

# Maagbescherming bij vaatbescherming?

## De dilemma's bij het juiste gebruik van acetylsalicylzuur en clopidogrel

Marten Otten

### Inleiding

Atherotrombotische vaatbeschadigingen van het coronaire, cerebrale en perifere vaatstelsel hebben een gemeenschappelijke achtergrond en zijn de voornaamste oorzaak van sterfte en invaliditeit in de wereld.<sup>1</sup> Trombocyten spelen een centrale rol bij

### Samenvatting

Otten MH. Maagbescherming bij vaatbescherming? De dilemma's bij het juiste gebruik van acetylsalicylzuur en clopidogrel. *Huisarts Wet* 2007;50(5):210-4.

Acetylsalicylzuur (ASA) remt trombocytenaggregatie en beschermt daardoor goed tegen cardiovasculaire vaatschade. Het heeft echter ook een nadeel: substantiële gastro-intestinale bijwerkingen als dyspepsie (28%) en bloedingen (2,7%). Deze bijwerkingen ontstaan voornamelijk door remming van het cyclo-oxygenase-enzym (COX-1) in de mucosa van de tractus digestivus.

Clopidogrel geeft significant betere secundaire cardiovasculaire preventie, heeft minder bijwerkingen en beïnvloedt COX-1 niet. Het is dus een aantrekkelijk alternatief voor ASA, en nog maagvriendelijk ook. Toch lijkt ook clopidogrel de kans op maagbloedingen enigszins te verhogen. Dit zou kunnen komen door een vertraagde genezing van stille background ulcera in de maag. Voor patiënten die een maagbloeding hebben gehad, geven ASA (15%) en clopidogrel (12%) een vergelijkbare kans op een recidief binnen een jaar. Daarom wordt geadviseerd om bij een verhoogd risicoprofiel voor gastro-intestinale complicaties maagbescherming met een protonpompremmer te geven, zowel bij ASA als bij clopidogrel. Dit geldt zeker voor de potentiërende combinatietherapie met beide middelen. Cardiologen geven deze behandeling vaak bij het acuut coronair syndroom of na percutane coronaire interventie met of zonder stentplaatsing. Het is onjuist om te concluderen dat er voor clopidogrel bij gastro-intestinale complicaties geen indicatie meer zou bestaan. Clopidogrel wordt niet gegeven om de kans op maagbloedingen te verminderen, maar voor een betere secundaire preventie tegen cardiovasculaire risico's.

Meander Medisch Centrum, Postbus 1502, 3800 BM Amersfoort, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten; dr. M.H. Otten, maag-, darm-, leverarts.

Correspondentie: mh.otten@meandermc.nl

Mogelijke belangenverstremgeling: MO geeft nascholingscursussen gesubsidieerd door de farmaceutische industrie en ontvangt vergoedingen voor voordrachten.

het ontstaan van cardiovasculaire atherotrombose. Bij patiënten met een vasculair risicoprofiel vermindert een lage dosis acetylsalicylzuur (ASA) de kans op ischemische vaatcomplicaties door remming van de trombocytenaggregatie.<sup>2</sup> Ook clopidogrel remt de trombocytenaggregatie, maar via een ander mechanisme. Dit middel beschermt symptomatische patiënten beter dan ASA tegen het gecombineerde risico van CVA, myocardinfarct en vasculaire sterfte.<sup>3</sup>

Op grond van het omvangrijke onderzoek CAPRIE (n=19.185) leek de keuze tussen ASA en clopidogrel voor de preventie van vaatschade betrekkelijk eenvoudig. Het laatste middel beschermt immers significant beter (8,7%) dan ASA tegen CVA, myocardinfarct of vasculaire sterfte. In de laatste jaren is echter uitvoerig bediscussieerd of de farmacotherapeutische voordelen van clopidogrel onder alle omstandigheden gelden en opwegen tegen de hogere kosten van dit middel.

Momenteel wordt de meest geschikte preventieve behandeling vastgesteld op grond van het cardiovasculaire risicoprofiel. De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) gebruikt hiervoor een scoresysteem met als parameters geslacht, leeftijd, cholesterol, bloeddruk en rookgewoonte.<sup>4</sup>

Patiënten met een vasculair risicoprofiel krijgen over het algemeen het advies voor levenslange behandeling met ASA-monotherapie, eventueel met een statine.

Voor patiënten met instabiele angina pectoris, een acuut coronair syndroom met of zonder ST-segmentelevatie is echter aangetoond dat de combinatie van clopidogrel met ASA beter is dan monotherapie.<sup>5,6</sup>

Op grond van deze onderzoeken stelt het ministerie van VWS de volgende voorwaarden aan de vergoeding van clopidogrel voor de profylaxe van atherotrombotische complicaties:<sup>7</sup>

- Na een myocardinfarct, CVA of perifere arteriële aandoening die niet met ASA behandeld kan worden vanwege overgevoeligheid of een andere absolute contra-indicatie voor ASA.
- Voor de behandeling van een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging in combinatie met ASA als standaardbehandeling.

Cardiologen wezen onlangs op het belang van de combinatie ASA met clopidogrel bij percutane coronaire interventie (katheterisatie waarbij in 80% van de gevallen een stent geplaatst wordt).<sup>8</sup> Men onderscheidt stentplaatsing voor stabiel coronairlijden (minimaal 30 dagen clopidogrel) en voor een acuut coronair syndroom met of zonder ST-segmentelevatie (minimaal 1 jaar clopidogrel).

### De kern

- ▶ Clopidogrel beschermt beter tegen secundaire cardiovasculaire vaatschade dan ASA en geeft minder gastro-intestinale bijwerkingen. Toch is er ook bij clopidogrel een verhoogde kans op (recidief) maagbloedingen.
- ▶ Een verhoogd bloedingsrisico is geen contra-indicatie voor clopidogrel. Het middel wordt immers gegeven om vaatschade te voorkomen, niet om maagbloedingen te verminderen.
- ▶ Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico hebben bij gebruik van ASA of clopidogrel een indicatie voor maagbescherming met een protonpompremmer. Dit geldt zeker voor de combinatie van beide middelen.

De NVVC stuurde in augustus 2006 een brandbrief naar VWS met het verzoek om, op basis van evidence-based medicine, clopidogrel ten minste 12 maanden te vergoeden voor de niet-geregistreerde indicatie stentplaatsing bij acuut en niet-acuut coronairlijden. De minister heeft het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) verzocht hierover een uitspraak te doen.<sup>9</sup>

### Is de combinatie van ASA en clopidogrel altijd zinvol?

De combinatie ASA en clopidogrel na coronaire interventie bij instabiele angina pectoris en myocardinfarct met of zonder ST-segmentelevatie geeft goede resultaten. Daardoor is de vraag gerezen of deze combinatie wellicht ook bij andere patiënten superieur zou zijn aan monotherapie met ASA. Dit heeft geleid tot het omvangrijke CHARISMA-onderzoek,<sup>10</sup> een internationaal multicenter-onderzoek waaraan 15.603 patiënten meewerkten. Zij hadden een aantoonbare atherotrombotische ziekte (coronair, cerebraal of perifere) of meerdere risicofactoren hiervoor. Men onderzocht hoe effectief de combinatie van ASA en clopidogrel is.

Alle deelnemers werden behandeld met een lage dosis ASA (75-162 mg) en gerandomiseerd voor een combinatie met clopidogrel (75 mg) of voor een placebo. Het primaire eindpunt was reductie van myocardinfarct, CVA of cardiovasculair overlijden. Na gemiddeld 28 maanden bleek geen significant verschil aantoonbaar tussen de clopidogrelgroep (*events* 6,8 %) en de placebogroep (*events* 7,3%;  $p=0,22$ ). Het tweede eindpunt, ziekenhuisopname voor een ischemische gebeurtenis, toonde een klein significant voordeel voor clopidogrel (16,7 vs 19,9%;  $p=0,04$ ). Van doorslaggevend belang waren echter de onverwachte tendens tot meer bloedingen (1,7 vs 1,3%;  $p=0,09$ ) en de significant hogere mortaliteit bij ASA in combinatie met clopidogrel in vergelijking met placebo (3,9 vs 2,2%;  $p=0,01$ ). Ondanks verschillen tussen de subgroepen is de algemene opvatting dat de combinatie van ASA en clopidogrel niet als profylaxe moet worden voorgeschreven aan *asymptomatische* patiënten met een vasculair risicoprofiel of stabiele cardiovasculaire ziekte.<sup>11</sup> Bij hen wordt monotherapie met een van de middelen aanbevolen. Wanneer combinatietherapie van ASA en clopidogrel noodzakelijk is, lijkt preventieve maagbescherming wenselijk.

### Complicaties van antitrombotische therapie

Gezien de vele voordelen ligt behandeling met trombocytengregatieremmers van alle patiënten met een vasculair risico voor de hand. Helaas kleven er ook nogal wat nadelen aan deze behandeling. ASA hoort bij de categorie NSAID's. Van deze groep medicijnen is bekend dat ze afhankelijk van dosis en soort veel gastro-intestinale, pulmonale en nefrologische problemen kunnen geven.<sup>12</sup>

Dit artikel behandelt de gastro-intestinale complicaties die ASA en clopidogrel kunnen veroorzaken.

Bij de beoordeling van bijwerkingen van trombocytengregatieremmers onderscheiden we:

- a) algemene gastro-intestinale klachten en symptomen;
- b) ernstige complicaties als bloedingen, perforaties en mortaliteit.

Het reeds geciteerde CAPRIE-onderzoek omvat een groot aantal patiënten met een recent CVA, myocardinfarct of perifere vasculaire schade ( $n=19.185$ ) en geeft daardoor een goed beeld van de omvang van deze bijwerkingen voor zowel ASA als clopidogrel.<sup>3</sup> De verschillende bijwerkingen voor ASA en clopidogrel zijn weergegeven in *tabel 1*. Patiënten die clopidogrel gebruikten, hadden significant minder last van gastro-intestinale symptomatische bijwerkingen of ulcera (27,14% vs 29,82;  $p < 0,001$ ) en van bloedingen in de tractus digestivus (1,99 vs 2,66 %;  $p < 0,002$ ).

Concluderend kan men stellen dat bij behandeling met trombocytengregatieremmers de kans op symptomatische gastro-intestinale bijwerkingen met 25 tot 30% substantieel is, en dat de kans op grote complicaties voor de *individuele* patiënt met 2 tot 3% beperkt is. Hierbij kunnen we wel een kanttekening maken. Door de ernst van de complicaties en het grote aantal, vooral oudere patiënten dat behandeld wordt, is de morbiditeit voor de populatie als geheel toch zeer aanzienlijk.

De risicofactoren voor een verhoogde kans op maagbloeding worden samengevat in *tabel 2*. De patiënt kan ook zelf zijn risico inschatten met het SCORE-systeem (Stanford Calculator of Risk for Events). In *tabel 3* zien we 6 eenvoudige vragen die, afhankelijk van de antwoorden, een aantal punten opleveren. Bij meer dan 11 punten is maagbescherming aan te bevelen. Bij 16 punten of meer is er een indicatie voor maagbescherming.<sup>13</sup>

### Waarom (recidief)bloedingen bij clopidogrel?

Door het significant lagere aantal bloedingen in het CAPRIE-onderzoek is het beeld ontstaan dat clopidogrel een maagvriendelijk middel is waarbij maagbloedingen weinig voorkomen. Nadere beschouwing laat echter zien dat clopidogrel slechts 25% minder maagbloedingen geeft dan ASA (1,99 vs 2,66%). Dit stelt ons voor de vraag: Waarom komen er bij clopidogrel eigenlijk maagbloedingen voor?

Essentieel voor het antwoord is inzicht in de werking van NSAID's en clopidogrel. Reguliere NSAID's remmen de enzymen cyclo-oxygenase I en II. In de trombocyt leidt de reductie van COX-2-activiteit door afname van PGI<sub>2</sub> tot verminderde plaatjesaggregatie.

In de maagmucosa kan de remming van COX-1 door afname van PGE<sub>2</sub> binnen 24 uur leiden tot erosies of ulcera in maag en duodenum.

**Tabel 1** Symptomen en bloedingen (in %) bij gebruik van clopidogrel en acetylsalicylzuur

	Clopidogrel (n= 9599)	ASA (n= 9586)
<i>Symptomen:</i>		
- buikpijn	5,64	7,14*
- dyspepsie	5,22	6,10†
- diarree	4,46	3,36
- obstipatie	2,38	3,33*
- gastritis	0,75	1,32*
- ulcus pepticum	0,68	1,15*
Totaal	27,14	29,82*
Bloedingen	1,99	2,66‡

Gegevens ontleend aan Harker, et al.<sup>3</sup>

\* p < 0,001, † p < 0,01, ‡ p < 0,002

**Tabel 2** Noodzaak van bescherming tegen maagschade bij gebruik van NSAID's en acetylsalicylzuur\*

*Altijd*

- patiënt > 70 jaar
- ulcus of maagbloeding in de voorgeschiedenis
- onbehandelde H. pylori-gastritis

*Bij 2 of meer van de volgende risicofactoren*

- leeftijd > 60 jaar
- diabetes mellitus
- ernstige reumatoïde artritis
- hartfalen
- hoge dosering NSAID's

*Bij comedicatie met*

- corticosteroiden
- coumarines
- acetylsalicylzuur of NSAID
- selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

\*CBO Consensus 2004<sup>12</sup>

Clopidogrel heeft geen remmend effect op de cyclo-oxygenase-enzymen. Waardoor ontstaat dan de verhoogde ulcusvorming? Men denkt niet dat clopidogrel *actief* ulcera veroorzaakt, maar dat de zogenaamde background ulcera slechter genezen. Iedere maand krijgt 2% van de mensen die geen NSAID's gebruiken en bij wie geen H. pylori is aangetoond, toch spontaan ulcera in de maag.<sup>14</sup> De oorzaak van deze background ulcera is onbekend. Maar op theoretische argumenten zou men aan clopidogrel een remmende invloed op de genezing van deze ulcera kunnen toeschrijven.<sup>15</sup> Clopidogrel blokkeert irreversibel de ADP P2Y<sub>12</sub>-receptor in de trombocyt. Dit remt de trombocytenaggregatie. De verminderde aggregatie leidt mogelijk secundair tot minder angiogenese en hierdoor ook tot een verminderde wondgenezing – in dit geval van het ulcus. Een vergelijkbaar voorbeeld van verminderde genezing van maagulcera wordt gezien bij experimentele trombocytopenie in dieren.<sup>16</sup> En men veronderstelt eenzelfde mechanisme bij de nieuwe chemotherapeutische, monoklonale antilichamen tegen endotheliale vasculaire *growth factor*. Hier blijken maagdarmlaedingen een beruchte bijwerking te zijn.<sup>17</sup>

De manifeste ulcera in maag of duodenum bij het gebruik van clopidogrel zouden dus kunnen ontstaan door een geremde wondgenezing van asymptomatische background ulcera. Met deze hypothese kunnen we ook verklaren waarom maagulcera veel sneller ontstaan door NSAID's dan door clopidogrel. In een groep van 36 gezonde vrijwilligers had 67% van de NSAID-gebruikers na 8 dagen erosies of ulcera, terwijl dit slechts bij 11% van de clopidogrelgebruikers het geval was.<sup>18</sup>

### Discussie

Clopidogrel heeft geen invloed op het cyclo-oxygenasesysteem en veroorzaakt minder gastro-intestinale complicaties dan ASA.

**Tabel 3** Zes vragen waarmee patiënten die NSAID's of ASA gebruiken zelf hun risico op een maagdarmlaeding kunnen vaststellen\*

1. Wat is uw leeftijd?

Leeftijd	Punten	Leeftijd	Punten	Leeftijd	Punten
< 20	0	41 - 45	6	66 - 70	13
21 - 25	1	46 - 50	8	71 - 75	14
26 - 30	3	51 - 55	9	76 - 80	16
31 - 35	4	56 - 60	10	81 - 85	17
36 - 40	5	61 - 65	12	> 85	18

2. Hoe is uw gezondheid?

	Punten
Zeer slecht	4
Slecht	3
Redelijk	2
Goed	1
Zeer goed	0

3. Heeft u reumatoïde artritis?

	Punten
Nee	0
Ja	2

4. Hoeveel maanden gebruikt u prednison? (Geen artrose!)

Maanden	Punten
0	0
1 - 3	1
4 - 6	3
7 - 10	4
≥ 11	5

5. Heeft u ooit een maagbloeding gehad?

	Punten
Nee	0
Ja	8

6. Kreeg u ooit maagklachten, misselijkheid, overgeven, buikpijn of zuurbranden na NSAID-gebruik?

	Punten
Nee	0
Ja	2

Score

- 0 - 10 Geen verhoogd risico voor bijwerkingen van NSAID's
- 11 - 15 Matig verhoogd risico voor bijwerkingen van NSAID's; maagbescherming aanbevolen
- ≥ 16 Aanzienlijk verhoogd risico voor bijwerkingen van NSAID's; maagbescherming geïndiceerd

\*De vragenlijst is gebaseerd op het SCORE-systeem<sup>13</sup>

## Abstract

Otten MH. Stomach Protection for Vascular Protection. *Huisarts Wet* 2007;50(5):210-4.

Daily intake of low-dose acetylsalicylic acid (ASA) is an established recommendation for prevention of cardiovascular ischemic events. Its drawback lies in substantial side effects such as dyspepsia (28%) and gastro-intestinal (GI) bleeding (2.7%). The side effects are mainly caused by inhibition of cyclo-oxygenase (COX I) in the mucosa of the digestive tract. Clopidogrel (Plavix) is known to give better secondary cardiovascular prevention, fewer side effects and it does not inhibit COX I. For this reason it has been regarded over the years as an attractive alternative to ASA and, at the same time, less damaging for the gastric mucosa.

Recently, however, it has been reported that clopidogrel may also induce the risk of GI bleeding. A possible explanation is the reduced healing of silent gastric background ulcers. Patients with a history of bleeding have somewhat similar annual re-bleeding rates with ASA (15%) and clopidogrel (12%).

These findings suggest that in cases of an increased risk profile for GI bleeding, whether with ASA or clopidogrel, adequate prophylaxis with a proton pump inhibitor must be given. This is especially warranted when the combination of ASA and clopidogrel is used after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention with or without stent placement.

However, it is irrational to conclude that clopidogrel would no longer be indicated in cases of gastro-intestinal complications. The true indication for clopidogrel is not to reduce GI bleeding but to provide better secondary prevention for cardiovascular ischaemic events.

Daarom zag men dit middel tot voor kort als 'veilig', met weinig risico op maagbloedingen. Bij nadere beschouwing blijkt echter ook clopidogrel een substantiële kans op maagbloedingen te geven. De hypothetische verklaring hiervoor wordt gezocht in een vertraagde genezing van stille background ulcera.

In het licht hiervan zijn de resultaten van het veelbesproken en geciteerde artikel van Chan niet opzienbarend.<sup>19</sup> Het beschrijft een onderzoek naar de kans op een recidief bij 320 patiënten met een recente ASA-bloeding. Patiënten die ASA met omeprazol gebruiken, hebben 0,7% kans op een recidief binnen een jaar, voor clopidogrel met een placebo is dat 8,6% ( $p=0,001$ ). Al vóór dit onderzoek was bekend dat de kans op een recidiefbloeding binnen het jaar voor ASA 15% is, en voor clopidogrel 12%.<sup>20,21</sup> De conclusie van Chan en de Nederlandse commentatoren wekt wel verwondering. Zij stellen dat patiënten met gastro-intestinale problemen geen clopidogrel meer moeten krijgen.<sup>22</sup> De juiste conclusie moet zijn: patiënten met een verhoogd risicoprofiel voor maagbloedingen moeten zowel bij ASA als bij clopidogrel maagbescherming met een protonpompremmer gebruiken. Clopidogrel wordt niet voorgeschreven om de kans op maagbloedingen te verminderen, maar om beter te beschermen tegen cardiovasculaire complicaties.

## Conclusie

Het leidt geen twijfel dat primaire preventie van cardiovasculaire vaatschade zinvol is. Op grond van de door de NVVC opgestelde risico-inschatting zal de arts meestal kiezen voor levenslange behandeling met ASA. Patiënten die dit middel niet verdragen door gastro-intestinale bijwerkingen (overgevoeligheid, dyspepsie, intolerantie, allergie of een andere absolute contra-indicatie) hebben een indicatie voor clopidogrel. Dit middel wordt voor deze indicatie dan ook vergoed.

Bij beide middelen geldt een indicatie voor maagbescherming met een protonpompremmer als de patiënt een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen heeft (tabel 2 en 3).

De noodzaak van maagbescherming bij clopidogrel is een relatief nieuw inzicht. Het middel is lange tijd gezien als maagvriendelijk voor alle patiënten omdat het geen invloed heeft op het cyclo-oxygenasesysteem. Het is onjuist om te concluderen dat er voor clopidogrel bij gastro-intestinale complicaties geen indicatie meer zou bestaan.

Bij secundaire preventie na een myocardinfarct, bij het acuut coronaire syndroom met of zonder ST-segmentdeviatie, en na percutane coronaire interventie met stentplaatsing is vrijwel altijd langdurige behandeling met de combinatie van ASA en clopidogrel nodig. Bij deze potentiërende comedatie bestaat er een harde indicatie voor maagbescherming met een protonpompremmer, zeker bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico.

## Literatuur

- 1 Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.
- 2 Patrono C, Rodriguez LAG, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
- 3 Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin. Results from CAPRIE. *Drug Saf* 1999;21:325-35.
- 4 Cardiovasculaire preventie. NVVC-richtlijn ter bevordering van de kwaliteit van de klinische patiëntenzorg. [www.nvvc.nl](http://www.nvvc.nl).
- 5 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- 6 Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
- 7 Hoogervorst JF. Wijziging regeling farmaceutische hulp 1996. *Staatscourant* 2004;136:19-20.
- 8 Verheugt FWA, Dieker H, Aengevaeren WRM. Antitrombotische therapie rondom percutane coronaire interventie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:912-6.
- 9 Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. [www.nvvc.nl](http://www.nvvc.nl).
- 10 Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- 11 Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006;354:1744-6.
- 12 Bernelot Moens HJ, Van Croonenborg JJ, Al, MJ, Van den Bemt PMLA, Lourens J, Numans ME. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:604-8.
- 13 Singh F, Terry R, Ramey DR, Triadafilopoulos G, Brown BW. GI SCORE: a simple self-assessment instrument to quantify the risk of serious



- NSAID-related GI complications. *Arthritis Rheum.* 1997;40:S93.
- 14 Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:395-402.
  - 15 Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with anti-platelet therapies. *N Engl J Med* 2005;352:287-89.
  - 16 Ma L, Elliot SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6470-5.
  - 17 Kabbinovar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.
  - 18 Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgärde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:464-9.
  - 19 Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, Wong VWS, Leung VKS, Kung NNS et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
  - 20 Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8.
  - 21 NG FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:443-9.
  - 22 Knuistingh Neven A, Eekhof J. Clopidogrel en bloedende maagulcera. *Huisarts Wet* 2005;48:531.

## Bij de eerste jaargang



**myocardon**

Euphyllin neutr. 100 mg/Papaverine-atropinemethylnitraat 30 mg/Fenylethylbarbituurzuur 20 mg Nitroglycerine 0,5 mg

In verpakking van 20 en 100 tabletten

**Cosmopharma N.V.**  
**Amsterdam-Z.**

**Angina pectoris  
Manager  
ziekte**



Huisarts en Wetenschap 1958;1(5):89