

Brug af antitrombotisk behandling i monoterapi eller kombination og risikoen for øvre gastrointestinal blødning

Et populationsbaseret case-kontrol-studie – sekundærpublikation

Professor Jesper Hallas, kursusreservelæge Michael Dall, reservelæge Alin Andries, overlæge Birthe Søgaard Andersen, specialeadministrerende overlæge Claus Aalykke, overlæge Jane Møller Hansen, seniorforsker Morten Andersen & 1. reservelæge Annmarie Touborg Lassen

Syddansk Universitet, Afdelingen for Klinisk Farmakologi, IST, Forskningsenheden for almen medicin, IST, og Odense Universitetshospital, Infektionsmedicinsk Afdeling C, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling S og Kardiologisk Afdeling B

Resume

Formålet med dette case-kontrol-studie var at vurdere risikoen for alvorlig øvre gastrointestinal blødning (ØGB) ved indtagelse af de nyere antitrombotiske præparater i monoterapi eller i kombination og at kortlægge brugen af kombinerede antitrombotiske behandlinger i baggrundsbefolkningen. Vi fandt 1.443 patienter med ØGB og 57.720 kontrolpersoner i Fyns Amt i perioden 2000-2004. Vi fandt, at brugen af antitrombotiske midler er blevet tiltagende aggressiv, og at kombinationsregimenerne er associerede med en høj blødningsrisiko.

Acetylsalicylsyre (ASA) er hjørnestenen i tromboseprofylaksen hos patienter med arteriosklerose [1, 2]. Inden for de seneste ti år er andre trombocytæmmere taget i brug, hvoraf de vigtigste er clopidogrel og dipyridamol.

Med baggrund i resultater fra store interventionsstudier er brugen af kombinerede antitrombotiske regimener blevet hyppigere over de seneste år [3-5]. Herudover må der forventes en stigende brug af trombocytæmmere i kombination med vitamin K-antagonister (VKA) hos patienter, hvor der er mere end en indikation for tromboseprofylakse, for eksempel patienter med både iskæmisk hjertesygdom og atrieflimren. Der mangler undersøgelser, hvori man klarlægger bivirkningsprofilen for disse præparater givet i kombination.

I nedenstående case-kontrol-studie vurderede vi risikoen for alvorlig øvre gastrointestinal blødning (ØGB) ved indtagelse af de nyere antitrombotiske præparater i monoterapi eller i kombination. Et andet delformål var at kortlægge brugen af kombinerede antitrombotiske behandlinger i baggrundsbefolkningen.

Materiale og metode

Datakilder

Vi anvendte tre datakilder til studiet: Odense Universitets Pharmakoepidemiologiske Database (OPED), Fyns Amts patientadministrative system (FPAS) og Det Centrale Personregister. OPED er et populationsbaseret forskningsregister, der indeholder oplysninger om tilskudsberettigede lægemidler indløst i Fyns Amt siden 1990 [6]. FPAS indeholder blandt andet alle data fra Landspatientregisteret vedrørende Fyns Amt. Det Centrale Personregister blev brugt til udtræk af kontrolpersoner.

Cases og kontrolpersoner

Vores cases blev defineret efter fire kriterier:

- Patienten havde været indlagt med peptisk ulcus eller øvre gastrointestinal blødning (ICD-10-kode: K25-K29) som hoveddiagnose på et af Fyns Amts sygehuse i perioden fra den 1. januar 2000 til den 31. december 2004.
- Der var signifikant blødning, defineret som melæna, subnormalt hæmoglobinniveau eller behov for transfusion.
- Der var ved endoskopi eller kirurgi fundet en potentiel blødningsårsag i ventrikel eller duodenum.
- Patienten havde haft bopæl i Fyns Amt i mindst 12 måneder på indeksdatoen.

Alle med varicesygdom blev ekskluderet.

Med henblik på identifikation af cases gennemgik vi 4.449 epikriser fra ovenstående femårige periode. Hver case blev kun inkluderet en gang i studieperioden, ved den første blødningsepisode. I alt 1.443 validerede cases blev inkluderet.

Kontrolpersoner, 40 for hver case, eller 57.720 i alt, blev udtrukket ved en *risk-set sampling* [7]. I korthed udtrak vi kontrolpersonerne tilfældigt blandt alle de personer, som matchede vores indekscase med hensyn til alder (inden for ti år) og køn, og som havde haft bopæl i Fyns Amt i mindst 12 måneder forud for indeksdatoen. Kontrolpersonerne blev tildelt samme indeksdato som den tilsvarende case.

Analyse

Følgende antitrombotiske midler blev inkluderet i studiet: lavdosis ASA, clopidogrel, dipyridamol og VKA. Vi definerede

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

rede nuværende brug af et lægemiddel som indløsning af en recept på lægemidlet inden for de seneste 90 dage. Nylig brug defineredes ved, at den sidste recept var indløst 91-180 dage før indeksdatoen, og tidligere brug defineredes ved, at sidste recept på lægemidlet var indløst mere end 180 dage før indeksdatoen. Disse kriterier blev benyttet for samtlige lægemidler i studiet. Vi har baseret vores resultater på nuværende brug, medmindre andet er anført.

Som potentielle konfoundere inkluderede vi nuværende brug af nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) (inklusive selektive COX-2-hæmmere), selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI), ulcusmidler, systemiske kortikosteroider, nitratpræparater, tidligere diagnosticeret ulcus-sygdom eller ØGB (mere end en måned før indeksdatoen), diabetes, iskæmisk hjertesygdom, alkoholrelaterede diagnoser og brug af disulfiram. Hver af disse viste en statistisk signifikant association med ØGB i en univariat analyse. Konfoundere blev kontrolleret ved betinget logistisk regression. Resultaterne er vist med 95% konfidensinterval.

Forbrugsanalyse

Med henblik på at beskrive ændringen i brugen af antitrombotisk medicin udtrak vi alle 830.000 recepter på antitrombotisk medicin for hele baggrundsbeholdningen fra perioden 1995-2004. Hver recept blev tildelt et 90-dages-eksponeringsvindue, og alle brugere blev kortlagt med hensyn til perioder med monoterapi og kombineret terapi inden for hvert kalenderår. Derved kunne vi beregne den samlede persontid eksponeret for diverse kombinationsregimener inden for perioden.

Resultater

I alt var 380 (26,3%) af 1.443 cases eksponeret for mindst et af

de fire typer af antitrombotiske præparater. Casene var mere belastet af kronisk sygdom og var hyppigere brugere af ulcerogene lægemidler som f.eks. NSAID, antitrombotiske præparater og SSRI end kontrolpersonerne [8]. I alt 127 cases (8,8%) døde inden for 30 dage efter deres indeksdato.

Tabel 1 viser resultaterne af den univariate og multivariate analyse. Vi fandt gennemgående højere odds-ratio (OR) for kombinationer af antitrombotika end for monoterapi. Der var for få cases eksponeret for tre eller flere antitrombotiske præparater til at estimere OR. Alle estimater for tidligere brug var konsekvent lavere end for nuværende brug, og konfidensintervallet inkluderede 1,0, fraset estimatet for VKA (1,3-2,4). Resultatet for nylig brug viste intermediære værdier mellem nuværende brug og tidligere brug for ASA og VKA (data fremgår ikke af tabellen).

Figur 1 viser udviklingen i brug af kombinationsbehandling for antitrombotiske lægemidler. For alle kombinationer var der en stor stigning inden for perioden 1995-2004. Den samlede eksposition var 758 personår i 2000 og 3.978 personår i 2004, en stigning på 425% på fire år.

Vedrørende beregninger af *number needed to harm* henvises til originalpublikationen [8].

Diskussion

Vores primære fund i dette studie er, at kombineret brug af antitrombotisk medicin er stærkt stigende, hvilket er forbundet med en høj risiko for ØGB. Der synes at være tale om en synergistisk effekt, hvorved risikoen ved kombineret brug overstiger en simpel addition af risici.

Vi fandt lidt overraskende ingen risiko forbundet med brug af clopidogrel som monoterapi. Evidensen for en gastrotoxiske effekt af clopidogrel er beskeden og for det meste in-

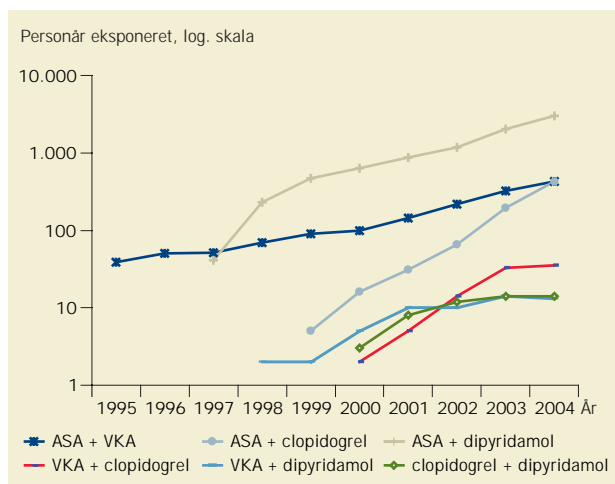
Tabel 1. Univariate og justerede odds-ratioer for sammenhængen mellem brug af antitrombotiske lægemidler og øvre gastrointestinal blødning.

	Antal cases eksponerede/ueksponerede	Antal kontrolpersoner eksponerede/ueksponerede	Univariate odds-ratioer (KI)	Justerede odds-ratioer (KI) ^a
<i>Monoterapi, nuværende brug</i>				
ASA alene	196/1.063	4.123/50.498	2,4 (2,0-2,8)	1,8 (1,5-2,1)
Clopidogrel alene	12/1.063	203/50.498	3,1 (1,7-5,6)	1,1 (0,6-2,1)
VKA alene	56/1.063	1.227/50.498	2,2 (1,7-3,0)	1,8 (1,3-2,4)
Dipyridamol alene	36/1.063	738/50.498	2,4 (1,7-3,4)	1,9 (1,3-2,8)
<i>Brug af to antitrombotika, nuværende brug</i>				
ASA og clopidogrel	13/1.063	49/50.498	12,6 (6,6-24)	7,4 (3,5-15)
ASA og VKA	16/1.063	114/50.498	6,4 (3,7-11)	5,3 (2,9-9,5)
Dipyridamol og ASA	44/1.063	737/50.498	3,1 (2,2-4,2)	2,3 (1,7-3,3)
<i>Tidligere brug</i>				
ASA alene	108/886	3.990/44.968	1,5 (1,2-1,8)	0,93 (0,7-1,2)
Clopidogrel alene	4/990	111/48.847	1,8 (0,7-5,1)	0,75 (0,3-2,2)
Dipyridamol alene	2/992	152/48.806	0,8 (0,2-2,9)	0,4 (0,1-1,6)
VKA alene	48/946	1.028/47.930	2,4 (1,8-3,3)	1,8 (1,3-2,4)

ASA = Lavdosis-acetylsalicylsyre; VKA = vitamin K-antagonister; KI = 95% konfidens-interval.

a) Justeret for tidligere udskrivningsdiagnose i form af ventrikel/duodenalt ulcus, blødende ventrikel/duodenalt ulcus, kronisk obstruktiv lungesygdom, iskæmisk hjertesygdom, alkoholrelaterede diagnoser eller disulfirambrug, levercirrose, nyresygdom og tidligere *Helicobacter pylori*-eradikation. Derudover for samtidig brug af nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, mavesårsmidler, systemiske kortikosteroider, nitratpræparater og selektive serotonin-genoptagelseshæmmere.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Brug af antitrombotiske kombinationsbehandlinger i Fyns Amt 1995-2004. Bemærk den logaritmiske y-akse.
ASA = lavdosis-acetylsalicylsyre; VKA = vitamin K-antagonister.

direkte. Der foreligger ingen større randomiserede forsøg, hvori man sammenligner clopidogrelmonoterapi med placebo hos patienter med behov for antitrombotisk terapi. Det er påvist, at clopidogrel kun giver en beskedent erosiv påvirkning af ventrikelslimhinden [9], at clopidogrelmonoterapi giver færre blødninger end ASA-monoterapi [3], og at clopidogrelmonoterapi giver højere blødningsrisiko end ASA i kombination med esomeprazol [10]. Hvorvidt denne sidste forskel beror på en blødningsfremkaldende effekt af clopidogrel eller en beskyttende effekt af esomeprazol er uafklaret. Resultaterne af vores arbejde indikerer, at clopidogrel i sig selv ikke medfører nogen risiko for ØGB, men når det gives i kombination med ASA, øges risikoen ud over det, der kendes for ASA brugt som monoterapi.

Et andet overraskende fund var den moderat forhøjede OR for dipyridamol brugt som monoterapi. Her er sikkerhedsdata fra større kliniske forsøg også sparsomme, i det væsentlige begrænset til Second European Stroke Prevention Study [4]. Antallet af alvorlige blødninger ved dipyridamol brugt som monoterapi var ikke forskellige fra antallet af alvorlige blødninger ved placebo, men der var tale om få blødningsepisoder, og typen af blødning var ikke beskrevet.

En af styrkerne ved vores studie er den manuelle validering af alle casene. Validiteten af lægemiddeloplysningerne er generelt høj [6]. En begrænsning er, at høj- og lavdosis-ASA samt ibuprofen 200 mg sælges i håndkøb og derfor i et vist omfang ikke er registreret. Ved at sammenholde tallene fra OPED med oplysninger om det totale forbrug fra Lægemiddelstyrelsen kan vi estimere, at andelen købt uden recept var 1,5% for lavdosis-ASA (≤ 150 mg), 93% for højdosis-ASA (500 mg) og 12% for NSAID. En anden begrænsning er, at der mangler data for visse konfoundere som tobaks- og alkoholforbrug. Vi fandt, at en markør for alkoholmisbrug, en diagnose lydende på kronisk obstruktiv lungesygdom og brug af

NSAID på recept alle var risikofaktorer for ØGB i sig selv (OR 6,0, 3,2 og 4,9). Deres inklusion eller eksklusion i den multivariate model ændrede imidlertid ikke vores estimer af OR for sammenhængen mellem antitrombotika og blødning (data ikke vist). Vi finder det derfor usandsynligt, at der er udtalt residualkonfounding ved rygning, alkoholindtag eller brug af håndkøbs-NSAID.

Vores studie præsenterer udelukkende data for skadevirkninger ved brugen af antitrombotiske lægemidler. Der mangler i øjeblikket studier, hvori man identificerer de patientgrupper, hvor balancen mellem risici og gavn ikke er favorabel.

Korrespondance: *Jesper Hallas*, Afdelingen for Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet, Odense, DK-5230 Odense. E-mail: jhallas@health.sdu.dk

Antaget: 13. december 2006

Interessekonflikter: *Jesper Hallas* har modtaget honorar for undervisning for Astra-Zeneca samt for LIF, herudover forskningslegater fra Novartis og Nycomed. *Jane Møller Hansen* har modtaget honorar for undervisning for Astra-Zeneca.

This article is based on a report first published in the BMJ 2006;doi:10.1136/bmj.38947.697558.AE

Litteratur

- Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004;292:1867-74.
- 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.
- CAPRIE steering group. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- Gaist D, Sørensen HT, Hallas J. The Danish Prescription Registries. *Dan Med Bull* 1997;44:445-8.
- Rothman K. *Epidemiology, an introduction*. Oxford: Oxford Press 2002:78.
- Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and the risk of serious upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2006;333:726-30.
- Fork FT, Lafolie P, Toth E et al. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:464-9.
- Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.