



Granulocytopeni som biverkan av Plavix eller Lanzo

Är det känt om klopidogrel (Plavix) eller lansoprazol (Lanzo) kan utlösa granulocytopeni? Frågan rör en hjärt-kärlsjuk patient i 80-årsåldern som före insättning av dessa preparat hade normalt blodstatus med B-LPK $10,7 \times 10^9/l$ (referensvärde $4,0-10,0 \times 10^9/L$). Två månader senare uppvissade patienten en leukopeni med B-LPK $0,65 \times 10^9/l$. Lansoprazol och klopidogrel sattes ut, patienten fick tre filgrastiminjektioner (Neupogen) varvid neutrofilerna prompt steg, och patienten kunde skrivas ut en vecka senare. Bör patienten undvika liknande, närbesläktade preparat i framtiden?

Mia von Euler/Ylva Böttiger, DRIC, april 2002,
Drugline nr 19046

Agranulocytos finns rapporterat i samband med både klopidogrel- och lansoprazolbehandling [1,2]. Agranulocytos i samband med klopidogrelmedicinering har rapporterats i två fall till det svenska biverkningsregistret [1] och i tjugo fall till WHO's register [2]. I det svenska biverkningsregistret finns fyra rapporter om agranulocytos associerat med medicinering med lansoprazol [1], och i WHO's register finns fjorton fall [2].

För omeprazol finns 55 fall av agranulocytos i WHO's register [2]. En av rapporterna till det svenska biverkningsregistret rör en äldre man som avled i pneumoni till följd av agranulocytos. De misstänkta läkemedlen var omeprazol och klopidogrel [1]. I de övriga rapporterade fallen tillfrisknade patienterna och kunde skrivas ut utan men [1].

Det finns få fallrapporter i litteraturen om agranulocytos efter lansoprazolbehandling. För klopidogrel däremot finns det ett antal fallrapporter, och man har beräknat att omkring 0,10 procent av patienter behandlade med klopidogrel i stora studier har utvecklat agranulocytos [3]. Denna siffra är jämförbar med agranulocytosfrekvensen efter aspirinbehandling [3].

Incidensen av idiosyncratisk agranulocytos uppskattas ligga runt 7/miljon invånare [4]. Denna siffra har varit ganska stabil under många år trots att läkemedelsarsenalen utökats påtagligt [5]. Läkemedelsutlöst

agranulocytos kan bero på toxicitet hos läkemedlet, medfödda avvikelser i metabolismen eller immunologisk reaktion.

I det senare fallet bildas antikroppar riktade mot granulocyter endera genom att läkemedlet binder till granulocytens yta eller genom att bilda immunkomplex [5].

Det senare är sannolikt mekanismen i det aktuella fallet. En liten skillnad i struktur hos läkemedlet kan då innebära att patienten i fråga inte reagerar på samma sätt på ett liknande läkemedel. Att omeprazol kan användas utan fara för neutropeni hos den aktuella patienten blir alltså en ren gissning.

Ranitidin eller sukralfat är goda alternativ till lansoprazol i detta läge. Anser man att protonpumpshämmare är mycket starkt indicerat kan det vara en möjlighet att pröva omeprazol under noggrann monitorering av granulocyterna (minst en gång per vecka under de första månaderna). Acetylsalicylsyra (Trombyl) som patienten redan har fått kan vara lämpligt istället för klopidogrel. Tiklopidin har mycket högre frekvens agranulocytoser [6, 7] och kan därför inte rekommenderas som alternativ.

Med tanke på att omeprazol och lansoprazol är vitt använda läkemedel finns det få rapporter om agranulocytos associerad med dessa substanser. Klopidogrel förefaller vara det mest sannolika preparatet som utlöst

granulocytopenin även om lansoprazol inte kan uteslutas som orsak. Båda preparaten bör anses som kontraindicerade hos den aktuella patienten, eftersom hon svarade prompt på utsättning, så kallad dechallenge, om än med god hjälp av filgrastiminjektioner.

Referenser

1. Swedis (Läkemedelverkets biverkningsregister, citerad april 2002).
2. Intdis (WHO's biverkningsdatabas, citerad april 2002).
3. CAPRIE steering committee. A randomised blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996;348: 1329-39.
4. van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie R et al. A population based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med* 1999;159:369-74.
5. Claas FHJ. Immune mechanisms leading to drug-induced blood dyscrasias. *Eur J Haematol Suppl* 1996; 60:64-8.
6. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2000; 104:539-43.
7. Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's Side effects of drugs*. 14th ed. Amsterdam: Elsevier; 2000.