



**Ole Hansen**, med dr, överläkare, kardiologkliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö ([ole.hansen@skane.se](mailto:ole.hansen@skane.se))

## Visst finns långtidseffekter av klopidogrel ... men knappast värda priset

|| Den viktiga och omdiskuterade frågan hur länge klopidogrel skall ges till patienter efter en episod med instabil krans-kärlssjukdom har aktualiserats efter ännu en artikel i ämnet [1]. Artikeln innehåller en förnyad analys av den tidigare publicerade CURE-studien [2]. Syftet med analysen var att belysa hur tidigt effekt av klopidogrel som tillägg till standardterapi kunde iaktas samt att undersöka behandlingseffektens konsistens under en uppföljningstid på 3–12 månader.

CURE-studien är, kort sammanfattat, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av klopidogrel som tillägg till standardterapi vid akuta koronara syndrom utan ST-lyft. I studien inkluderades mellan december 1998 och september 2000 mer än 12 500 patienter från 482 centrum i USA, Kanada, Europa och Australien. Den initiala behandlingsstrategin var primärt konservativ, naturligtvis med möjlighet till intervention om den kliniska bilden krävde detta. Studiens primära slutmätupunkt var kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke.

Primär slutmätupunkt uppnåddes av 9,3 procent av patienterna i klopidogrelgruppen och av 11,4 procent i placebogrupper, vilket motsvarar en höggradigt statistiskt signifikant 20-procentig relativ riskreduktion. Författarna har sedan valt att analysera effekt och tolerabilitet separat från inklusionen till dag 30 (ingen predefinierad slutmätupunkt) samt från dag 31 till uppföljningens slut.

I båda delarna av uppföljningstiden sågs en statistiskt signifikant effekt av klopidogrel med relativa riskreduktioner på 21 respektive 18 procent vad gäller den primära slutmätupunkten. Ytterligare dissektion av uppföljningstiden visade att den primära slutmätupunkten reducerades icke statistiskt signifikant med 18 procent redan de första 7 dagarna efter inklusionen. Komplikationer till behandlingen i form av större blödningar uppträdde efter 1 år hos 3,7 procent av patienterna i klopidogrelgruppen och hos 2,7 procent i placebogrupper, vilket motsvarar en relativ riskökning på 38 procent. Analyserat enligt ovanstående tidsprofil var den ökade blödningsrisken med klopidogrel evident under hela studien med en relativ riskökning på 18 procent dag 0–7, 43 procent dag 8–30 och 48 procent dag 31 till och med 12 månader.

Författarna drar slutsatsen att klopidogrel reducerar risken för ischemiska händelser i studiepopulationen, att effekten uppnås redan inom 24 timmar och bibehålls under de närmaste 12 månaderna. Det anförs att en substantiell del av behandlingseffekten sågs redan efter 3 månader och att det fanns endast en liten tilläggs effekt under resterande uppföljningstid.

### Otydligt svar på kontroversiell fråga

CURE-studiens resultat är kliniskt relevant och signifikant och har redan haft stor betydelse för behandlingen av patienter med instabil krans-kärlssjukdom. Det är på inget sätt kontroversiellt att till dessa patienter rekommendera tidigt insättande av klopidogrel. Däremot är frågan om hur länge klopi-

### Sammanfattat

Det finns utmärkt evidens för att tidigt insatt behandling med klopidogrel vid akuta koronara syndrom utan ST-lyft ger tidiga, betydande och kliniskt relevanta effekter.

Det finns mindre övertygande bevis för att rutinbehandling i mer än 3 månader har kliniskt relevanta effekter som motiverar det höga pekuniära priset och det medicinska priset i form av en klart ökad blödningsrisk.

Se även artiklarna på sidan 3220 och 3228 i detta nummer.

dogrelbehandling bör fortsätta efter ett akut koronart syndrom mer kontroversiell. Ovanstående analys av CURE ger inget klart svar. Att post hoc analysera relativa riskreduktioner under olika delar av en studies duration innebär konflikt med studiens primära design och statistiska förutsättningar, oavsett hur man väljer att uppdelat uppföljningstiden.

I ovanstående analys har man valt, delvis med hänvisning till andra studier, att jämföra behandlingseffekten första månaden med behandlingseffekten under de resterande 11 månaderna. En sådan uppdelning ger emellertid dålig information om långtidseffekten av behandlingen, eftersom den stora majoriteten av de kliniska händelser man önskar förebygga inträffade under de första 3 månaderna efter randomiseringen. En analys av den relativa riskreduktionen under månad 4–12, där det totala antalet händelser som potentiellt kan förebyggas är relativt litet, hade statistiskt sannolikt varit ännu mer orealistisk och opålitlig, men den är kliniskt mer intressant och relevant eftersom den ökade blödningsrisken med kombinationen acetylsalicylsyra + klopidogrel tycks finnas under hela studiens uppföljningstid.

Ovanstående resonemang gäller övervägande för patienter med instabil krans-kärlssjukdom som behandlas primärt medicinskt. Emellertid har den akuta handläggningen av patienter med instabil krans-kärlssjukdom ändrats radikalt i Sverige under de senaste åren efter det att flera studier klart visat att en primärt invasiv strategi med koronarangiografi och snar revascularisering med perkutan koronarintervention (PCI) eller bypass-operation (CABG) minskar risken för död, reinfarkt och återinläggning samt behovet av senare revasculariserande ingrepp.

CURE-studiens resultat är således inte nödvändigtvis va-

lida i en interventionsmiljö där kanske 30 procent av patienterna med instabil kranskärlssjukdom visar sig behöva bypass-operation, eftersom det är visat att risken för allvarliga blödningar i samband med bypass-kirurgi är klart ökad om inte klopidogrel seponeras minst 5 dagar före operationen. Om återinsättande av klopidogrel efter operationen har kliniskt relevanta effekter är ofullständigt undersökt.

Hos patienter som efter angiografi behandlas med PCI bör klopidogrelbehandlingen naturligtvis fortsättas i enlighet med redan etablerad klinisk praxis. Traditionellt har det efter stentimplantation i en koronarartär rekommenderats kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra + klopidogrel under minst 1 månad, men frågan är om det med CURE har framkommit nytt bevis som motiverar längre behandlingstid. Man har försökt besvara frågan med en analys av utfallet i CURE för de patienter som på klinisk indikation blev föremål för intervention.

**PCI-CURE ger inget stöd för kliniskt viktiga långtidseffekter**  
 PCI-CURE [3], som således inte är en randomiserad studie utan en observationsstudie utförd inom ramen för en större randomiserad studie, inkluderade cirka 2 600 patienter som genomgick PCI där de flesta av patienterna även fick implanterat minst ett stent. Ett sekundärt syfte med studien var att utvärdera om kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra + klopidogrel i mer än 30 dagar (medel 8 månaders behandling efter PCI) var mer effektivt än enbart acetylsalicylsyra för att förhindra död och hjärtinfarkt. Resultatet gav inget stöd för kliniskt viktiga långtidseffekter av kombinationsbehandling. Således inträffade det i gruppen som fick långtidsbehandling med acetylsalicylsyra + klopidogrel 1 dödsfall mer än i gruppen som fick enbart acetylsalicylsyra. Frekvensen av hjärtinfarkt var 2,5 procent i gruppen som fick kombinationsbehandling mot 2,36 procent i acetylsalicylsyrgruppen.

Detta innebär ett NNT (number needed to treat) på >700 för att förebygga en hjärtinfarkt med förlängd klopidogrelbehandling efter PCI. Resultatet skall naturligtvis tolkas med stor försiktighet, eftersom studien var en observationsstudie och inte en randomiserad studie med väldefinierad frågeställning.

**CREDO-studiens resultat svårtolkade**

Nyligen publicerades CREDO-studien [4], som försökt studera om förbehandling med klopidogrel dygnet före PCI minskar risken för komplikationer närmaste månaden efter ingreppet och samtidigt om långtidsbehandling med acetylsalicylsyra + klopidogrel är bättre än bara 1 månads behandling efter PCI. Studien inkluderade 2 116 patienter inplanerade för PCI med stentimplantation. Indikationen för ingreppet var instabil angina eller nyligen genomgången hjärtinfarkt hos mer än 65 procent av patienterna. Patienterna, som alla behandlades med acetylsalicylsyra, randomiserades till placebo eller klopidogrel 300 mg 3–24 timmar före PCI-ingreppet och följdes sedan 1 år. Patienterna som randomiserades till placebo fick behandling med klopidogrel under 1 månad, medan patienterna som fick förbehandling med klopidogrel fick fortsätta med klopidogrel 12 månader efter PCI.



*Ytterligare en artikel belyser den kontroversiella frågan hur länge klopidogrel skall ges till patienter efter en episod med instabil kranskärlssjukdom – men några övertygande bevis för att behandling under längre tid än tre månader är kliniskt värdefull presenteras inte.*

Efter 12 månader såg man en statistiskt signifikant relativ riskreduktion på 26,9 procent (absolut reduktion 3 procent) vad gäller den primära slutmätpunkten död, hjärtinfarkt eller stroke i gruppen som randomiserades till förbehandling och långtidsbehandling med klopidogrel. Det fanns ingen skillnad mellan grupperna vad gäller behov av nya revaskulariserande ingrepp efter första PCI. I gruppen som fick för- och långtidsbehandling med klopidogrel sågs en absolut ökning i antalet större blödningar på 2,1 procent efter 1 år, skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Resultatet av CREDO har av vissa tolkats så att långtidsbehandling med klopidogrel bör ges efter PCI. En närmare granskning av studien ger dock knappast stöd för detta. Således kan studiens design, där man försöker förklara två helt olika

frågeställningar med en randomisering, inte ge svar på om de kliniska effekter man ser efter 12 månader beror på långtidsbehandlingen eller på den akuta behandlingen inklusive förbehandlingen med klopidogrel. Tidigare studier med abciximab och tiklopidin har antytt att en intensiv antitrombotisk behandling i anslutning till PCI kan vara kopplad till kliniska effekter efter 1 års uppföljning. En ny randomisering till förlängd klopidogrelbehandling eller placebo borde ha utförts efter första månaden.

Studiens resultat blir än mer svårtolkade när man beaktar att det i studien används »per-protocol«-analys efter 1 månad och »intention to treat«-analys efter 12 månader, att studiens beräkning av styrka baseras på andra kliniska händelser än den primära slutmätpunkten och att nästan 40 procent av patienterna slutade ta sina studiemediciner före studiens slut.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

**Referenser**

1. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966-72.
2. The clopidogrel in unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [published erratum appears in *N Engl J Med* 2001; 345:1716]. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
4. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al; CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [published erratum appears in *JAMA* 2003;289:987]. *JAMA* 2002;288:2411-20.