

Clopidogrel og øvre gastrointestinal blødning

Overlæge Finn Møller Pedersen,
e-mail: finn.moeller.pedersen@ouh.fyns-amt.dk &
professor Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Odense Universitetshospital,
Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S

Risikoreduktionen ved behandling af iskæmiske sygdomme med acetylsalicylsyre (ASA) som profylakse er veldokumenteret og andrager ca. 25% (absolut risiko-reduktion på ca. 4%) for myokardieinfarkt, iskæmisk cerebralt attack og vaskulær død. Derfor betragtes ASA som førstegangsvalg ved sekundær profylakse til patienter med arteriosklerotisk karlidelse.

ASA-behandling er dog forbundet med komplikationer. Risikoen for øvre gastrointestinal blødning fordobles ved lave doser og forøges yderligere ved større doser, eller hvis der er tale om patienter med tidligere gastrointestinal ulcusblødning. Denne risiko kan reduceres ved samtidig behandling med protonpumpehæmmere. Derfor anbefales denne kombination til patienter med høj risiko for ulcuskomplikationer [1].

Clopidogrel (CLO) er ny trombocythæmmer til behandling af iskæmiske sygdomme. CLO har vist sig bedre end ASA ved sekundær profylakse ved iskæmisk karsygdom (absolut risiko-reduktion/år på 0,51%) med en samtidig lavere forekomst af svær gastrointestinal blødning (0,49% versus 0,71%), men studiet var ikke designet med henblik på sidstnævnte [2]. Ved ustabil angina pectoris og non-ST-elevations myokardieinfarkt fandtes ASA + CLO-behandling at være signifikant bedre end ASA-behandling alene (absolut risiko-reduktion på 2,1%). Tillæg af CLO til ASA-behandling gav dog anledning til et signifikant øget antal alvorlige blødningsepisoder inklusive gastrointestinale blødninger [3].

Ifølge The American College of Cardiology-American Heart Associations retningslinjer anbefales CLO til patienter med overfølsomhed eller større gastrointestinal intolerans over for ASA [4].

I en netop publiceret undersøgelse stiller Chan FKL *et al* i høj grad spørgsmålstegn ved ovenstående anbefalinger. Man har i et randomiseret kontrolleret dobbeltblindet forsøg sammenlignet ASA + esomeprozol (ESO) med CLO's effekt på frekvensen af blødende recidivulcus hos en gruppe højrisikopatienter [5].

En ASA-anvendende (≤ 325 mg/dag) patientgruppe, som havde øvre gastrointestinal blødning, blev screenet, ulcus/erosionsbetaget blødning blev bekræftet ved endoskopi og *Helicobacter pylori* (Hp)-status blev bestemt. Patienterne modtog herefter behandling med protonpumpehæmmer, og Hp-positive patienter fik Hp-eradikationskur i en uge. Ulcus' op-

heling blev endoskopisk bekræftet efter otte uger. Hp-negative patienter med øpholet ulcus og behov for antitrombotisk terapi blev inkluderet. Ekskluderet blev patienter med behov for ikkesteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), cyclooxygenase-2-hæmmere, medicinsk antikoagulation, kortikosteroider; tidligere gastrokirurgiske indgreb, ASA- eller CLO-allergi, tilstedeværelse af erosiv øsofagitis, ventrikel-obstruktion, dialysekrævende nyreinsufficiens, terminal sygdom eller cancer.

Patienterne blev randomiseret til enten 75 mg CLO daglig + ESO-placebo to gange daglig eller 80 mg ASA daglig + ESO 20 mg to gange daglig i 12 måneder. De primære effektmål var recidivulcusblødning. Sekundære effektmål var nedre gastrointestinal blødning og ikkegastrointestinale blødninger.

I alt 492 patienter blev fundet ved screening, og efter eksklusion deltog 320 patienter (159 ASA + ESO; 161 CLO). Den kumulative incidens af recidivulcusblødning i løbet af 12 måneder var 8,6% (95% konfidensinterval: 4,1-13,1%) i CLO-gruppen og 0,7% (95% konfidensinterval: 0,0-2,0%) i ASA + ESO-gruppen (*intention-to-treat*) ($p = 0,001$). Der var ingen forskel i incidensen af nedre gastrointestinale blødninger. Der er ingen umiddelbar forklaring på, hvorfor disse højrisikopatienter i CLO-behandling fik blødende ulcussygdom. Måske konverterer CLO asymptomatiske spontane ulcerationer til blødende ulcerationer.

Man kunne ønske sig forsøget foretaget med en europæisk gruppe patienter, men resultaterne rejser tvivl om sikkerheden af CLO-behandling af højrisikopatienter og sætter således spørgsmålstegn ved The American College of Cardiology-American Heart Associations retningslinjer. Det omtalte studium viser, at patienter med tidligere blødende ulcussygdom bør behandles med ASA + protonpumpehæmmer og ikke CLO.

Litteratur

1. Peura D, Malfartheiner P. Dichotomies and directions in acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19 (suppl 1):77-80.
2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996;348:1329-39.
3. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial group (CURE). Effects of clopidogrel in addition to Aspirin in patients with coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW *et al*. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
5. 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.