



Hvem bør få klopidogrel etter hjerneslag?

DEBATT

HÅKON IHLE-HANSEN

E-post: haahl@vestreviken.no

Håkon Ihle-Hansen (f. 1984) er lege i spesialisering ved Medisinsk avdeling, Bærum sykehus, og ph.d.-stipendiat ved Forskningsavdelingen samme sted.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Pfizer og Astellas Pharma.

GURI HAGBERG

Guri Hagberg (f. 1979) er konstituert overlege og ph.d.-stipendiat ved Seksjon for geriatri, slag og rehabilitering, Medisinsk avdeling, Bærum sykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Bayer og Pfizer.

ESPEN MOLDEN

Espen Molden (f. 1972) er forskningsleder ved Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, og professor II ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra AstraZeneca og Boehringer Ingelheim, som begge markedsfører «blodfortynnende» legemidler.

MARIUS MYRSTAD

Marius Myrstad (f. 1978) er ph.d., spesialist i indremedisin og lege i spesialisering i geriatri ved Seksjon for geriatri, slag og rehabilitering, Medisinsk avdeling, Bærum sykehus, og postdoktor ved Forskningsavdelingen samme sted.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Boehringer Ingelheim og Bayer.

I ny nasjonal retningslinje for behandling av hjerneslag anbefales bruk av klopidogrel som sekundærprofylakse. Men hos én av fem er metaboliseringen av klopidogrel nedsatt, det er derfor usikkert om behandlingen har god nok forebyggende effekt hos disse.

Klopidogrel er en prodrug som i leveren omdannes til en aktiv metabolitt som medierer den blodplatehemmende effekten. Når klopidogrel brukes som eneste platehemmende behandling, kan midlet hos noen pasienter med nedsatt metabolisme ha utilstrekkelig forebyggende effekt.

På Bærum sykehus ble nylig en mann i 60-årene innlagt med akutt hjerneinfarkt. Han hadde fra tidligere gjennomgått et hjerneinfarkt og var behandlet med både klopidogrel og acetylsalisylsyre grunnet uttalt karsykdom. Forut for innleggelsen var acetylsalisylsyre blitt seponert på grunn av neseblødning. Farmakogenetisk analyse viste nedsatt funksjon av

enzymet CYP2C19, som aktiverer den platehemmende effekten av klopidogrel.

Kartlegging av årsak og riktig sekundærprofylakse er avgjørende for å hindre residivslag, som utgjør om lag en tredel av alle hjerneslag. I *Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag*, utgitt av Helsedirektoratet i desember 2017, sidestilles klopidogrel med kombinasjonsbehandlingen acetylsalisylsyre pluss dipyridamol som sekundærforebyggende antitrombotisk behandling etter hjerneslag. Dette gjelder såfremt det ikke foreligger indikasjon for antikoagulasjonsbehandling (1).

Denne anbefalingen bygger i hovedsak på de tre studiene CAPRIE (2), Pro-FESS (3) og ESPRIT (4), som viste at klopidogrel alene har like god hjerneslagforebyggende effekt som kombinasjonen av acetylsalisylsyre og dipyridamol hos pasienter med tidligere hjerneinfarkt (3), og at begge alternativene er å foretrekke fremfor acetylsalisylsyre alene (2, 4). Fordelene med klopidogrel fremfor acetylsalisylsyre pluss dipyridamol er dosering én gang om dagen og lavere forekomst av hodepine, som er en svært vanlig bivirkning av dipyridamol (rammer $\geq 1/10$) (5). En mulig ulempe ved bruk av klopidogrel alene er at genetisk variasjon kan påvirke behandlingseffekten.

Redusert enzymfunksjon

Enzymet CYP2C19 er ansvarlig for to tredeler av bioaktiveringen av klopidogrel (6). Medfødte genvarianter styrer den metaboliserende funksjonen. Det er stor etnisk variasjon i forekomst av de ulike genvariantene (polymorfismene). Hos kauasiere har 3–4 % inaktiv enzymfunksjon, mens ytterligere ca. 15 % har redusert enzymaktivitet sammenlignet med resten av befolkningen (6).

Genotype undersøkes ved hjelp av en blodprøve, og analysen utføres ved flere norske sykehus. Studier gjennomført hos friske har vist at nivået av den aktive metabolitten av klopidogrel er 30–53 % lavere hos dem med nedsatt enzymaktivitet enn hos resten (7).

Forholdet mellom CYP2C19-genotype og effekten av klopidogrelbehandling er undersøkt i retrospektive analyser (8, 9), der klopidogrel ble gitt i kombinasjon med acetylsalisylsyre til pasienter med iskemisk hjertesykdom. I en studie ble det rapportert økt forekomst av kardiovaskulære hendelser hos dem med redusert CYP2C19-enzymaktivitet (8). I en annen studie var det ikke høyere forekomst av kardiovaskulære hendelser, men redusert forekomst av blødningsbivirkninger hos personer med redusert enzymfunksjon (9).

Den kliniske betydningen av redusert CYP2C19-enzymaktivitet er lite studert hos pasienter som har hatt hjerneslag og som bruker klopidogrel som sekundærforebyggende behandling. Selv om effekten av klopidogrel er godt dokumentert på gruppenivå, illustrerer vår kasuistikk at noen pasienter kan ha utilstrekkelig effekt av denne behandlingen. Hos personer med redusert enzymfunksjon, som kan utgjøre opp mot 1 500 norske slagpasienter årlig, er det usikkert hvorvidt sekundærforebyggende behandling med klopidogrel gir like god slagforebyggende effekt som kombinasjonen acetylsalisylsyre-dipyridamol.

Bør flere genotypes?

Den teoretiske usikkerheten knyttet til effekten av klopidogrel som sekundærforebyggende behandling etter hjerneinfarkt bør kartlegges nærmere i studier der man undersøker betydningen av redusert CYP2C19-enzymfunksjon hos slagpasienter.

Inntil slik kunnskap foreligger må man være oppmerksom på at klopidogrel alene kan ha utilstrekkelig effekt. Derfor bør man vurdere CYP2C19-genotyping ved oppstart med klopidogrel som sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt.

LITTERATUR:

1. Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Oslo: Helsedirektoratet, 2017. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag> (9.4.2018).

2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329 - 39. [PubMed][CrossRef]
3. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238 - 51. [PubMed][CrossRef]
4. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665 - 73. [PubMed][CrossRef]
5. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH. Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 258 - 62. [PubMed][CrossRef]
6. Solhaug V, Molden E. Genetisk betinget variasjon i bioaktivering av tamoksifen og klopidogrel. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 434 - 6. [PubMed][CrossRef]
7. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354 - 62. [PubMed][CrossRef]
8. Sorich MJ, Vitry A, Ward MB et al. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1678 - 84. [PubMed][CrossRef]
9. Bhatt DL, Paré G, Eikelboom JW et al. The relationship between CYP2C19 polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study. *Eur Heart J* 2012; 33: 2143 - 50. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 28. mai 2018. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0277

Mottatt 23.3.2018, første revisjon innsendt 16.4.2018, godkjent 17.4.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no