

BUDSKABER

Dipyridamol (Persantin Retard, Asasantin Retard) – skift dine patienter til clopidogrel

Knap 2200 patienter i Region Midtjylland er i behandling med dipyridamol i kombination med acetylsalicylsyre. Clopidogrel er 1. valg til iskæmisk apopleksi. Behandlingen med clopidogrel er ligeså god, hvis ikke bedre end dipyridamol+acetylsalicylsyre (ASA). Det foreslås at skifte patienter i dipyridamol/ASA behandling til clopidogrel.

- Clopidogrel 75 mg dagligt er 1. valg til sekundær tromboseprofylakse efter iskæmisk apopleksi/TCI uden atrieflimren. Behandlingen er livslang
- Fordele ved clopidogrel fremfor dipyridamol+ASA er
 - Dosering 1 gang dagligt
 - Færre bivirkninger
 - Meget billigere behandling, 0,6 kr.pr. dag mod 6,2 kr. for dipyridamol+ASA
- Clopidogrel og dipyridamol+ASA er ligeværdige på baggrund af sammenlignelig antitrombotisk effekt og risiko for alvorlige blødninger
- >10 % får hovedpine eller gastrointestinale gener ved brug af dipyridamol+ASA
- Kombinationstabletten Asasantin Retard indeholder 50 mg ASA, hvilket ikke er tilstrækkeligt ved samtidig perifer aterosklerose eller iskæmisk hjertesygdom – bør generelt ikke anvendes

Rent praktisk

- Skift af behandling kan foregå umiddelbart
 - Dag 1 ophør med dipyridamol/ASA
 - Dag 2 opstart med clopidogrel
- Ved indikation for PPI under behandling med clopidogrel anbefales lav dosering af pantoprazol 20 mg



UDDYBENDE INFORMATION

Valg af trombocythæmmer ved iskæmisk apopleksi/TCI uden atrieflimren er beskrevet i behandlingsvejledning fra RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) »Tromboseprofylakse som Sekundær Profylakse ved Apopleksi«, opdateret i 2016 [1].

PRÆPARATER, DOSERING OG PRISER [2,3]

Præparat og dosering	Behandlingspris pr. dag (04.11.2019)
Clopidogrel 75 mg x 1	0,6 kr.
Asasantin retard komb. (dipyridamol+ASA) 200 mg+25 mg x 2 daglig	6,2 kr.
Persantin Retard (dipyridamol) 200 mg x 2 dagligt + ASA 75 mg x 1 dagligt	7,1 kr.

(Persantin tabl. 100 mg x 4 bør ikke anvendes ved iskæmisk apoplexi)

Virkningsmekanisme

Clopidogrel: Den aktive metabolit hæmmer trombocytfunktionen ved at binde sig irreversibelt til trombocytterne. Normal hæmostase kan forventes ca. 7 dage efter seponering [5,6].

Dipyridamol: Virker primært vasodilaterende ved at øge niveauet af adenosin. Er desuden en svag hæmmer af trombocytfunktionen. I monoterapi uden ASA øger dipyridamol ikke blødningsrisikoen [9,10]. ASA: Hæmmer trombocytfunktionen via en irreversibel hæmning af tromboxan syntesen. Normal hæmostase kan forventes ca. 3 dage efter seponering [9].

Indikationer

Sekundær tromboseprofylakse hos patienter med trombotisk apoplexi eller TCI [2].

Clopidogrel desuden sekundær tromboseprofylakse hos patienter med tidligere myokardieinfarkt (og intolerans over for ASA) eller perifer arteriel sygdom [2].

Effekt og bivirkninger

Clopidogrel 75 mg dagligt og dipyridamol 200 mg + ASA 25 mg 2 gange dagligt er ligestillede på baggrund af sammenlignelig antitrombotisk effekt og forekomst af alvorlige blødninger [1]:

Et randomiseret studie [8] sammenlignede effekten af clopidogrel 75 mg dagligt versus dipyridamol 200 mg + ASA 25 mg 2 gange dagligt hos patienter med tidligere apoplexi/TCI (godt 20.000 patienter med en gennemsnitlig follow up på 2,5 år). Forekomsten af ny apoplexi var 9,0 % i dipyridamol/ASA gruppen og 8,8 % i clopidogrel-gruppen (ikke statistisk signifikant forskel mellem grupperne).

Der var flere større blødninger (HR=1,15 (1,00-1,32)) og flere intrakranielle blødninger (HR=1,42 (1,11 to 1,83)) i dipyridamol/ASA gruppen. Netto risikoen for ny apoplexi eller alvorlige blødninger var ens i de to grupper [8]. Over 10 % får hovedpine, svimmelhed eller gastrointestinale gener ved brug af dipyridamol+ASA. Disse bivirkninger aftager dog ofte indenfor få dage [1,4]. Forekomsten af gastrointestinale gener ved brug af clopidogrel er 1-10 %. Hovedpine forekommer hos < 1 % [5].



Farmakokinetik og interaktioner

Clopidogrel er et prodrug, der omdannes til en aktiv metabolit ved CYP2C19 og i mindre grad ved CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Metabolitterne udskilles renalt og via fæces [5,6]. Lægemidler, der hæmmer CYP2C19 forventes at nedsætte niveauet af den aktive metabolit. Den kliniske relevans er usikker, men samtidig behandling med moderate-stærke hæmmere af CYP2C19 frarådes (fx omeprazol, esomepra-zol, fluoxetin, fluconazol og carbamazepin) [5]. Pantoprazol og lansoprazol påvirker i mindre grad aktiviteten af clopidogrel, hvorfor kun disse anbefales ved behov for samtidig behandling med PPI [5,6,7].

Dipyridamol metaboliseres ved konjugering i leveren til metabolitter med lav aktivitet, der udskilles med fæces [4]. ASA hydrolyseres af esteraser til salicylsyre. Salicylsyre metaboliseres i leveren og udskilles renalt [4]. Der er øget blødningsrisiko ved samtidig behandling med andre antitrombotika (fx warfarin, NOAK, ASA), NSAID og SSRI [5].

Praktisk omkring behandlingen

Ifølge RADS er clopidogrel (75 mg x 1 dagligt) 1. valg til vedligeholdelsesbehandling af patienter med iskæmisk apopleksi/TCI uden atrieflimren. Behandlingen er livslang [1]. For at sikre fuld trombocyt-funktion bør clopidogrel seponeres 7 dage før planlagte, større kirurgiske indgreb [5]. Dipyridamol skal seponeres dagen før, og ASA 3 dage før. Ved hyppig behov for kirurgi anbefales derfor dipyridamol+ ASA fremfor clopidogrel [1].

Asasantin Retard indeholder 50 mg ASA, hvilket ikke er tilstrækkeligt ved samtidig perifer aterosklerose eller iskæmisk hjertesygdom [1,4].

Dipyridamol virker vasodilaterende og bør anvendes med forsigtighed til patienter med ustabil angina pectoris, nyligt myokardieinfarkt, inkomenseret hjerteinsufficiens eller aortastenose [4].

REFERENCER

- [1] Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat og behandlingsvejledning Trombose- profylakse som Sekundær Profylakse ved Apopleksi. 2016.
<https://rads.dk/media/2076/beh-apopleksi-feb-2016.pdf>
- [2] Pro.medin.dk. Citeret 16.02.2017
- [3] Medicinpriser.dk Citeret 04.11.2019
- [4] Asasantin Retard. Produktresumé.dk 04.11.2019
- [5] Clopidogrel. Produktresumé.dk 04.11.2019
- [6] Micromedex. <http://www.micromedexsolutions.com>
Citeret 16.02.2017
- [7] Interaktionsdatabasen.dk Citeret 04.11.2019
- [8] Sacco RL, Diener HC, Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008 Sep 18;359(12):1238-51
- [9] Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling 2016.
- [10] Persantin Retard. Produktresumé.dk. 04.11.2019.



Dokumentet er udarbejdet af repræsentanter fra Klinisk Farmakologisk Afdeling, AUH, farmaceuter fra Medicinteamet og praktiserende læger.

Det faglige indhold er godkendt i de relevante specialist-grupper og Den Regionale Lægemiddelkomité.



INSPIRATION

Dipyridamol (Persantin Retard, Asasantin Retard) – skift dine patienter til clopidogrel

Du kan få overblik over dine patienter i din praksis via journalsystemets statistikprogram (se vejledning).

Når du har overblik over dine patienter i denne gruppe, kan du ved at gennemgå disse finde de patienter, hvor behandlingen skal revurderes.

Mulige ideer til indkaldelse af patienter

- Via brev
- Via telefon
- I forbindelse med receptfornyelse
- I forbindelse med anden kontakt med patienten.

Overvejelser i forbindelse med konsultation

- Hvem har startet behandlingen og hvornår?
- Vurder effekt og fortsat indikation
- Vurder evt. bivirkninger
- Læg plan for eventuel fortsat behandling og opfølgning, herunder seponering eller medicinomlægning

Ved gennemførte konsultationer afregnes efter gældende regler.

