lavdosis), idet samtidig brug af lavdosis ASA synes at ophæve COX-2-hæmmerens gastroprotektive fordel i forhold til de konventionelle NSAID.

Såvel ASA som de konventionelle NSAID og COX-2-hæmmere kan således øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger. I tre epidemiologiske studier har man fundet, at kombinationen af NSAID og lavdosis ASA øger risikoen for gastrointestinale komplikationer 2-4 gange sammenlignet med præparaterne givet i monoterapi [22-24]. I flere RCT påvises det, at risikoen for gastrointestinale ulcera, gastrointestinale komplikationer og gastrointestinale symptomer ved NSAID og/eller lavdosis ASA-behandling kan nedsættes ved samtidig anvendelse af en syrepumpehæmmer [25-27], og det anbefales, at patienter i kombinationsbehandling med lavdosis ASA og NSAID bør behandles med en syrepumpehæmmer [26].

Ud over risiko for gastrointestinale bivirkninger er der øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved behandling med COX-2-hæmmere sammenlignet med såvel placebo som konventionelle NSAID. COX-2-hæmmeren rofecoxib blev af producenten trukket tilbage fra markedet den 30. september 2004 grundet en uventet høj forekomst af hjerte-kar-bivirkninger i en aktivt behandlet gruppe af patienter med tarmpolypper i forhold til i placebogruppen, ligesom Lægemiddelstyrelsen den 17. december 2004 gjorde opmærksom på, at der også for celecoxib eksisterer en forøget dosisafhængig kardiovaskulær risiko. I såvel CLASS- som VIGOR-studiet blev der fundet større risiko for myokardieinfarkt ved behandling med celecoxib i forhold til diclofenac/ibuprofen [20] og ved behandling med rofecoxib (Vioxx) i forhold til naproxen [21]. Disse

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Forslag til præparatvalg, når lavdosis acetylsalicylsyre (ASA) og nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) skal kombineres. Ved alle kombinationer gives samtidig billigste syrepumpehæmmer.

Præeksisterende eller påkrævet lavdosis ASA-behandling	Patientens gastrointestinale risikoprofil	Præeksisterende eller påkrævet NSAID-dosis (høj- eller lavdosis NSAID)	Rekommanderet NSAID-behandling
Ja	Høj ulcusrisiko <sup>a</sup>	Lavdosis NSAID	Ibuprofen (1.200 mg daglig)
Ja	Høj ulcusrisiko <sup>a</sup>	Højdosis NSAID	Ibuprofen 2.400 mg daglig eller diclofenac (50-150 mg daglig) eller meloxicam (7,5-15 mg daglig)
Ja	Lav ulcusrisiko	Lavdosis NSAID	Ibuprofen 1.200 mg daglig eller diclofenac (50-150 mg daglig) eller meloxicam (7,5-15 mg daglig)
Ja	Lav ulcusrisiko	Højdosis NSAID	Ibuprofen 2.400 mg daglig eller diclofenac (50-150 mg daglig) eller meloxicam (7,5-15 mg daglig)

Hvis det er muligt, bør NSAID-behandling helt undgås til patienter med høj risiko for ulcus/øvre gastro-intestinal blødning, ud over at de er i lavdosis ASA-behandling.

a) Høj alder, tidligere ulcussygdom, samtidig behandling med systemiske glukokortikoider, samtidig anti-koagulationsbehandling eller svær systemsygdom.

fund forklares bl.a. af COX-2-hæmmernes mindre antitrombocytvirkning i forhold til de konventionelle NSAID. EMEA har derfor for alle COX-2-hæmmere krævet tilføjet en advarsel for patienter med tidligere kardiovaskulær sygdom i produktresuméerne. Der findes ingen komparative data til vurdering af risikoen for kardiovaskulær sygdom ved kombinationen af en COX-2-hæmmer og ASA eller kombinationen af de mere COX-2-selektive NSAID (meloxicam, nabumeton eller etodolac) og ASA versus kombinationen af konventionelle NSAID og ASA.

Der findes således studier, hvori der dokumenteres en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger ved kombinationen af et NSAID-præparat og lavdosis ASA. Endvidere findes der studier med evidens af høj styrke, hvori det dokumenteres, at en syrepumpehæmmer kan reducere risikoen for NSAID- og ASA-relaterede gastrointestinale komplikationer. Det vides ikke, om overrisikoen for trombotiske komplikationer ved anvendelse af en COX-2-hæmmer fjernes ved tillæg af lavdosis ASA, ligesom det ikke vides, i hvilken grad risikoen for gastrointestinale komplikationer ved anvendelse af en COX-2-hæmmer øges ved tillæg af lavdosis ASA.

### Forslag til praktisk fremgangsmåde

Kombinationsbehandling med lavdosis ASA og NSAID bør tilrettelægges, så den kardioprotektive effekt af lavdosis ASA bevares, og risikoen for gastrointestinale bivirkninger minimeres på den mest omkostningseffektive måde. I **Tabel 1** gives der forslag til præparatvalg, når lavdosis ASA og NSAID skal kombineres. Som hovedregel bør kombinationsbehandlingen også omfatte billigste protonpumpehæmmer.

### Konklusion

NSAID, specielt ibuprofen, kan potentielt hæmme den kar-

dioprotektive effekt af lavdosis ASA, men den aktuelle evidens er ikke suffcient til at fraråde kombinationen af lavdosis ASA og ibuprofen. Selv om NSAID i nogen grad synes at hæmme trombocyttaggregationen, kan NSAID ikke erstatte lavdosis ASA til sekundær profylakse af myokardieinfarkt.

Samtidig behandling med NSAID og lavdosis ASA øger risikoen for gastrointestinale komplikationer. Ved kombinationen med lavdosis ASA frembyder COX-2-hæmmerne ingen fordele frem for de konventionelle NSAID.

Kombinationen af lavdosis ASA og et NSAID bør suppleres med en syrepumpehæmmer.

Korrespondance: *Lene Ørskov Reuther*, Klinisk Farmakologisk Enhed, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: LR15@bbh.hosp.dk

Antaget: 7. juni 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Nielsen HK. Kan indtag af acetylsalicylsyre, for eksempel 500 mg mod hovedpine, ødelægge den forebyggende effekt af hjertemagnyl? *InfoMed* 2004; 34.
- Pedersen C, Bjerrum L, Friis H et al, eds. Lægemiddelkataloget 2004. København: Dansk Lægemiddelinformation A/S på foranledning af Lægemiddelindustriforeningen, 2004.
- García Rodríguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000;11: 382-7.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
- Curtis JP, Wang Y, Portnay EL et al. Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction: retrospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1322-3.
- Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003;108:1191-5.
- MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573-4.
- FitzGerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet* 2003;361:542-4.
- Rinder HM, Tracey JB, Souhrada M, et al. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2002;42:881-6.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

10. Van Kraaij DJ, Hovestad-Witterland AH, de Metz M et al. A comparison of the effects of nabumetone vs meloxicam on serum thromboxane B2 and platelet function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:644-7.
11. Van RJ, Kink-Eiband M, Kuritsch I et al. Meloxicam does not affect the anti-platelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:777-84.
12. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M et al. The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:985-90.
13. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1111-5.
14. Ray WA, Stein CM, Hall K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-23.
15. Sajadieh A, Wendelboe O, Hansen JF et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. DAVIT Study Group. Danish Verapamil Infarction Trial. *Am J Cardiol* 1999;83:1263-5, A9.
16. Solomon DH, Glynn RJ, Avorn J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:90.
17. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2004;159:23-31.
18. Richy F, Bruyere O, Ethgen O et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004;63:759-66.
19. Garcia Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:30S-4S.
20. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
21. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
22. Lanas A, Bajador E, Serrano P et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
23. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-24.
24. Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-30.
25. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
26. Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4:S33-S41.

# Transportproteiner som drug-targets hos *Plasmodium falciparum*

## Nye perspektiver i behandlingen af malaria

Læge Peter Ellekvist & Lektor Hanne Colding

Københavns Universitet, Medicinsk Fysiologisk Institut og Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi

Malariaparasitten inficerer og formerer sig i erythrocytter. Af de fire humanpatogene arter er *Plasmodium falciparum* langt den farligste, hvilket skyldes en kombination af hurtigt progredierende parasitæmi hos nonimmune individer og de parasitholdige erythrocytters evne til at adhærere til endotelet i blodkarrene i de indre organer. I kombination med en løbende resistensudvikling hos parasitten over for de malarimidler, der anvendes, gør det *P. falciparum* til den altdomierende årsag til malariedadeligheden i udviklingslandene, og WHO anslår i 2005, at mindst en million mennesker, primært børn under fem år i tropisk Afrika, hvert år dør af sygdommen. Der er derfor et stort behov for en løbende udvikling af nye antimalariamidler.

Mulige mål for fremtidig antimalariaterapi skal måske findes i de transportfunktioner, som parasitten anvender [1]. Der gives i nærværende artikel først en kort gennemgang af de

ændringer, som infektionen medfører i erythrocyttens cellemembran, og dernæst beskrives de af malariaparasittens transportproteiner, som kan tænkes at være potentielle *drug targets*.

### Ændringer i erythrocyttemembranens transportkarakteristika

Den mature humane erythrocyt er en relativt simpel og metabolisk set temmelig inaktiv celle. Bortset fra udvekslingen af kuldioxid og oxygen er cellemembranens eneste funktion at opretholde et konstant volumen, hvilket blandt andet afspejles i lave membranpermeabiliteter for  $K^+$  og  $Na^+$ . Erythrocytten optager glukose ved faciliteret diffusion via GLUT1, og selv om der ikke foregår DNA-replikation i den humane erythrocyt, kan den som andre humane celler optage fysiologiske D-nukleosider ved faciliteret diffusion.

Ved infektion med *P. falciparum* inducerer parasitten nye transportveje, de såkaldte *new permeation pathways* (NPP) i erythrocyttens cellemembran [2] (Figur 1). Disse kanaler er permeable for en lang række ioner og kolloider, som ikke passerer den normale erythrocyts cellemembran. Selv om NPP minder om kloridkanaler, tillader de i et vist omfang passage