

**Andreas Hillarp**, docent, 1:e sjukhuskemist, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö  
(andreas.hillarp@klkemi.mas.lu.se)

## Resistens mot acetylsalicylsyra – klinisk diagnos utan klarlagd mekanism

■ Användandet av salicylsyra som läkemedel har en lång historia [1, 2]. Redan under det 5:e århundradet f Kr beskrev Hippokrates att bark och blad från pilträdet kunde användas mot feber och värk. Idag vet vi att barken innehåller salicin som omvandlas i kroppen till salicylsyra. Under slutet av 1800-talet lyckades kemister vid bolaget Bayer AG i Tyskland syntetisera ett derivat av salicylsyra genom acetylering. Produkten, acetylsalicylsyra (ASA), marknadsfördes under namnet »Aspirin« och blev snabbt förklarad som undermedicin och det mest sålda läkemedlet i världen. Det uppskattas att cirka 1 triljon aspirin-tabletter har konsumerats de senaste 100 åren, och den årliga konsumtionen i världen är för närvarande cirka 50 miljarder tabletter.

ASA verkar som ett smärtstillande, febernedsättande och inflammationshämmande läkemedel. Under 1960-talet utforskades mekanismen i detalj av John Vane och hans medarbetare [3]. De visade att den antiinflammatoriska effekten av ASA, och andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), medieras genom blockering av cellernas produktion av prostaglandin (PG). Några år senare klargjordes att ASA specifikt inaktiverar enzymet cyklooxygenas (COX), som är ett nyckelenzym i prostaglandinsyntesen (Figur 1).

COX är membranbundna proteiner som återfinns i det endoplasmatiska retiklet och cellkärnans membran. COX använder arakidonsyra som substrat, vilken omvandlas till prostaglandinerna  $PGG_2$  och  $PGH_2$ . Dessa kan i sin tur omvandlas till olika aktiva substanser beroende på vilken celltyp de bildas i. ASA blockerar COX genom direkt acetylering av aminosyran serin i närheten av den katalytiskt kritiska regionen [4, 5], varvid substratet hindras att nå det aktiva sätet i proteinet (Figur 2).

Det finns minst tre olika COX-enzym (COX-1, COX-2 och COX-3), som alla har likartad struktur och funktion men skiljer i uttryck, celldistribution och känslighet för olika hämmare. COX-1 uttrycks konstitutivt i många celltyper och har bl a stor betydelse för njurfunktionen och för att skydda magslemhinnan från skador. ASA är en relativt selektiv inhibitor av COX-1 men kan även blockera COX-2 vid höga koncentrationer.

### ASA som blodproppsförebyggande läkemedel

Den antikoagulantiska eran för ASA började i mitten på 1900-talet. Allmänläkaren Lawrence L Craven observerade att patienter som regelbundet tog ASA hade färre hjärtattacker än förväntat [6]. Under 1980-talet godkände Food and Drug Association (FDA) i USA användandet av ASA för att reducera risk för stroke och hjärtinfarkt. Bakgrunden var flera

### Sammanfattat



En enhetlig definition av acetylsalicylsyreresistens saknas, men begreppet används trots det som klinisk diagnos.

Någon klarlagd biokemisk mekanism bakom utebliven behandlingseffekt med acetylsalicylsyra (ASA) har inte visats. Myten kring fenomenet ASA-resistens bottenar i ett fåtal mindre uppföljningsstudier som uppvisar stor heterogenitet vad gäller patienturval och laboratoriediagnostik.

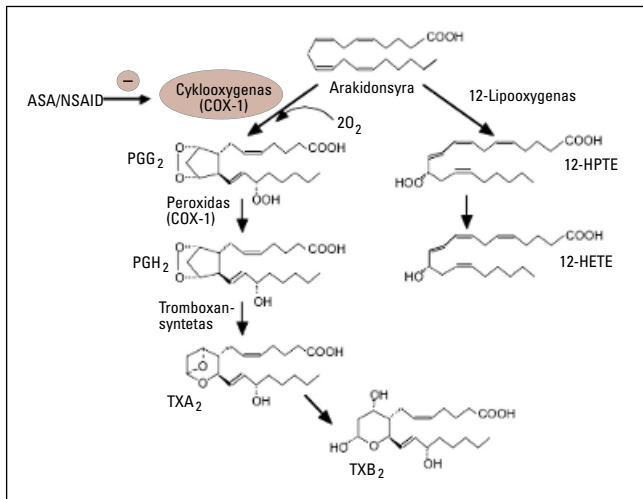
Samtidig medicinering med ibuprofen kan ge upphov till en farmakodynamisk interaktion och utebliven ASA-effekt.

Med tanke på den komplexa bakgrunden till kardiovaskulär sjukdom är det inte märkligt att inte ett enda läkemedel kan förebygga alla sjukdomsfall. Detta är inte unikt för ASA, utan gäller även andra antitrombotiska läkemedel.

samtäckta studier som visade en positiv effekt av ASA hos dessa patientgrupper.

Flera metaanalyser har publicerats där den riskreducerande effekten av ASA beräknats på ett stort antal patienter. Bland annat har expertgruppen »Antithrombotic Trialists' Collaboration« visat att lågdos ASA (75–150 mg dagligen) ger cirka 25 procents riskreduktion av vaskulära händelser hos högriskpatienter [7].

Mekanismen bakom den blodproppsförebyggande effekten av ASA har tillskrivits blockeringen av COX-1 i trombocyterna, vilket leder till stoppad syntes av tromboxan  $A_2$  ( $TXA_2$ ).  $TXA_2$  påverkar trombocyterna att aggregera och har en kärlsammandragande effekt. Trombocyter som har ett blockerat COX-1 har alltså svårare att klumpa ihop sig och därmed delta i en prokoagulant process. ASA hämmar även bildningen av andra viktiga prostaglandiner i olika celltyper. Bland annat minskar produktionen av prostacyclin i kärlets endotel, som normalt har motsatt effekt till  $TXA_2$ . Den stora skillnaden är att trombocyterna, som saknar cellkärna och därmed proteinsyntes, inte kan nybilda COX. Eftersom ASA blockerar COX irreversibelt kommer därmed trombocyterna



**Figur 1.** Metabolism av arakidonsyra i trombocyterna. När trombocyten aktiveras frisätts arakidonsyra från fosfolipidmembranets inre skikt med hjälp av fosfolipaser. Arakidonsyran metaboliseras omgående av cyklooxygenas (COX-1) till prostaglandinendoperoxider, först genom cyklooxygenasaktivitet till intermedjären PGG<sub>2</sub> och därefter via en peroxidreaktion till PGH<sub>2</sub>. Denna omvandlas till det biologiskt aktiva tromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) med hjälp av enzymet tromboxansyntetas. TXA<sub>2</sub> har kort halveringstid (ca 30 s) och omvandlas spontant till den inaktiva varianten TXB<sub>2</sub> genom hydrolys med vatten. Via en alternativ metaboliseringsväg kan arakidonsyran omvandlas till 12-hydroperoxieikosatetraensära (12-HPTE) och 12-hydroxieikosatetraensära (12-HETE). Den fysiologiska betydelsen av dessa komponenter är oklar.

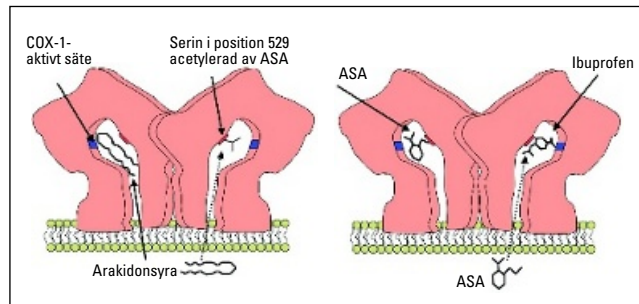
inte att kunna producera TXA<sub>2</sub> under återstoden av sin livslängd, vilken är maximalt cirka 7–10 dygn.

**ASA-resistens och utebliven behandlingseffekt**

Trots att ASA har en preventiv effekt för att utveckla kliniska komplikationer till följd av ateroskleros har inte alla patienter samma skydd. Orsaken till att ASA inte fungerar på önskvärdt sätt hos vissa individer är inte klarlagd. Resistens mot ASA har föreslagits, men troligtvis finns det flera, samverkande eller oberoende, faktorer. Listan kan göras lång, allt ifrån dålig diagnostik eller följsamhet hos patienten till förvävade och genetiska orsaker har föreslagits [8-12].

Ett stort problem med själva begreppet ASA-resistens är att det har visat sig vara svårt att förena den kliniska diagnosen med en generell biokemisk fenotyp. I vissa studier definieras ASA-resistens som en ren klinisk diagnos, utan någon som helst koppling till trombocytfunktionen. I andra studier sätts likhetstecken mellan ASA-resistens och en ofullständigt blockerad trombocytfunktion, oavsett kliniskt utfall. Vidare har många olika laboratoriemetoder använts för att detektera trombocytfunktionen (se nedan).

En viktig fråga att besvara är om patienter med avvikande biokemisk fenotyp också kommer att drabbas av nya vaskulära händelser. Det finns endast ett mindre antal uppföljningsstudier publicerade [13-16] där sambandet mellan biokemisk ASA-resistens in vitro och utebliven behandlingseffekt har undersökts (Tabell I). I en tidig studie från 1993 fann man att i en kohort av 180 patienter var en tredjedel av patienterna »aspirin non-responders« med avseende på ett enkelt trombocytreaktivitetstest. Efter en uppföljningstid av två år redovisades 9 gånger högre risk att drabbas av nya symptom hos »non-responders« än hos dem som klassificerades som »responders« [13]. I en annan mindre studie följdes 100 patienter som genomgått perifer angioplastik med helblodsaggregation för klassificering av ASA-effekten [14]. Beroende på



**Figur 2.** Schematisk illustration av blockering av cyklooxygenas (COX-1) med acetylsalicylsyra (ASA) och ibuprofen. Det funktionellt aktiva COX-1 är en membranbunden dimer bestående av två identiska enzymmolekyler. Till det aktiva sätet leder en lång hydrofob tunnel som visas i genomskärning. Till vänster: ASA blockerar det aktiva sätet irreversibelt genom acetylering av aminosyran serin i position 529. Denna aminosyra är inte viktig för COX-1-aktivitet, men den acetylerade varianten hindrar substratet arakidonsyra från att nå till det aktiva sätet. Till höger: Ibuprofen är en reversibel inhibitor till COX-1 och kan hindra ASA att acetylera serin 529. När ibuprofen lämnar det aktiva sätet är COX-1 åter aktivt. Samtidig användning av ibuprofen och ASA skulle kunna leda till sekundär ASA-resistens med sämre skydd mot vaskulär sjukdom som följd [34, 35].

utfallet i respons med adenosindifosfat (ADP) och kollagen som agonister delades patienterna in i olika grupper. Patientgruppen där ASA inte nämnvärt påverkade aggregationen hade 87 procent högre risk att drabbas av en reokklusion inom 18 månader än hos den grupp där ASA reducerade trombocytaggregationen.

Två studier som publicerats på senare tid omfattar ett något större antal patienter. Den ena är en retrospektiv studie av Eikelboom och medarbetare [15], där sambandet mellan ASA-resistent tromboxanbiosyntes och vaskulära händelser hos kärlsjuka patienter studerades. Urinprov från patienter och kontrollpersoner som intog ASA testades för 11-dehydrotromboxan B<sub>2</sub>, en stabil metabolit av TXA<sub>2</sub>. Patienter med värden som låg i den övre kvartilen av 11-dehydrotromboxan B<sub>2</sub> hade efter fem års uppföljning 1,8 gånger högre risk för nya vaskulära händelser än de med värden i den undre kvartilen. Den andra större studien är en prospektiv undersökning av 326 patienter med kardiovaskulär sjukdom där patienterna undersöktes med trombocytaggregation [16]. Vid studiens början fann man att 5 procent av patienterna, som erhöll 325 mg ASA per dag, var ASA-resistenta enligt aggregationsundersökningen. De patienter som klassificerades som ASA-resistenta hade tre gånger högre risk för nya vaskulära händelser vid en uppföljningstid av nästan två år. Det bör tilläggas att den statistiska osäkerheten i dessa beräkningar är stor eftersom endast fyra vaskulära händelser inträffade i den ASA-resistenta gruppen.

Det är alltså inte särskilt många patienter som hittills har undersökts för att försöka fastställa ett samband mellan utebliven behandlingseffekt och resistent biokemisk fenotyp. Det är dessutom en stor heterogenitet vad gäller patienturval, ASA-dosering och laboratoriediagnostik, vilket gör det svårt eller helt omöjligt att jämföra resultaten. Dessutom har patienterna i de ovan nämnda studierna analyserats endast vid uppföljningstidens början. Det finns indikationer att ASA-ef-

**Tabell I.** Kliniska uppföljningsstudier av resistens mot acetylsalicylsyra (ASA). (KVS, kardiovaskulär sjukdom; CVS, cerebrovaskulär sjukdom; PVS, perifer vaskulär sjukdom).

Patientpopulation Metod (n)	ASA-dos, mg/dygn	Laboratorie- diagnostik	Uppfölj- ningstid	Effektmått	Resultat	Referens
Stroke Prospektiv kohort (180)	1 500	Trombocyt- reaktivitetstest	2 år	Hjärtinfarkt/stroke/ död av vaskulär sjukdom	33 % »resistenta« ca 9 gånger högre risk för vaskulär trombos/död	13
PVS Prospektiv kohort (100)	100	Helblods- aggregation	18 mån	Reocklusion efter angioplastik	Ökad aggregation medför 1,9 gånger högre risk för reocklusion	14
KVS/ CVS/PVS Fall-kontroll i kohort (976)	75–325	Mätning av 11- dehydro- tromboxan B <sub>2</sub> i urin	5 år	Hjärtinfarkt/stroke/ död av vaskulär sjukdom	Övre kvartil har 1,8 gånger högre risk för vaskulära händelser än undre kvartil	15
KVS Prospektiv kohort (326)	325	Optisk trombocyt- aggregation	22 ± 6 mån	Död/hjärtinfarkt/ CVS	5 % »resistenta« 3 gånger högre risk för vaskulära händelser/död	16

fekten kan variera med tiden [17], och det skulle vara av intresse att se fler mätillfällen på samma individer vid framtida studier.

### Hur testas ASA-resistent fenotyp?

Trots alla begränsningar visar studierna att det kanske är möjligt att med olika testmetoder finna grupper av patienter som inte erhåller ett fullgott antitrombotiskt skydd med ASA. Här ges en kortfattad översikt över några av de vanligaste testen som använts för att klassificera patienter.

**Blödningstid.** Ursprungligen ett hudblödningstest som tidigare användes flitigt för att identifiera patienter med ökad blödningsbenägenhet. Med en lansett, eller ett mer sofistikerat instrument, görs ett eller två millimeterdjupa snitt i huden varefter tiden för att blodet skall koagulera mäts. Blödningstiden beror framför allt på trombocyternas antal och funktion. Generellt får individer som tagit ASA en längre blödningstid än normalt, och metoden har använts för att mäta effekten av ASA. Metoden anses vara ospecifik med en begränsad reproducerbarhet och är operatörsberoende.

**Blödningstid enligt PFA-100.** En metod för att bestämma blödningstiden in vitro lanserades med instrumentet Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100). I instrumentet analyseras helblod som aspireras genom en artificiell kapillär och ett kollageninnehållande membran med trombocytaktiverande ADP eller adrenalin. I membranet finns en liten öppning som täpps igen av en bildad trombocytplugg. Tiden det tar för att bilda en trombocytplugg blir ett mått på trombocyternas reaktivitet. Metoden har visat sig pålitlig för att påvisa von Willebrands sjukdom men har dålig sensitivitet för trombocytfunktionsrubbnings. ASA förlänger normalt tiden det tar för att bilda en trombocytplugg. Metoden har använts för att identifiera förekomsten av ASA-resistens hos patienter med vaskulär sjukdom [18]. Nya evidens visar dock att en bestämning av ASA-resistent fenotyp in vitro med PFA-100 kan orsakas av ökade nivåer av von Willebrand-faktorn i plasma [19].

**Trombocytreaktivitet.** Metoden beskrevs 1974 av Wu och Hoak [20], och en variant av denna har använts för att påvisa ASA-resistens [13]. Testprincipen bygger på att trombocyter som aggregerat med röda blodkroppar eller andra trombocyter kan fixeras med formalin eller lösas upp med EDTA. Två venösa blodprov tas på patienten. Det ena samlas upp i ett rör med EDTA-buffert och det andra i ett rör med EDTA-formalinbuffert. Aktiverade trombocyter som aggregerat fixeras i röret innehållande formalin och avlägsnas genom centrifugering. Ett trombocytreaktivitetsindex beräknas som kvoten av

antalet trombocyter i supernatanten i de båda rören efter centrifugering. Metoden är besvärlig att standardisera och kräver noggrann provtagningsteknik.

**Trombocyttaggregation.** Aggregationsanalys anses vara en »gyllene standard«-metod för bestämning av trombocytfunktionen. Ett problem är att aggregationsanalys kan utföras på olika sätt och med många olika agonister. Trombocyterna kan studeras i helblod, i trombocyttrik plasma eller som tvättade trombocyter utan närvaro av autologa plasmakomponenter. Vanligtvis används optisk aggregation när man studerar trombocyttrik plasma eller tvättade trombocyter. Används helblod, ett fysiologiskt attraktivt system eftersom det tillåter närvaro av alla typer av blodceller, används elektroder med s k impedansteknik. Aggregationsanalys är tidskrävande och leder till kvalitativa resultat som inte helt lätt kan översättas till kvantifierbara data.

Samstämmigheten mellan de olika varianterna av aggregationsanalys är god när det gäller att identifiera blödningsrelaterade trombocyt-dysfunktioner, t ex Glanzmanns trombocytasteni och Bernard-Souliers sjukdom, som orsakas av brist på specifika trombocyt-receptorer. När det gäller ASA-resistens är det inte lika god överensstämmelse mellan metodvarianterna.

I strikt bemärkelse borde det räcka med att studera arakidonsyra-inducerad aggregation för att påvisa ASA-resistens. Arakidonsyra är substrat till COX-1 och leder till trombocyt-aggregation, via produktion av TXA<sub>2</sub>. Enligt gällande dogm blockerar ASA COX-1 och bildningen av TXA<sub>2</sub>, varvid trombocyttaggregationen uteblir. Det finns studier med arakidonsyra-inducerad optisk aggregation där trombocyttaggregation påvisats efter intag av ASA, vilket skulle kunna tyda på ett oblockerat COX-1 [16, 21, 22].

Med arakidonsyra-inducerad aggregation i helblodssystem (och även i vissa studier med optisk aggregation) har man dock inte funnit någon trombocytaktivitet efter ASA [14, 23]. Orsaken till skillnaderna i känslighet för arakidonsyra mellan de olika studierna är okänd, och direkta evidens för ASA-resistent COX saknas.

Aggregation med andra agonister är kanske mest intressant ur ett ASA-perspektiv. ASA reducerar trombocyttaggregationen som induceras av ADP och kollagen men blockerar den inte totalt. Flera rapporter visar på varierande inhibering av ADP och/eller kollageninducerad aggregation efter intag av ASA oberoende av analysätt. En reducerad ASA-effekt med ADP eller kollagen har använts för att påvisa resistensliknande fenotyper [14, 16, 24]. Ännu finns det ingen klarlagd mekanism som förklarar hur detta fungerar.

Det krävs både grundläggande biokemiska undersökningar och större prospektiva studier för att avgöra om aggrega-

**ANNONS**

tionsanalys är tillräckligt pålitlig för att fungera i ett vidare perspektiv.

**Tromboxanbestämning.** TXA<sub>2</sub> är en mycket labil substans, men det är möjligt att mäta mer stabila metaboliter, i serum eller urin, med immunologiska metoder. Metoderna är relativt enkla och robusta och har troligen en lägre variabilitet än de funktionella trombocyttesten. Mätning av TXB<sub>2</sub> i serum efter trombocyttaggregation *in vitro* ger inte några belägg för ASA-resistens. Låg dos ASA har visat sig effektivt blockera COX-1 i trombocytterna, och det är möjligt att det inte är trombocytternas egen prostaglandinsyntes som gör trombocytterna mer reaktiva. Andra källor för prostaglandinsyntes, t ex via COX-2 i monocytter, kan leda till att PGH<sub>2</sub> överförs till trombocytter, vilket i sin tur kan leda till en COX-1-oberoende TXA<sub>2</sub>-produktion *in vivo* i trombocytterna [10, 15, 25]. Mätning i urin diskriminerar inte mellan ett möjligt ASA-resistent COX-1-enzym i trombocytterna eller biosyntes i andra celler. Metoderna är i dagsläget inte tillräckligt validerade, och ytterligare studier behövs för att fastställa korrelationen med klinisk ASA-resistens.

**Kombination av optisk aggregation och PFA-100.** I studier där flera olika metoder har använts på samma patientmaterial får vi ytterligare en inblick i komplexiteten av begreppet ASA-resistens. Bland annat har Gum och medarbetare beräknat prevalensen av ASA-resistens bland 325 patienter med kardiovaskulär sjukdom genom att studera trombocytterna både med optisk aggregation och med PFA-100 [26]. I denna studie framgår det att 5,5 procent av patienterna uppfyller kriterierna för ASA-resistens med optisk aggregation och att 9,5 procent av patienterna är ASA-resistenta enligt PFA-100. Det är dock endast ett fåtal (1,2 procent) av patienterna som är ASA-resistenta med båda metoderna. I deras uppföljningsstudie [16] fastslogs att ASA-resistenta patienter enligt optisk aggregation hade cirka 3 gånger högre risk för ny kärlsjukdom. Resultaten för PFA-100 gav däremot inte något belägg för att skillnader i ASA-känslighet kunde relateras till återinsjuknande [27]. En förklaring är att PFA-100 inte är ett lika specifikt test för att påvisa klinisk aspirinresistens som optisk aggregation. Uppenbarligen identifierar metoderna inte alltid samma patienter och långt färre än dem som slutligen utvecklar nya vaskulära komplikationer.

Trots alla begränsningar finns det ingen anledning att förpassa de olika analysmetoderna till papperskorgen. Istället bör företrädare inom laboratoriemedicinen uppmuntras till att utveckla och förfina metodiken så att standardiserade, pålitliga och snabba test blir verklighet inom en överskådlig framtid. Utvecklandet av ett enkelt och kostnadseffektivt sätt att identifiera patienter som inte erhåller ett profylaktiskt skydd av ASA skulle bli ett betydande genombrott i den förebyggande antitrombosbehandlingen.

### ASA-resistens och genetisk variation

Läkemedelsresistens kan även kännetecknas av att målet för läkemedlet har förändrats genom genetisk variation. Eftersom ASA direkt acetylerar COX-1, troligen utan inblandning av någon annan genprodukt, är COX-1-genen en lämplig kandidat att undersöka [28]. Den första studien där man försökt svara på frågan om det finns något samband mellan variation av COX-1-genen och ASA-effekten publicerades 2002 av Halushka och medarbetare [29]. Genom sekvensanalys av COX-1-genen från 38 individer identifierades totalt 9 polymorfismer. Ingen av dessa varianter kunde dock associeras med en resistent fenotyp. I en annan rapport har förekomsten av COX-1-varianter undersökts i ett selekterat patientmaterial bestående av 68 ASA-»non-responders« [30].

Patienterna representerade en typisk åldrig population som fått återkommande stroke trots behandling med ASA efter det första stroketillfället. Totalt identifierades 14 sekvensvarianter i COX-1-genen. Sju av dessa förändrar COX-1-aminosyrasekvensen, men enligt rymdstrukturanalys tolereras varianterna utan några större rearrangemang av polypeptidkedjans veckning. Varianterna ligger inte heller i närheten av de katalytiskt intressanta regionerna av enzymet, och fördelningen av de olika genotyperna var likadan som i en kontrollpopulation.

Det finns alltså ännu inte något stöd i litteraturen för att vanligt förekommande COX-1-varianter kan associeras med en ASA-resistent fenotyp.

### ASA versus klopidogrel

Klopidogrel är ett derivat av tienopyridin med förmåga att hämma ADP-inducerad trombocyttaggregation. I en stor randomiserad klinisk prövning (CAPRIE) visades att klopidogrel hade en något bättre riskreduktion för ischemiska händelser än ASA [31]. Klopidogrel har därför lanserats som ett alternativ till ASA, speciellt när ASA är kontraindicerat. Det är däremot svårt att motivera klopidogrel med hänvisning till ASA-resistens. Enligt vad som redan beskrivits är begreppet ASA-resistens oklart, och det går inte att sätta likhetstecken mellan utebliven behandlingseffekt och resistens. Dessutom har det med tiden publicerats rapporter om stora interindividuella skillnader i trombocytthämning med klopidogrel, och även för detta läkemedel har resistensliknande fenotyper beskrivits [32, 33]. Situationen med klopidogrel är alltså inte helt olik den som beskrivits för ASA.

Klart är att alla trombocytthämmare är ofullkomliga när det gäller att förebygga blodproppar hos högriskpatienter. Med tanke på att aterosklerotiska manifestationer har en multifaktoriell bakgrund är det inte svårt att förstå att en enda typ av läkemedel inte ger fullgott skydd hos alla patienter.

### Interaktion med ibuprofen leder till sekundär ASA-resistens

Även om det inte idag går att definiera läkemedelsresistens mot ASA biokemiskt, finns det en kliniskt intressant farmakodynamisk interaktion med andra trombocytthämmande läkemedel, s k sekundär ASA-resistens. Till skillnad från ASA medför ibuprofen en reversibel hämning av COX-1. Ibuprofen och ASA binder båda till samma region i COX-1, och ibuprofen kan genom kompetitiv inhibition hindra ASA från att acetylera COX-1 (Figur 2). Eftersom ASA har en kort halveringstid (ca 30 min) kommer trombocytterna att kunna producera TXA<sub>2</sub> via COX-1 när ibuprofen lossnat och ASA försvunnit ur cirkulationen.

Problemet är kliniskt intressant eftersom många patienter använder både NSAID och ASA på kroniskt sätt, vilket skulle kunna leda till reducerad kardiovaskulär skyddseffekt hos dessa personer [34, 35]. Om detta även gäller andra NSAID och COX-hämmare är oklart. Däremot verkar diklofenak eller COX-2-hämmaren rofecoxib inte interagera med ASA. Även om kunskapen på detta område är begränsad har det från vissa håll rekommenderats att undvika ibuprofen till patienter som använder ASA för dess kardiovaskulära effekt [12, 36].

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

1. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003; 110:255-8.
2. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H<sub>2</sub> synthase. *Nat Struct Biol* 1995;2:637-43.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of random-

- ised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
8. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: A new independent predictor of vascular events. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:966-8.
  9. Halushka MC, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? *Circulation* 2002;105:1620-2.
  10. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003;1:1710-3.
  11. De Gaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance: a revival of platelet aggregation tests? *J Thromb Haemost* 2003;1:2048-61.
  12. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance may be a cause of recurrent ischaemic vascular events in patients taking aspirin. *BMJ* 2004;328:477-9.
  13. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71:397-403.
  14. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997;78:1003-7.
  15. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-5.
  16. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-5.
  21. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: Effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:122-30.
  23. Hillarp A, Lethagen S, Mattiasson I. Aspirin resistance is not a common biochemical phenotype explained by unblocked cyclooxygenase-1 activity. *J Thromb Haemost* 2003;1:196-7.
  25. Patrignani P. Aspirin insensitive eicosanoid biosynthesis in cardiovascular disease. *Thromb Res* 2003;110:281-6.
  26. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-5.
  30. Hillarp A, Palmqvist B, Lethagen S, Mattiasson I. Mutations within cyclooxygenase-1 gene in aspirin non-responders with recurrence of stroke. *Thromb Res* 2003;112:275-83.
  31. CAPRIE steering committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
  34. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cicchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
  35. MacDonald TM, Wie L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573-4.



I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://larkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

A review on the subject of aspirin resistance and its role in vascular diseases is presented. Although the clinical diagnosis of aspirin resistance is frequently made, little is known about its biochemical background. Only a few follow-up studies, with varying design, have dealt with the possible association between an aspirin resistant phenotype and clinical outcome in patients with atherothrombosis. However, it was recently shown that ibuprofen acts as a competitive inhibitor in the blockage of COX-1. This pharmacodynamic interaction results in secondary aspirin resistance, which may have clinical significance in patients taking both medicines. With the complex nature of vascular diseases in mind, it is not surprising that aspirin used as a single preventive strategy fails in many cases. At present, there is no clear evidence that treatment failure is associated with a particular aspirin resistant phenotype.

**Andreas Hillarp**

Correspondence: Andreas Hillarp, Klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden ([andreas.hillarp@klkemi.mas.lu.se](mailto:andreas.hillarp@klkemi.mas.lu.se))