

# Protonpompremmers bij gebruik van clopidogrel

## Afweging tussen noodzaak en nadelen

Kim van der Elst, Berdien Oortgiesen, Willemien Kruijck-Kollöffel, Mels Hoogendoorn, Sjoerd Hofma en Eric van Roon

### Samenvatting

#### Rationale

Geadviseerd wordt om patiënten die carbasalaatcalcium of acetylsalicylzuur (ASA) gebruiken een protonpompremmer (PPI) voor te schrijven ter voorkoming van gastro-intestinale (GI) bloedingen. Moet dit advies ook gelden voor patiënten die clopidogrel als monotherapie gebruiken, wat in de praktijk steeds vaker gebeurt?

#### Methode

In een systematisch literatuuronderzoek naar het optreden van GI-bloedingen bij clopidogrel versus ASA includeerden wij 9 studies waarin het risico op GI-bloedingen bij ASA werd vergeleken met clopidogrel als monotherapie.

#### Resultaten

Uit deze 9 onderzoeken naar clopidogrel en ASA komt naar voren dat het risico op een GI-bloeding ook bij monotherapie met clopidogrel verhoogd is en dat dit vergelijkbaar is met het risico bij gebruik van ASA.

#### Conclusie

Op basis van de huidige literatuur adviseren wij pantoprazol voor te schrijven aan patiënten die clopidogrel als monotherapie gebruiken en aanvullende risicofactoren voor een GI-bloeding hebben, conform de werkwijze bij laag gedoseerd ASA. Het risico op GI-bloedingen moet worden afgewogen tegen de nadelen van PPI-gebruik.

### Casus

Een 86-jarige man wordt in het ziekenhuis opgenomen met een ischemisch CVA. Conform de NHG-standaard 'Beroerte' begint u met het voorschrijven van clopidogrel als monotherapie. U bent gewend bij het gebruik van acetylsalicylzuur en bijkomende risicofactoren, zoals een leeftijd boven de 80 jaar, een protonpompremmer voor te schrijven. Maar is een protonpompremmer bij clopidogrel als monotherapie wel noodzakelijk?

In dit artikel geven wij een overzicht van de literatuur over het risico op gastro-intestinale (GI) bloedingen bij gebruik van clopidogrel vergeleken met acetylsalicylzuur (ASA). Ook geven wij een antwoord op de vraag of een protonpompremmer (PPI) toegevoegd moet worden bij gebruik van clopidogrel.

### Werkingsmechanisme

Clopidogrel en ASA behoren tot de trombocytenuitstroomremmers en worden toegepast als secundaire preventie van arteriële trombo-embolie (tabel 1).<sup>1</sup> Salicylaten kunnen door een lokaal effect het GI-slijmvlies beschadigen. Daarnaast hebben zij een systemisch effect door remming van slijmvliesbeschermende prostaglandines via de inhibitie van COX-1. Clopidogrel is niet ulcerogeen, maar vertraagt vermoedelijk de genezing van veelvoorkomende, kleine, asymptomatische ulcera, waardoor de kans op symptomatische ulcera toeneemt.<sup>1,2</sup> Bovendien leidt het plaatjesremmende effect van clopidogrel tot verergering van bestaande scheurtjes in het maagslijmvlies, wat het optreden van bloedingen bevordert.<sup>3</sup>

**indicatie**

- bij acuut coronair syndroom (STEMI en non-STEMI), inclusief patiënten die een PCI ondergaan; toepassen in combinatie met acetylsalicylzuur
- na een doorgemaakt myocardinfarct
- na een beroerte (TIA of CVA)
- bij perifere arterieel vaatlijden
- bij atriumfibrilleren, als de patiënt ten minste 1 risicofactor voor vasculaire voorvallen heeft en er een contra-indicatie is voor behandeling met een cumarinderivaat; toepassen in combinatie met acetylsalicylzuur

STEMI = acuut myocardinfarct met ST-elevatie; non-STEMI = acuut myocardinfarct zonder ST-elevatie; PCI = percutane coronaire interventie; TIA = 'transient ischemic attack'; CVA = cerebrovasculair accident.

**Tabel 1**  
Geregistreerde indicaties van clopidogrel als secundaire preventie van arteriële trombo-embolie

**Gastro-intestinale bloedingen**

Bij het gebruik van trombocytenuitremmers is het risico op GI-bloedingen verhoogd.<sup>3-6</sup> Daarom geven de richtlijnen de aanbeveling om maagbescherming toe te voegen wanneer een patiënt die ASA gebruikt ook andere risicofactoren vertoont.<sup>7-9</sup> Voor de overige trombocytenuitremmers ontbreken concrete adviezen.

Studies naar het bloedingsrisico bij gebruik van clopidogrel vergeleken met ASA komen niet tot eenduidige conclusies en voor PPI-gebruik bij clopidogrel gelden mogelijk dezelfde adviezen als voor de toepassing bij ASA.<sup>7</sup> Ook de richtlijn 'Herseninfarct en hersenbloeding' geeft aan dat zolang additionele gegevens ontbreken, het raadzaam lijkt om voor clopidogrel voorzichtigheidshalve dezelfde risicofactoren aan te houden als voor laag gedoseerd ASA (tabel 2).<sup>5,7,10</sup>

**risicofactor**

- gastro-intestinale bloeding in de voorgeschiedenis
- infectie met *Helicobacter pylori*
- leeftijd  $\geq$  80 jaar
- leeftijd > 70 jaar en comedatie die het risico op maagcomplicaties verhoogt:
  - cumarinderivaten
  - DOAC
  - P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor)
  - systemisch werkend glucocorticoïd
  - SSRI
  - venlafaxine
  - duloxetine
  - trazodon
  - spironolacton
- leeftijd > 60 jaar in combinatie met een ulcus of een complicatie daarvan in de voorgeschiedenis

DOAC = direct werkende orale anticoagulantia (synoniem: NOAC);  
SSRI = selectieve serotonine-heropnameremmer.

**Tabel 2**  
Risicofactoren voor gastro-intestinale bloedingen bij lage dosis acetylsalicylzuur

Om de vraag uit de casus te kunnen beantwoorden hebben wij een systematisch literatuuronderzoek gedaan naar het optreden van GI-bloedingen bij gebruik van clopidogrel versus ASA. Dit leverde 291 Engelstalige artikelen op, die alle door de twee eerste auteurs zijn beoordeeld. Uiteindelijk hebben wij 9 studies geïncludeerd waarin het risico op GI-bloedingen bij ASA werd vergeleken met clopidogrel als monotherapie (figuur). Studies met patiënten die in het verleden een ulcus hadden, hebben wij niet meegenomen.



**Figuur**  
**Stroomschema van de zoekstrategie naar studies over het risico op een gastro-intestinale bloeding bij clopidogrel en acetylsalicylzuur**

Voor dit systematisch literatuuronderzoek in PubMed gebruikten wij de volgende zoekterm: ("clopidogrel"[Supplementary Concept] OR clopidogrel[tiab] OR plavix[tiab]) AND ("aspirin" [MeSH] OR aspirin\*[tiab] OR acetylsalicylic acid[tiab]) AND ("Gastrointestinal Hemorrhage" [Mesh] OR "Peptic Ulcer"[Mesh] OR gastrointestinal hemorrhage\*[tiab] OR gastrointestinal bleed\*[tiab] OR gastrointestinal event\*[tiab] OR peptic ulcer\*[tiab] OR stomach ulcer\*[tiab] OR gastric ulcer\*[tiab] OR gastric bleed\*[tiab] OR gastric hemorrhag\*[tiab] OR gastrointestinal adverse event\*[tiab] OR GI bleed\*[tiab] OR GI hemorrhag\*[tiab] OR GIB[tiab] OR UGIB[tiab] OR LGIB[tiab]).

## Resultaten

Tabel 3 geeft een overzicht van de onderzoeken waarin de risico's op een GI-bloeding bij clopidogrel en bij ASA als monotherapie met elkaar werden vergeleken.<sup>11-19</sup> De meeste hiervan zijn retrospectieve patiënt-controlestudies waarbij het optreden van een bloeding in het bovenste deel van het maag-darmkanaal de primaire uitkomstmaat was. 4 studies lieten zien dat het risico op GI-bloedingen bij clopidogrel en ASA vergelijkbaar was, in 3 studies gaf clopidogrel een lager risico op GI-bloedingen dan ASA en in 2 studies was het risico op GI-bloedingen bij clopidogrel hoger dan bij ASA. De grootste retrospectieve patiënt-controlestudie vond een hoger risico voor clopidogrel dan voor ASA,<sup>16</sup> maar in een posthoc-analyse van 6 gerandomiseerde onderzoeken werd een vergelijkbaar risico gezien.<sup>19</sup>

eerste auteur	type onderzoek	dosering	resultaat	beperkingen van het onderzoek
CAPRIE <sup>11</sup>	RCT n = 19.185 (1960 events) GI-bloeding meegenomen als bijwerking	ASA: 325 mg 1 dd clopidogrel: 75 mg 1 dd	percentage GI-bloeding: ASA: 2,66% clopidogrel: 1,99% (p < 0,05)	hoge dosis ASA; GI-bloeding niet gespecificeerd
Hallas <sup>12</sup>	retrospectief patiënt-controle-onderzoek 1443 patiënten; 57.720 controles primaire uitkomstmaat: ernstige bovenste GI-bloeding	ASA: lage dosis clopidogrel: niet vermeld	ASA: aOR 1,8 (95%-BI: 1,5-2,1) clopidogrel: aOR 1,1 (95%-BI: 0,6-2,1) gecorrigeerd voor comorbiditeit, leeftijd, comedicatie, alcohol en geslacht	geen dosering clopidogrel genoemd, waarschijnlijk standaarddosering
Ibanez <sup>13</sup>	retrospectief patiënt-controle-onderzoek 2813 patiënten; 7193 controles primaire uitkomstmaat: ernstige bovenste GI-bloeding, bevestigd met endoscopie	ASA: ≤ 100 mg 1 dd clopidogrel: niet vermeld	ASA: OR 3,8 (95%-BI: 2,8-5,2) clopidogrel: OR 2,3 (95%-BI: 0,9-6,0)	geen dosering clopidogrel genoemd, waarschijnlijk standaarddosering
Lanas <sup>14</sup>	retrospectief patiënt-controle-onderzoek 2777 patiënten; 5532 controles primaire uitkomstmaat: ernstige bovenste GI-bloeding, bevestigd met endoscopie	ASA: 100 mg 1 dd clopidogrel: niet vermeld	ASA: aRR 2,7 (95%-BI: 2,0-3,6) clopidogrel: aRR 2,8 (95%-BI: 1,9-2,4) gecorrigeerd voor leeftijd, comedicatie en geslacht	geen dosering clopidogrel genoemd, waarschijnlijk standaarddosering
Delaney <sup>15</sup>	retrospectief patiënt-controle-onderzoek 4028 patiënten; 40.171 controles primaire uitkomstmaat: eerste GI-bloeding	ASA: niet vermeld clopidogrel: niet vermeld	ASA: aRR 1,4 (95%-BI: 1,3-1,5) clopidogrel: aRR 1,7 (95%-BI: 1,3-2,2) gecorrigeerd voor leeftijd, comorbiditeit, geslacht, roken, comedicatie en BMI	geen doseringen genoemd, waarschijnlijk standaarddosering clopidogrel en lage dosis ASA; GI-bloeding niet gespecificeerd
Grove <sup>16</sup>	retrospectief patiënt-controle-onderzoek 77.503 patiënten; 232.510 controles primaire uitkomstmaat: acute bloederige gastritis, ulcus in maag-darmkanaal, bloeding in maag-darmkanaal	ASA: lage dosis clopidogrel: 0-1 DDD*	ASA: aOR 1,1 (95%-BI: 1,0-1,1) clopidogrel: aOR 1,8 (95%-BI: 1,7-1,9) bij DDD ≥ 0,8 gecorrigeerd voor leeftijd comorbiditeit, geslacht en comedicatie	in beide groepen ook veel TAR-, NSAID- en PPI-gebruikers; hier is voor gecorrigeerd in een multivariate analyse
González-Pérez <sup>17</sup>	retrospectief genest patiënt-controle-onderzoek (n = 27.707) 152 patiënten; 1000 controles primaire uitkomstmaat: bovenste GI-bloeding (maag of duodenum)	ASA: 75 mg 1 dd clopidogrel: 75 mg 1 dd	ASA: aOR 1,4 (95%-BI: 0,8-2,4) clopidogrel: aOR 2,2 (95%-BI 1,4-3,6) gecorrigeerd voor leeftijd, comorbiditeit, geslacht, roken en comedicatie	
Cea Soriano <sup>18</sup>	retrospectief genest patiënt-controle-onderzoek (n = 28.484) 506 patiënten; 5000 controles primaire uitkomstmaat: GI-bloeding (+ plaats van bloeding)	ASA: lage dosis clopidogrel: niet vermeld	ASA: aOR 1,7 (95%-BI: 1,3-2,1) clopidogrel: aOR 1,6 (95%-BI: 1,1-2,4) gecorrigeerd voor leeftijd, comorbiditeit, geslacht, roken, alcohol, comedicatie en BMI	geen dosering clopidogrel genoemd, waarschijnlijk standaarddosering
Hilkens <sup>19</sup>	post-hocanalyse van 6 RCT's n = 45.195 primaire uitkomstmaat: ernstige GI-bloeding	ASA: niet vermeld clopidogrel: niet vermeld	ASA: aRR 1,3 (95%-BI: 0,7-2,4) clopidogrel: aRR 1,3 (95%-BI: 0,7-2,5) beide voor eerste 30 dagen na begin therapie, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht	geen doseringen genoemd, waarschijnlijk standaarddosering clopidogrel en lage dosis ASA

ASA = acetylsalicylzuur; DDD = 'defined daily dose'; GI = gastro-intestinale; OR = oddsratio; aOR = gecorrigeerde ('adjusted') oddsratio; PPI = protonpompremmer; aRR = gecorrigeerd ('adjusted') relatief risico; TAR = trombocytenergagatiemmer.  
\* 1 DDD = 75 mg clopidogrel.

**Tabel 3**  
**Overzicht studies naar risico gastro-intestinale bloedingen bij clopidogrel versus acetylsalicylzuur**

### Beschouwing

Uit de bestudeerde onderzoeken naar clopidogrel en ASA komt naar voren dat het risico op een GI-bloeding ook bij gebruik van clopidogrel als monotherapie verhoogd is en vergelijkbaar lijkt met het risico op GI-bloedingen bij gebruik van ASA.

### Beschermend effect PPI

Het toevoegen van een PPI aan de behandeling met laag gedoseerd ASA reduceert het risico op een bovenste GI-bloeding met 70-90%.<sup>5</sup> Ook wordt het risico op een bovenste GI-bloeding statistisch significant verlaagd door het toevoegen van omeprazol bij patiënten die een combinatie van ASA en clopidogrel gebruiken.<sup>4</sup> Recentelijk is een meta-analyse gepubliceerd met in totaal ruim 70.000 patiënten die zowel clopidogrel als een PPI gebruikten.<sup>6</sup> De uitkomstmaat was het aantal endoscopisch bevestigde maag- en duodenumbloedingen. Statistisch significant minder bloedingen werden gevonden onder de clopidogrelgebruikers die tevens een PPI gebruikten (oddsratio (OR): 0,40; 95%-BI: 0,22-0,74). Wanneer alleen naar de gerandomiseerde onderzoeken of 'propensity score matched' gegevens werd gekeken – die betroffen ruim 11.000 patiënten – nam het optreden van een GI-bloeding in de groep PPI-gebruikers zelfs nog verder af (OR: 0,24; 95%-BI: 0,09-0,62).<sup>6</sup> Gezien de uitkomsten van de bestudeerde onderzoeken en de aanbevelingen uit het HARM-rapport – over geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames – lijkt het raadzaam om voor clopidogrel dezelfde risicofactoren aan te houden als voor ASA en een PPI toe te voegen aan de behandeling met clopidogrel als er aanvullende risicofactoren zijn.<sup>9</sup>

### Nadelen PPI's

Naast het beschermende effect van PPI's op de maag kent het gebruik ervan ook nadelen.<sup>20-22</sup> In observationele studies is een

verband gevonden tussen PPI-gebruik en een verhoogd risico op infecties, zoals gastro-enteritis en pneumonie. Tevens wordt in sommige studies een licht verhoogd risico op botfracturen gezien; dit verband kan echter ook samenhangen met de onderliggende aandoeningen waarvoor PPI's worden voorgeschreven. Daarnaast tonen meerdere recente onderzoeken een verhoogd risico op hypomagnesiëmie en een vitamine B<sub>12</sub>-tekort aan, vooral bij langdurig gebruik van een PPI. Ook was er in observationele onderzoeken een correlatie tussen PPI's en het risico op acute tubulo-interstitiële nefritis en op chronisch nierfalen, waarbij het risico op chronisch nierfalen groter was bij hogere doseringen van de PPI. Tot slot werd een correlatie tussen PPI-gebruik en het risico op dementie gevonden bij patiënten die ouder waren dan 75 jaar.<sup>20,21</sup>

Aangezien het bij al deze mogelijke bijwerkingen om achteraf gevonden verbanden gaat, kan een oorzakelijk verband op basis van deze gegevens niet worden vastgesteld. PPI's worden immers ook vaak voorgeschreven bij kwetsbare patiënten met veel comorbiditeit en een verhoogd risico op bijvoorbeeld nierfalen of dementie. Bij een aantal van de onderzoeken werd getracht te corrigeren voor bekende risicofactoren.<sup>20-22</sup> De genoemde onderzoeken waarin verbanden tussen PPI's en verschillende ziektebeelden werden gevonden, zijn een aanwijzing dat het gebruik van PPI's niet zonder nadelen is. Op basis van de huidige literatuur zijn wij van mening dat de bewezen voordelen van een PPI bij het voorkómen van een GI-bloeding opwegen tegen de mogelijke bijwerkingen, waarbij het wel zaak is op deze bijwerkingen bedacht te zijn.

### Interacties?

Verschillende studies geven aan dat het risico op cardiovasculaire complicaties mogelijk verhoogd is bij gelijktijdig gebruik van clopidogrel en een PPI, mogelijk door een verminderde omzetting van clopidogrel in de actieve metaboliet. Dat zou dan het gevolg zijn van de remming van het hepatische cytochroom P450 (CYP) 2C19-enzym door PPI's. Pantoprazol, de PPI die de activiteit van het CYP2C19-enzym het minst beïnvloedt, wordt aanbevolen als een patiënt tevens clopidogrel gebruikt.<sup>10,23</sup> Toch wordt de klinische relevantie van deze interactie door verschillende studies ter discussie gesteld.<sup>10,24</sup>

In de reeds genoemde grote meta-analyse hadden patiënten die naast clopidogrel een PPI gebruikten, slechtere uitkomsten op de uitkomstmaten algehele mortaliteit, myocardinfarct, acuut coronair syndroom en CVA, vergeleken met patiënten op clopidogrel monotherapie zonder PPI.<sup>6</sup> Wanneer echter vervolgens de observationele studies geëxcludeerd werden en alleen gerandomiseerde onderzoeken of onderzoeken met 'propensity score matching' werden geïnccludeerd, vond men geen statistisch significant verschil in mortaliteit en cardiovasculaire complicaties tussen patiënten die wel en patiënten die geen PPI gebruikten. De PPI-gebruikers waren ouder en hadden meer comorbiditeit. Dit impliceert dat PPI-gebruik mogelijk een indicator is voor een verhoogd risico op cardiovasculaire gebeurtenissen in plaats van een directe oorzaak van een verhoogd cardiovasculair risico.<sup>6</sup>

### Beperkingen en vervolgonderzoek

De studies die wij in dit artikel bespreken, hebben ook beperkingen. Zo zijn het vooral retrospectieve onderzoeken, met mogelijke onder- of overrapportage, respectievelijk buiten en in het ziekenhuis. Daarnaast ontbreekt in een aantal studies de dosering van clopidogrel, is het aantal 'events' (GI-bloedingen) in sommige studies klein en werden risicogroepen in enkele studies geëxcludeerd.<sup>11</sup> Verder werd in een deel van de onderzoeken de ernst van de bloeding en de locatie in het maag-darmkanaal niet gespecificeerd; daardoor zijn deze mogelijk niet in alle studies hetzelfde. Tevens zijn in de verschillende onderzoeken verschillende maten voor de risicoschatting gebruikt, zoals een oddsratio of een relatief risico, en werd meestal niet aangegeven of de gevonden risico's bij ASA en clopidogrel statistisch significant van elkaar verschilden.

### Conclusie

Er is behoefte aan gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van clopidogrel als monotherapie, met en zonder toevoeging van een protonpompremmer. Op basis van de huidige literatuur is ons advies pantoprazol te overwegen bij patiënten die clopidogrel als monotherapie krijgen en bij wie sprake is van aanvullende risicofactoren (zie tabel 2), conform de werkwijze bij laag gedoseerd ASA.

Het is belangrijk PPI's alleen voor te schrijven wanneer er een terechte indicatie is, maar patiënten de PPI niet te onthouden als deze geïndiceerd is, aangezien ernstige bijwerkingen van PPI's zeldzaam zijn. Meer gerandomiseerd onderzoek is nodig om deze risico's beter in kaart te brengen. Voor de individuele patiënt moet het risico op een GI-bloeding worden afgewogen tegen de nadelen van PPI-gebruik. Wanneer u een PPI voorschrijft is het raadzaam het gebruik ervan regelmatig te evalueren en is het wenselijk de patiënt te controleren op bijwerkingen.

- Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D3363](http://ntvg.nl/D3363)
- Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden. Afd. Klinische Farmacie en Farmacologie: dr. K. van der Elst, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog (tevens: Ziekenhuisgroep Twente, ZGT apotheek); B. Oortgiesen MSc, ziekenhuisapotheker in opleiding;

prof.dr. E. van Roon, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog (tevens: Rijksuniversiteit Groningen, faculteit Farmacie, afd. Farmacotherapie, -Epidemiologie en -Economie). Afd. Interne Geneeskunde: dr. M. Hoogendoorn, internist-hematoloog. Afd. Cardiologie: dr. S. Hofma, interventiecardioloog. Ziekenhuisgroep Twente, ZGT apotheek, Almelo: drs. W. Kruik-Kollöffel, ziekenhuisapotheker (tevens Ziekenhuisfarmacie, Saxenburgh Groep).

– Contact: B. Oortgiesen ([Berdien.Oortgiesen@znb.nl](mailto:Berdien.Oortgiesen@znb.nl))

– Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

– Kim van der Elst en Berdien Oortgiesen hebben evenveel bijgedragen aan deze publicatie en delen het eerste-auteurschap.

– Aanvaard op 9 februari 2019

– Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2019;163:D3363

## Literatuur

1. Kennisbank KNMP. Antitrombotica. [https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/G744.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/G744.html), geraadpleegd op 29 juni 2018.
2. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *N Engl J Med.* 2005;352:287-9. [Medline](#)
3. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:2051-66. [doi:10.1016/j.jacc.2010.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.010). [Medline](#)
4. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1909-17. [doi:10.1056/NEJMoa1007964](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007964). [Medline](#)
5. Mo C, Sun G, Lu ML, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol.* 2015;21:5382-92. [doi:10.3748/wjg.v21.i17.5382](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5382). [Medline](#)
6. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart.* 2015;2:e000248. [Medline](#)
7. Warlé-van Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, van den Bemt PM, De Smet PA; Dutch HARM-Wrestling Task Force. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force. *Drug Saf.* 2012;35:245-59. [doi:10.2165/11596000-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11596000-000000000-00000). [Medline](#)
8. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. [NSAID-gebruik en preventie van maagschade](#). Utrecht: CBO; 2003.
9. [NHG-Standaard Maagklachten \(Derde herziening\)](#). Utrecht: NHG; 2013.
10. [Richtlijn herseninfarct en hersenbloeding](#). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Neurologie; 2017.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329-39. [Medline](#)
12. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ.* 2006;333:726. [doi:10.1136/bmj.38947.697558.AE](https://doi.org/10.1136/bmj.38947.697558.AE). [Medline](#)
13. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:235-42. [doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x). [Medline](#)
14. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut.* 2006;55:1731-8. [doi:10.1136/gut.2005.080754](https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754). [Medline](#)
15. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ.* 2007;177:347-51. [doi:10.1503/cmaj.070186](https://doi.org/10.1503/cmaj.070186). [Medline](#)
16. Grove EL, Würtz M, Schwarz P, Jørgensen NR, Vestergaard P. Gastrointestinal events with clopidogrel: a nationwide population-based cohort study. *J Gen Intern Med.* 2013;28:216-22. [doi:10.1007/s11606-012-2208-0](https://doi.org/10.1007/s11606-012-2208-0). [Medline](#)
17. Gonzalez-Perez A, Saez ME, Johansson S, Himmelmann A, Garcia Rodriguez LA. Risk of bleeding after hospitalization for a serious coronary event: a retrospective cohort study with nested case-control analyses. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:164. [Medline](#)
18. Cea Soriano L, Fowkes FGR, Allum AM, Johansson S, García Rodríguez LA. Predictors of bleeding in patients with symptomatic peripheral artery disease: a cohort study using the health improvement network in the united kingdom. *Thromb Haemost.* 2018;118:1101-12. [doi:10.1055/s-0038-1646923](https://doi.org/10.1055/s-0038-1646923). [Medline](#)
19. Hilkens NA, Algra A, Kappelle LJ, et al; CAT Collaboration. Early time course of major bleeding on antiplatelet therapy after TIA or ischemic stroke. *Neurology.* 2018;90:e683-9. [doi:10.1212/WNL.0000000000004997](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004997). [Medline](#)

20. van Herwaarden N, Bos JM, Velman B, et al. [Protonpompremmers: niet zo veilig als ze lijken](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D487.
21. de Wit NJ, Numans ME. [Nieuwe bijwerkingen van protonpompremmers](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D338.
22. Harmsze AM, de Boer A, Boot H, et al. [Interactie tussen clopidogrel en protonpompremmers](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2442 [Medline](#).
23. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1149-53. [doi:10.1016/j.jacc.2009.05.050](#). [Medline](#)
24. Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, Lanas A, Bhatt DL, Verheugt FW. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. Heart. 2013;99:520-7. [doi:10.1136/heartjnl-2012-302371](#). [Medline](#)

### Kernpunten

- Het risico op gastro-intestinale bloedingen bij gebruik van acetylsalicylzuur of monotherapie met clopidogrel lijkt vergelijkbaar te zijn op basis van de huidige literatuur.
- Overweeg een protonpompremmer voor te schrijven bij patiënten die clopidogrel als monotherapie gebruiken en die aanvullende risicofactoren hebben.
- Het risico op gastro-intestinale bloedingen bij clopidogrel als monotherapie moet voor de individuele patiënt worden afgewogen tegen de nadelen van protonpompremmers.