

Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitets-sjukhuset Huddinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberoende, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu



Plavix och gastrointestinala biverkningar

Ger klopidogrel gastrointestinala biverkningar i mindre utsträckning än acetylsalicylsyra (ASA) i lågdos?

En multisjuk man med ischemisk hjärtsjukdom och diabetes med komplikationer har befunnits även ha en ilsken esofagit. Bland många läkemedel använde han också acetylsalicylsyra (Trombyl) 75 mg. Man satte in kontinuerlig behandling med protonpumpshämmare, och acetylsalicylsyra 75 mg byttes mot klopidogrel (Plavix) 75 mg.

I Fass-texten anges att risken för gastrointestinala händelser är signifikant lägre med klopidogrel än med ASA. Frågeställaren förmodar att det påståendet baseras på CAPRIE-studien, där man jämförde med en ASDos på 325 mg, dvs avsevärt högre än den dos som används för de flesta tillstånd där ASA används profylaktiskt. Finns andra studier än CAPRIE där jämförelser gjorts mellan ASA och klopidogrel?

Bertil Ekstedt/Rune Dahlqvist,
ELINOR (Umeå), april 2004
Drugline Nr: 22039

CAPRIE-studien [1] ingick 19 185 patienter som nyligen genomgått ischemisk stroke eller hjärtinfarkt och patienter med symptomgivande perifer arteriell sjukdom. Patienterna randomiserades till behandling med klopidogrel 75 mg respektive acetylsalicylsyra (ASA) 325 mg, och man följde patienterna i 1–3 år. Man noterade gastrointestinal blödning hos 1,99 procent av dem som behandlades med klopidogrel och hos 2,66 procent av dem som fick ASA ($p < 0,05$). Motsvarande värden för det som bedömdes som allvarlig gastrointestinal blödning var 0,52 procent för klopidogrel och 0,72 procent för ASA ($p < 0,05$). Epigastralgi rapporterades hos 0,97 procent respektive 1,22 procent. Man drar slutsatsen att klopidogrel är, åtminstone, lika säkert som ASA. Man har dock föreslagit att den relativt höga dosen ASA i denna undersökning skulle kunna förklara den högre blödningsfrekvensen i ASA-gruppen, eftersom gastrointestinala biverkningar är korrelerade till dosen ASA [2].

ASA ned till 10 mg/dag har visats reducera prostaglandinerna i ventrikelmukosan till omkring 40 procent [3].

För att studera makroskopiska förändringar i magsäcken vid behandling med klopidogrel i jämförelse med ASA randomiserades 36 försökspersoner till behandling med klopidogrel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag i åtta dagar [4]. Man gjorde gastroskopi före och efter behandlingen och klassificerade mukosaförändringar enligt en erosionsskala. Man fann förändringar hos 12 av 18 patienter i ASA-gruppen jämfört med 2 av 18 i klopidogrelgruppen. Också i denna undersökning har man använt en förhållandevis hög dos ASA.

För att belysa säkerheten av klopidogrel med avseende på gastrointestinal blödning rekryterades 70 patienter med tidigare anamnes på ulkus (ASA-inducerat och icke ASA-inducerat) eller dyspepsi hos vilka indikation för behandling med klopidogrel förelåg [5]. Samtliga patienter behandlades med klopidogrel och följdes i genomsnitt i ett år. Av dem som tidigare haft gastrointestinal blödning utvecklade 22 procent gastrointestinal blödning under studietiden, medan ingen av dem som inte tidigare hade haft någon sådan fick någon blödning ($p=0,007$). Man drar slutsat-

sen att vid behandling med klopidogrel är risken för gastrointestinal blödning stor hos dem som tidigare haft sådan. Man bör dock notera att patientmaterialet är litet.

I en enkelblind randomiserad undersökning av 129 patienter med ASA-inducerat ulkus behandlades alla med omeprazol 20 mg [6]. En grupp av dessa fick fortsätta med ASA (80–160 mg/dag), medan en annan grupp fick klopidogrel (75 mg/dag) istället under studietiden på åtta veckor. Ingen av patienterna i någon av grupperna fick gastrointestinal blödning. Vid gastroskopi efter åtta veckor hade såret inte läkt ut för en patient i vardera gruppen. Tre av patienterna i klopidogrelgruppen och två av patienterna i ASA-gruppen hade kvarstående gastritbesvär.

I en multicentrisk prospektiv observationsstudie ingick 247 patienter med indikation för behandling med lågdos ASA eller annan NSAID [7]. Alla hade nyligen haft magblödning och därför fått behandling med omeprazol 20 mg. Medeluppföljningstiden var 15 månader. Frekvensen övre gastrointestinal blödning efter påbörjande av be-

Synpunkter eller kommentarer? Diskutera på korrespondensplats! Bidrag ställs till jan.lind@lakartidningen.se



forts Plavix och gastrointestinala biverkningar

handlingen var 1/100 patientår. Denna risk är av samma storleksordning som icke-högriskpatienter som behandlas med lågdos-ASA utan omeprazol, men högre än för patienter utan behandling med lågdos-ASA. Någon motsvarande undersökning med H₂-blockerare i stället för omeprazol har vi inte funnit.

Sammanfattningsvis finns en signifikant absolut riskökning för gastrointestinal blödning och allvarlig gastrointestinal blödning vid behandling med ASA 325 mg/dag jämfört med klopidogrel 75 mg/dag enligt CAPRIE-studien. Risken att få gastrointestinal blödning av klopidogrel är hög om man tidigare haft gastrointestinal blödning. Vid behandling av högriskpatienter med omeprazol reduceras

risken för gastrointestinal blödning och andra gastrointestinala biverkningar för både klopidogrel och ASA. Vi har inte funnit någon undersökning som stöder påståendet att gastrointestinala blödningar förekommer mer frekvent med låga doser av ASA (75–160 mg) än med klopidogrel. Högriskpatienter för gastrointestinal blödning, som behandlas med klopidogrel eller ASA, bör även behandlas med protonpumpshämmare.

Referenser

1. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE steering committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
2. MacWalter RS, Shirley CP. A benefit-risk assessment of agents used in the secondary prevention of stroke. *Drug Saf* 2002;25:943-63.
3. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on

mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterol* 1999;117:17-25.

4. Fork FT, Lafolie P, Tóth E, Lindgärde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. *A gastroscopic study. Scand J Gastroenterol* 2000;35:464-9.
5. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, Wong BCY. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:443-9.
6. Ng FH, Wong BCY, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/rebleeding risk – a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:359-65.
7. Lanas A, Rodrigo L, Márquez JL, Bajador E, Pérez-Roldán F, Cabrol J, et al (EMPHASYS study group). Low frequency of upper gastrointestinal complications in a cohort of high-risk patients taking low-dose aspirin or NSAIDs and omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:693-700.

annons