

Klopidogrel – dyr trombocythämmare med liten marginalnytta

I en synnerligen väl genomförd klinisk prövning har den nya trombocythämmaren klopidogrel (Plavix) visat sig ha dokumenterade positiva effekter mot insjuknande i hjärt-kärlsjukdom hos högriskpatienter. Men Plavix är dyrt och ger marginella kliniska vinster jämfört med acetylsalicylsyra. Frågetecken finns kring effekten hos de stora patientgrupperna med ischemisk hjärtsjukdom och stroke. Preparatet har en klart ogynnsam kostnadseffektivitetsprofil.

Klopidogrel, marknadsfört under namnet Plavix, är en ny trombocythämmare som lanseras som profylax mot ischemiskt stroke, hjärtinfarkt och vaskulär död hos patienter med avancerad aterosklerotisk sjukdom. Preparatet är en vidareutveckling av tiklopidin (Tiklid) och är liksom detta en tienopyridinförening. Till skillnad från tiklopidin saknar klopidogrel allvarliga biverkningar i form av benmärgsdepression.

Väl genomförd studie

Klopidogrel har utvärderats i en mycket stor och mycket väl genomförd randomiserad prövning, CAPRIE [1]. Över 19 000 personer som haft hjärtinfarkt, hjärninfarkt eller TIA eller som hade kliniskt manifest perifer artärsjukdom randomiserades till klopidogrel 75 mg dagligen eller acetylsalicylsyra (ASA) 325 mg dagligen.

Uppföljningstiden var i genomsnitt 1,9 år, dvs över 36 000 observationsår sammantaget. Som primär utfallsvariabel hade man valt det sammanlagda antalet patienter som under studiens gång drabbades av hjärtinfarkt, isch-

emiskt stroke (hjärninfarkt eller TIA) eller kardiovaskulär död.

Relativ kontra absolut riskreduktion

I marknadsföringen betonas de relativa skillnaderna till klopidogrels fördel: jämfört med ASA en relativ riskreduktion på 8,7 procent i primärfall, dvs ischemiskt stroke, hjärtinfarkt eller vaskulär död. Detta kan tyckas vara en god riskreduktion. Men i den Lancetartikel där huvudresultaten redovisats har det kumulerade antalet kliniska händelser det utseende som beskrivs i Figur 1.

I studien drabbades 939 personer i klopidogrelgruppen av hjärtinfarkt, hjärninfarkt, TIA eller kardiovaskulär död. Motsvarande siffra i ASA-gruppen var 1 021. Mycket riktigt var den relativa riskreduktionen 8,7 procent. Men den absoluta riskreduktionen var inte så imponerande – 0,51 procent per behandlingsår (under ett år drabbades 5,32 procent i klopidogrelgruppen och 5,83 procent i ASA-gruppen av något av de kliniska utfallen). I absoluta tal kan effekten beskrivas som i Figur 2.

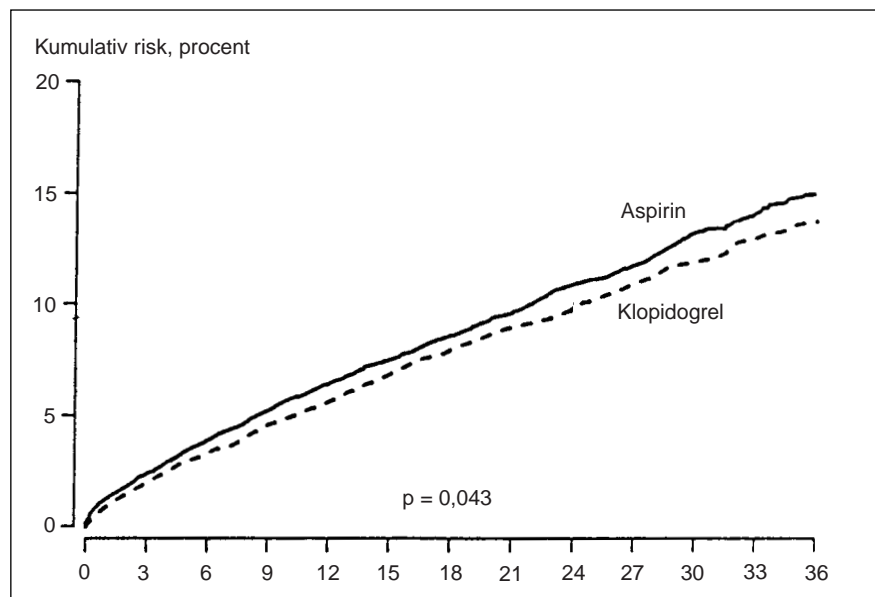
Liknar studiepatienterna mina egna?

Nästa bekymmer när resultaten av CAPRIE skall tolkas gäller de tre pati-

”Tills vidare är en rimlig strategi för oss förskrivare att hos patienter som haft hjärtinfarkt, TIA eller hjärninfarkt betrakta klopidogrel som ett tredjehandspreparat efter ASA och kombinationen ASA–dipyridamol. Klopidogrelens givna plats i terapin är när biverkningar uppträder vid användande av de andra trombocythämmande preparaten.”

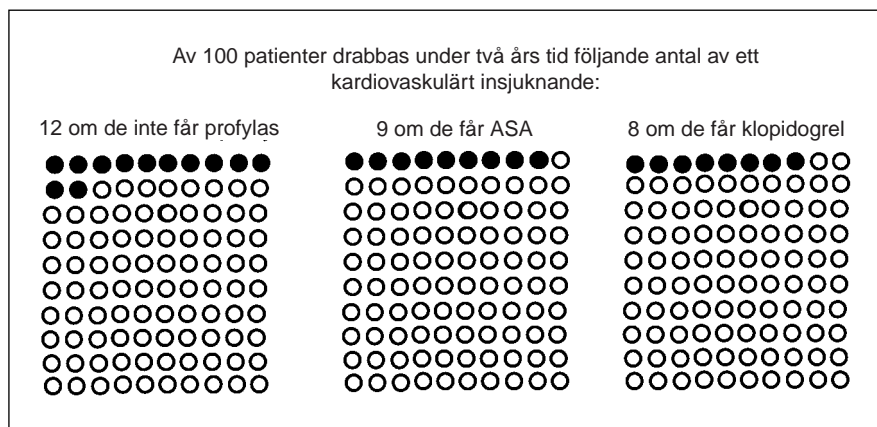
entgrupper som inkluderats: de med hjärtinfarkt, med hjärninfarkt/TIA samt de med perifer artärsjukdom. Vardera gruppen bidrog med en tredjedel av patienterna, men det var egentligen bara i gruppen med perifer artärsjukdom som

Figur 1. Kumulativ risk för ischemiskt stroke, hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död, ur CAPRIE-studiens originalpublikation [1]. Återges med tillstånd från Lancet.



Författare

KJELL ASPLUND,
professor, medicinska kliniken,
Norrlands Universitetssjukhus,
Umeå.



Figur 2. Om 100 patienter behandlas med klopidogrel under två år i stället för med ASA undviker man ett insjuknande eller dödsfall i hjärt-kärlsjukdom.

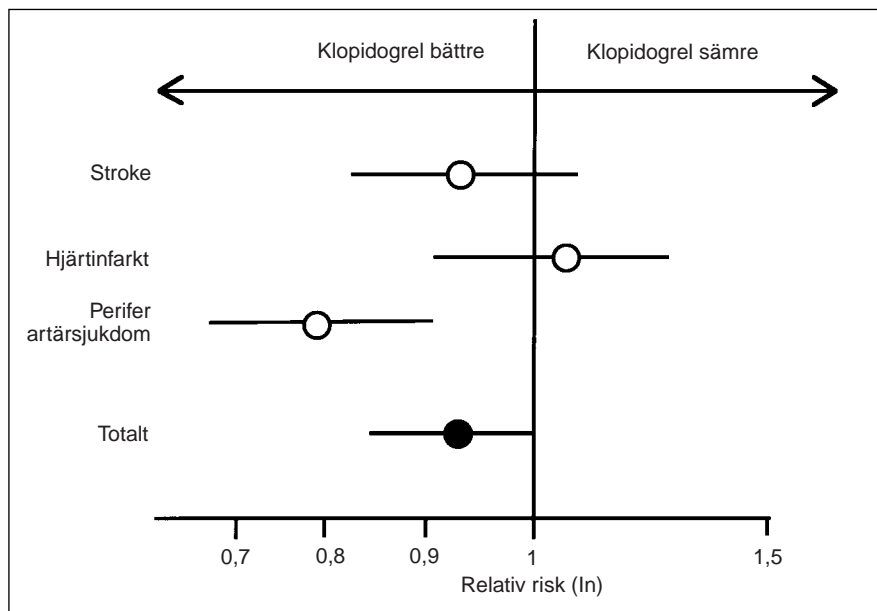
man nådde gynnsamma effekter (Figur 3).

Man kan inte kritisera försöksuppläggningsen eller hur analyserna genomförts – studien är föredömlig i dessa avseenden. Men hur skall resultaten tolkas?

En grundläggande fråga när resultaten från en klinisk prövning skall tillämpas av den enskilda läkaren är: Liknar studiepatienterna mina egna?

Jag har som läkare en patient framför mig som drabbats av hjärtinfarkt eller stroke. Har jag underlag för att säga att hon har lägre risk att återinsjukna i hjärt-kärlsjukdom om hon tar klopidogrel i stället för salicylika? Knappast.

Figur 3. Relativ riskreduktion och 95-procentiga konfidensintervall per undergrupp av inkluderade patienter. Baserat på data ur CAPRIE-studiens originalpublikation [1].



Har patienten allvarlig perifer kärlsjukdom är underlaget för att rekommendera det nya, dyrare preparatet bättre.

Klopidogrel marknadsförs som »en ny trombocythämmare som ger förbättrat skydd för patienter med ökad risk för ischemiskt stroke, hjärtinfarkt och vasculär död». Kanske formellt korrekt – men förledande. För de patienter med hjärtinfarkt, TIA eller hjärninfarkt där man överväger sekundärprofylax med trombocythämmare har klopidogrel ingen dokumenterad effekt.

I den muntliga läkemedelsinformationen framhålls att klopidogrel är kostnadseffektivt.

Enkla beräkningar ger vid handen att det blir mycket dyrt att använda klopidogrel som sekundärprofylax. Redan om man accepterar de för Plavixförsäljningen gynnsammaste villkoren – 8,7 procent relativ och 0,51 procent absolut riskreduktion över hela den kardiovas-

kulära linjen – så hamnar årskostnaden i miljonklassen för att undvika ett insjuknande/dödsfall i hjärt-kärlsjukdom. I förhållande till ASA behöver ytterligare 200 patienter behandlas till en årlig marginalkostnad av ca 1,2 miljoner kronor.

I patientgrupper med svag eller ingen säkerställd effekt (efter hjärtinfarkt eller stroke) blir kostnaderna svårberäknade. Om det hos dessa patienter överhuvudtaget skulle finnas gynnsamma effekter måste, gentemot salicylika, marginalkostnaderna för ett undviket hjärt-kärlinsjuknande uppgå till flera miljoner kronor.

En möjlig vinst är att färre klopidogrel- än ASA-behandlade drabbas av svår gastrointestinal blödning. Men den absoluta riskreduktionen är mycket beskedlig: den kan beräknas till 0,11 procent per år utifrån CAPRIE-studiens resultatredovisning [1]. Med andra ord krävs att man behandlar över 900 patienter med klopidogrel i stället för ASA för att en allvarlig gastrointestinal blödning skall undvikas. Det bör också påpekas att ASA-dosen i CAPRIE-studien var högre (325 mg per dag) än den som oftast används i svensk klinisk praxis (75–160 mg per dag).

Mer sofistikerade kostnadseffektivitetsanalyser nyligen genomförda i Stor-

Utdrag ur SBU Alerts sammanfattande bedömning av klopidogrel [4].

»Effekten av klopidogrel har jämförts med effekten av ASA i en randomiserad, kontrollerad studie på mer än 19 000 patienter. De sjukdomar man inriktade sig på att förhindra var stroke, hjärtinfarkt och död i hjärt-kärlsjukdom. Efter en uppföljningstid på 1,9 år fann man 0,5 procent absolut skillnad till fördel för klopidogrel. Det innebär att man för att förhindra ett fall av nämnda sjukdomar, utöver vad som åstadkoms med ASA, måste behandla 196 patienter med klopidogrel under ett år. Kostnaden för att förhindra ett sjukdomsfall är cirka 1,2 miljoner kronor.

Det finns god kunskap om behandlingens korttidseffekter. Långtidseffekt av behandling utöver 1–3 år saknas liksom publicerade resultat om kostnadseffektivitet.

Årskostnaden för klopidogrel per patient är omkring 6 000 kronor högre än för ASA. En övergång från ASA till klopidogrel skulle innebära marginella positiva hälsoeffekter och kraftigt ökade läkemedelskostnader.»

britannien visar kostnader på drygt 1 miljon kronor för ett undviket kliniskt utfall [2]. Därtill har The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (Kanadas motsvarighet till SBU) nyligen bedömt att klopidogrel har en ogynnsam kostnadseffektivitetsprofil och man förordar därför ASA som förstahandsmedel [3]. SBU har i ett av sina Alertdokument gjort en likartad bedömning (Faktaruta).

Klopidogrel i tredje hand

Så ser de bedömningar och kalkyler ut som finns redovisade i den vetenskapliga litteraturen. I prissförhandlingar har företaget använt en egen ekonomisk kalkyl, utförd av en av Sveriges ledande hälsoekonomer och tillgänglig som ett internt dokument vid företaget. Denna rapport har inte utsatts för vetenskaplig granskning och den kommer förmodligen aldrig att publiceras i någon vetenskaplig tidskrift.

Beräkningarna bygger en modellanalys som i sin tur baseras på en rad antaganden snarare än på reella observationer. Utifrån den interna rapporten är det omöjligt att genomskåda om de antaganden som gjorts beträffande t ex effekterna av klopidogrel över mycket lång tid är rimliga eller inte. Anledningen är dels att de grundläggande antagandena inte redovisas, dels att empiriskt underlag helt enkelt saknas.

Tills vidare är en rimlig strategi för oss forskrivare att hos patienter som haft hjärtinfarkt, TIA eller hjärninfarkt betrakta klopidogrel som ett tredjehandspreparat efter ASA och kombinationen ASA-dipyridamol. Klopidogrelens givna plats i terapin är när biverkningar uppträder vid användande av de andra trombocythämmande preparaten.

Referenser

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
2. Overell JR, Walker A, Weir CJ, Lees CR. The cost effectiveness of clopidogrel and the combination of aspirin and dipyridamol in stroke prevention (abstract). *Cerebrovasc Dis* 1999; 9, suppl 1:66.
3. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Clopidogrel: An alternative of acetylsalicylic acid and ticlopidin in antiplatelet therapy? Issue 6, *Issues in Emerging Health Technologies* 1999.
<http://www.ccohta.ca/research/ews/ews6-e.pdf>
4. SBU Alert. Trombocythämmande läkemedel – klopidogrel (Plavix). Stockholm: SBU, 2000.
<http://alert.sbu.se/METODER.ASP>

Psykatridebatten:

Schizofreni – en behandlingsmodell

Marcus Heilig diskuterade i ett inlägg återskapandet av »den medicinska kulturen inom psykiatri» [1]. Det följdes av mot-hugg [2-4]. Psykiatriska föreningen försökte medla och tala om smärtgränser [5]. Detta inlägg är ett försök att tackla aktuell psykiatridebatt med hjälp av forskningsdata.

Den generella kritiken gentemot psykiatri om dåligt definierade diagnoser och bristfälliga terapeutiska uppföljningsinstrument skall först vederläggas. Psykiatri har i själva verket med ICD-10 och DSM-IV både valida och reliabla diagnossystem. Uppföljningsinstrumenten tillfredsställer högt ställda krav [6].

De psykiatriska begreppen rörs gärna ihop. Därför skall markeras att denna analys rör schizofreni och inte andra diagnoser. På det gamla mentalsjukhuset dominerade schizofreni med en be-läggning på ca 75 procent.

Dagens problem i öppenvården

En studie från Stockholm visade stor vårdplatsbeläggning av schizofrena patienter också på icke-psykiatriska platser [7]. Det innebär dyrbar och samtidigt oprofessionell behandling. Sui-cidincidens [8], kriminalitet [9], och hemlöshet [10] har i kritiska studier visat höga siffror. Omsorgsbördan för anhöriga har rapporterats belastande [11]. Utlovat intressanta alternativ till mentalsjukhus, till exempel gruppboende, kunde endast realiseras i 4 procent [12].

Genomförandet av psykiatireformen är hitintills partiell. Det har hävdats att politikerna endast lät genomföra

”Om, som det sagts i debatten, det tar decennier att genomföra en reform, måste naturligtvis något göras genast för att fylla gapet mellan idé och verklighet. Detta »något» skall självfallet återsökas bland vetenskap och beprövad erfarenhet, inte inom ideologierna.”

den första fasen, nämligen nedläggning av sjukhusplatser, men sviktade vad avser den andra, nämligen överföring av resurser till öppenvården [13]. Vi kan inte blunda för det som var och en av oss ser runt om i samhället.

En modell

På Klinik II, dåvarande Lillhagens sjukhus, omgavs de schizofrena patienterna av noggrann registrering, rehabilitering och uppföljning med öppenvård som slutgiltig målsättning. Som grund låg vetenskapligt förankrade fördelar med en individuellt utformad och kontrollerad psykofarmakabehandling [14].

Tillägg av samtalsterapi [15, 16], fysisk träning [17], arbetsterapi [18] och kroppskännedomsträning [18] ökade funktionsförmågan och livskvaliteten [19]. Så småningom kompletterades programmen med familjeterapi [20]. Det skapades således en terapeutisk effektivitetstrappa, där ett flertal behand-

Författare

SVEN JONAS DENCKER

professor h c, f d cheföverläkare, klinisk neuropsykiatri, institutionen för klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.