

Legemidler i praksis

Platehemmerbehandling ved tidligere gastro-intestinal blødning forårsaket av acetylsalisylsyre

Det er vanlig praksis å erstatte acetylsalisylsyre med klopidogrel dersom pasienter får gastrointestinale plager ved behandling med acetylsalisylsyre. Det finnes imidlertid dokumentasjon på at acetylsalisylsyre og protonpumpemhemmer i kombinasjon kan være et bedre alternativ ved acetylsalisylsyre-indusert gastrointestinal sykdom. I en stor studie forekom gastrointestinale blødninger hos 2,0 % av pasientene som fikk klopidogrel og hos 2,7 % av pasientene som fikk acetylsalisylsyre. En mindre studie har sammenliknet risiko for gastrointestinal blødning mellom klopidogrel brukt alene og acetylsalisylsyre og esomeprazol i kombinasjon hos pasienter med tidligere øvre gastrointestinal blødning. Denne studien viste at kombinasjonen av acetylsalisylsyre og esomeprazol var signifikant bedre enn klopidogrel alene når det gjelder å forebygge gjentatt øvre gastrointestinal blødning. Kombinasjonen av acetylsalisylsyre og protonpumpemhemmer vil også være det rimeligste behandlingsalternativet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Maren Johansen

maren.johansen@relis.ullevaal.no
RELIS Øst
Klinisk kjemisk avdeling
Laboratoriemedisinsk divisjon
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Acetylsalisylsyre (ASA) brukes profylaktisk ved fare for trombose, for eksempel ved transitoriske iskemiske angrep (TIA) og som sekundær profylakse etter hjerteinfarkt, ved ustabil angina pectoris og ved truende hjerteinfarkt. Vedlikeholdsdosering er 75–160 mg per døgn ved disse indikasjonene (1). Acetyl-

salisylsyre har antitrombotisk effekt, spesielt ved arterielle tromboser. Lavere doser gir irreversibel hemming av enzymet cyklooksygenase-1 (COX-1) i blodplatene, noe som reduserer syntesen av tromboksan A2 og prostaglandiner i blodplatene. Dette gir nedsett evne til aggregasjon gjennom hele blodplatenes levetid (2).

Minst to COX-1-avhengige mekanismer bidrar til den økte risikoen for gastrointestinal blødning som assosieres med acetylsalisylsyrebehandling: hemming av tromboksan A2-medierte plateaggregering og svekket prostaglandin E₂- og prostaglandin I₂ (prostacyclin)-mediert cytoproteksjon av gastrointestinal slimhinne (3). Gastrointestinale plager som dyspepsi, halsbrann og uvelhet er vanlige bivirkninger (> 1/100) av acetylsalisylsyre, mens magesår og mageblødninger er mindre vanlige bivirkninger (< 1/100, > 1/1000) ved regelmessig bruk (1). En metaanalyse av langtidsbehandling med acetylsalisylsyre i forebygging av iskemisk sykdom har vist at gastrointestinal blødning forekommer hos 2,3 % av pasienter som behandles med lavdose acetylsalisylsyre (< 163 mg/dag), hos placebogruppen 1,45 % (4). I de inkluderte studiene var imidlertid pasienter med tidligere magesår eller gastrointestinal blødning ekskludert. Insidensen vil derfor være betydelig høyere hos pasienter med tidligere gastrointestinal sykdom. I en oversiktsartikkel refereres at 3–9 % av høyrisikopasienter vil få gastrointestinal blødning i løpet av 12 måneders behandling med acetylsalisylsyre i lav dose (5).

Klopidogrel

Klopidogrel er indisert som forebyggende behandling av arotrombotiske hendelser hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt, iskemiske hjerneslag eller etablert arteriell sykdom. I tillegg brukes klopidogrel hos pasienter med akutt koronarsykdom uten ST-segmente-elevasjon (NSTEMI-infarkt) i kombinasjon med acetylsalisylsyre. Vedlikeholdsdosering er 75 mg per døgn (6). Klopidogrel hemmer adenosindifosfat (ADP)-mediert blodplateaggregasjon. Blødningstiden forlenges derfor. Effekten skjer via metaboltitt(er) ved en irreversibel binding til platenes ADP-reseptorer. Klopidogrel hemmer også blodplateaggregasjon induert av andre agonister ved å blokkere forsterkningen av blodplateaktiveringen fra frisatt ADP (2).

Gastrointestinale bivirkninger som dyspepsi, magesmerter, obstipasjon eller diaré

ses hos ca. 25 %. Blødninger er observert hos ca. 9 % (2). En liten studie av høyrisikopasienter fant at 12 % av pasientene utviklet gastrointestinal blødning i løpet av ett års oppfølging av klopidogrelbehandling (7). Forfatterne anbefaler derfor at pasienter med høy risiko for blødning får tillegg av protonpumpemhemmer. Klopidogrel har muligens noe større effekt enn acetylsalisylsyre når det gjelder å forebygge iskemiske hendelser, men er ikke vist å ha større effekt på dødelighet (2).

To studier, CAPRIE-studien og CURE-studien, ligger til grunn for godkjenning av klopidogrel.

CAPRIE-studien

CAPRIE-studien er en randomisert, blindet studie der klopidogrel 75 mg per døgn ble sammenliknet med acetylsalisylsyre 325 mg per døgn med henblikk på reduksjon i risiko for iskemisk slag, hjerteinfarkt og vaskulær død (8). Kun alvorlig øvre gastrointestinal blødning forekom signifikant oftere i acetylsalisylsyregruppen (0,71 % versus 0,49 %). Konklusjonen i CAPRIE-studien var at sikkerhetsprofilen til klopidogrel er minst like god som for acetylsalisylsyre 325 mg. Den dosen acetylsalisylsyre som ble brukt er imidlertid betydelig høyere enn anbefalt dosering ved tilsvarende indikasjon i Norge (75–160 mg).

CURE-studien

CURE-studien er en randomisert, dobbeltblindet studie hvor behandling med klopidogrel og acetylsalisylsyre ble sammenliknet med placebo og acetylsalisylsyre hos pasienter med akutt koronarsyndrom (9). Konklusjonen i CURE-studien var at blødningsrisiko øker med økende acetylsalisylsyredose uten å være mer effektivt. Optimal ASA-dose hos denne pasientgruppen er derfor 75–100 mg (10). Dette støttes av nylig

! Hovedbudskap

- Blødning er et betydelig problem ved antitrombotisk behandling
- Acetylsalisylsyre kombinert med protonpumpemhemmer gir lavere risiko for reblødning enn klopidogrel alene
- Kombinasjonen er også et rimeligere alternativ enn klopidogrel brukt alene

publiserte artikler som konkluderer med at ASA-doser under 100 mg er å foretrekke både med hensyn til effekt og bivirkninger, da 75–100 mg gir full farmakodynamisk effekt og mindre risiko for blødningskomplikasjoner (3, 11).

Klopidogrel versus acetylsalisylsyre og esomeprazol

I en randomisert, dobbeltblindet studie fra 2005 ble risiko for gastrointestinal blødning sammenliknet mellom klopidogrel brukt alene (75 mg) og acetylsalisylsyre (80 mg) kombinert med esomeprazol (20 mg to ganger daglig) hos pasienter med tidligere øvre gastrointestinal blødning (12). Studien gikk over 12 måneder og omfattet 320 pasienter (tab 1). Konklusjonen var at acetylsalisylsyre og esomeprazol i kombinasjon er bedre behandling enn klopidogrel alene når det gjelder å forebygge nye tilfeller av blødning hos pasienter med tidligere blødende magesår induisert av acetylsalisylsyre (12).

Legemiddeløkonomi

I dag refunderes ikke klopidogrel på generelt grunnlag via blåreseptforskriften (13). Klopidogrel refunderes etter individuell søknad for acetylsalisylsyreintolerante pasienter etter følgende kriterier: Refusjon for behandling med klopidogrel gis til pasienter med symptomatisk aterosklerotisk karsykdom (hjerneslag, hjerteinfarkt eller perifer arteriell sykdom) som skal ha behandling med blodplatehemmer når det er dokumentert at pasienten ikke tåler behandling med lavdose acetylsalisylsyre på grunn av:

- verifisert ulcussykdom med vedvarende risiko for blødningskomplikasjoner også etter adekvat behandling
- påvist allergi mot acetylsalisylsyre eller cyklooksygenasehemmere i form av medikamentutløst astma, rhinitt eller urticaria.

Utgiftene til behandling med klopidogrel 75 mg daglig er langt høyere enn for kombinasjonen av acetylsalisylsyre (75 eller 160 mg) og protonpumpehemmer. Utgifter til ett års behandling med acetylsalisylsyre i kombinasjon med protonpumpehemmer vil ligge i området mellom 4 212 og 5 574 kroner avhengig av type og dosering av protonpumpehemmer. Til sammenlikning ligger prisen på ett års behandling med klopidogrel i dag på 6 835 kroner. Behandling med klopidogrel vil altså være fra 1 261 til 2 623 kroner dyrere per år enn en kombinasjon av acetylsalisylsyre og protonpumpehemmer.

Diskusjon

I CAPRIE-studien viste klopidogrel seg å være signifikant, men kun marginalt bedre enn acetylsalisylsyre med tanke på forebygging av koronar hjertesykdom, perifer vasculær sykdom og iskemisk slag (8). En kostnad-effekt-analyse fra 2003 konkluderte med at klopidogrel er lite kostnadseffektivt

Tabell 1 Resultater fra en studie om klopidogrel versus acetylsalisylsyre og esomeprazol (12)

	Acetylsalisylsyre + esomeprazol	Klopidogrel
Residiv av magesår (antall)	1	13
Kumulativ insidens av gjentatt magesår	0,7 %	8,6 %
Kumulativ insidens av nedre gastrointestinalblødning	4,6 %	4,6 %
Blødning utenfor gastrointestinaltractus (antall)	0	3

sammenliknet med acetylsalisylsyre i forebygging av koronar hjertesykdom (14).

I CAPRIE-studien ble klopidogrel assosiert med signifikant færre tilfeller av alvorlig, øvre gastrointestinal blødning. Det var imidlertid ingen forskjell mellom klopidogrel og acetylsalisylsyre når det gjaldt blødninger generelt. Pasienter med tidligere gjennomgått ulcussykdom ble ekskludert fra denne studien. Det skal også bemerkes at acetylsalisylsyredosen på 325 mg er betraktelig høyere enn den vi benytter i Norge (75 mg eller 160 mg) ved tilsvarende indikasjon. Man kan derfor anta at antall tilfeller av alvorlig øvre gastrointestinal blødning ville vært lavere dersom pasientene behandlet med acetylsalisylsyre hadde fått doser på 75–160 mg, idet det er kjent at risiko for gastrointestinal blødning assosiert med lavdosert acetylsalisylsyrebehandling er dose-avhengig (5).

Chan og medarbeidere konkluderer med at kombinasjonen av acetylsalisylsyre og esomeprazol er en bedre behandling enn klopidogrel alene for å forhindre nye tilfeller av blødning hos pasienter med tidligere blødende magesår induisert av acetylsalisylsyre (12). Studien støtter ikke gjeldende praksis der pasienter med gastrointestinale plager under acetylsalisylsyrebehandling bytter til klopidogrel. Doggrel har evaluert studien av Chan og medarbeidere (15) og peker på at resultatene i studien er forutsigbare, siden acetylsalisylsyre og klopidogrel har tilnærmet samme risiko for gastrointestinale plager. Tidligere studier har vist at å legge esomeprazol til acetylsalisylsyre gir lavere insidens av residiverende magesår. Det var derfor ventet at kombinasjonen av esomeprazol og acetylsalisylsyre ville gi lavere risiko for gastrointestinal blødning enn klopidogrel alene. Spørsmålet er om dette blir tatt til følge. Oppfatningen til RELIS er at pasienter med tidligere gastrointestinale plager i dag får byttet til klopidogrel fremfor å bruke en kombinasjon av acetylsalisylsyre og protonpumpehemmer. Behandling med klopidogrel er en dyrere behandling, gir større risiko for gjentatt gastrointestinal blødning og er i tillegg et alternativ som innebærer unødig bruk av ressurser, idet leger må henvise pasientene til sykehus for å få resept fra indremedisiner.

Det kan stilles spørsmål ved om protonpumpehemmeren esomeprazol er det beste alternativet dersom pasienter skal få profylaktisk behandling for gastrointestinale pla-

ger i forbindelse med ASA-behandling. I en oversiktsartikkel fra 2002 konkluderte forfatterne med at protonpumpehemmere er det beste valget til slik behandling (5). Dette støttes av britiske helsemyndigheters anbefalinger om at pasienter som får dyspepsi under acetylsalisylsyrebehandling, eller som har risiko for gastrointestinal blødning, bør overveie tillegg av protonpumpehemmer (16). Protonpumpehemmere er sammenliknbare når det gjelder effekt, men pantoprazol kan være fordelaktig på grunn av mindre potensial for interaksjon via CYP450-systemet (17). Det er imidlertid forløperen til esomeprazol, omeprazol, som har vært mest studert i denne forbindelse (5).

Konklusjon

Bivirkningen øvre gastrointestinal blødning bør ikke medføre seponering av acetylsalisylsyre og oppstart med klopidogrel hos pasienter med behov for tromboseprofylakse. I stedet bør det vurderes å supplere ASA-behandling med protonpumpehemmer. Dette er det rimeligste alternativet og den behandling som gir lavest risiko for gjentatt gastrointestinal blødning. Pasientene bør følges nøye opp med tanke på reblødning.

Litteratur

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Albyl-E. www.legemiddelverket.no/preparatomtaler (4.3.2005).
2. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. www.legemiddelhandboka.no/ (28.12.2005).
3. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373–83.
4. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183–7.
5. Lanas A, Ferrández A. Treatment and prevention of aspirin-induced gastroduodenal ulcers and gastrointestinal bleeding. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1: 245–52.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Plavix. www.legemiddelverket.no/preparatomtaler (5.1.2005).
7. Ng FH, Wong SY, Chang CM et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 443–9.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
9. CURE Study Investigators. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial programme. *Eur Heart J* 2000; 21: 2033–41.

>>>

10. Peters JG, Mehta SR, Fox KAA et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682–7.
11. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1218–22.
12. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–44.
13. Statens legemiddelverk. Refusjon: Plavix (klopidogrel) ved akutt koronarsyndrom. www.legemiddelverket.no (10.12.2004).
14. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003; 327: 1264.
15. Doggrell SA. Aspirin and esomeprazole are superior to clopidogrel in preventing recurrent ulcer bleeding. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1253–6.
16. National Prescribing Centre. Prescribing antiplatelet drugs in primary care. *MeReC Bulletin* 2005; 15: 6.
17. Singh G, Triadafilopoulos G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1210–7.

Manuskriptet ble mottatt 6.3. 2006 og godkjent 25.9. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.