

Peter Eriksson, docent, överläkare, specialitetsansvarig koronarangiografi och perkutan koronarintervention, hjärtcentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (peter.eriksson@medicin.umu.se)

Klopidogrel före och efter perkutan koronarintervention: PCI-CURE- och CREDO-studierna ger inte stöd för långtidsterapi

Kortare behandlingstid spar miljoner

II Revaskularisering av kransartärer med kateterburen teknik, perkutan koronarintervention (PCI), innebär att lesionen vidgas med en ballong och i cirka 90 procent beläggs med en endovaskulär protes, en så kallad stent. Stentar används för att minska risken för såväl akut reokklusion som senare utveckling av restenen. För att förhindra subakut stenttrombos, en allvarlig komplikation med stor risk för hjärtinfarkt eller död, ges förutom acetylsalicylsyra också ett läkemedel som hämmar trombocyternas adenosindifosfatreceptorer. Tidigare användes tiklopidin, som på grund av allvarliga biverkningar ersattes av klopidogrel som förr gavs under 1 månad efter ingreppet.

Under de senaste åren har retrospektiva och prospektiva, men icke-randomiserade, studier visat att tiklopidin eller klopidogrel givet före perkutan koronarintervention reducerar risken för procedurrelaterade komplikationer, framför allt hjärtinfarkt och abrupt reokklusion i det behandlade kärlsegmentet [1-4]. Sedermera har klopidogrel även rekommenderats som långtidsbehandling efter perkutan koronarintervention på basis av två randomiserade prövningar, PCI-CURE [5] och CREDO [6]. En tablett klopidogrel à 75 mg intas en gång per dag och kostar cirka 17 kronor. Om de drygt 12 000 patienter som årligen genomgår perkutan koronarintervention i Sverige behandlas med klopidogrel under 1 år efter ingreppet blir kostnaden omkring 75 miljoner kronor. För att bedöma effekten av långtidsbehandlingen och om kostnaderna är motiverade krävs en närmare granskning av PCI-CURE och CREDO. En sådan presenteras i denna artikel.

II Frågeställningar och metod

De frågeställningar som är väsentliga vid en granskning av fynden från de båda studierna är: Vilka effekter har behandling med klopidogrel före perkutan koronarintervention? Vilka effekter har långtidsbehandling med klopidogrel utöver 1 månad efter ingreppet? Vad kostar behandlingen i relation till effekterna?

PCI-CURE

PCI-CURE [5] är en randomiserad, dubbelblind och placebo-kontrollerad multicenterstudie som inkluderade 2 658 patienter. Patienterna rekryterades från den större CURE-studien [7], som primärt syftade till att undersöka effekten av klopidogrel vid konservativ handläggning av instabil koronarsjuk-



SAMMANFATTAT

Varken ideal tidpunkt för insättning av klopidogrel före en perkutan koronarintervention (PCI), effektivaste laddningsdos eller optimal behandlingstid efter ingreppet är i detalj kända.

Fynden i de randomiserade prövningarna PCI-CURE och CREDO stöder förbehandling med klopidogrel. Däremot motiverar fynden inte långtidsbehandling utöver de första månaderna efter ingreppet.

Mot bakgrund av kända fakta bör klopidogrel om möjligt ges minst 6 och helst 12 timmar före ingreppet, och laddningsdosen bör vara minst 300 mg. Om ingreppet måste utföras inom kortare tid än 6 timmar bör laddningsdosen fördubblas. Efter ingreppet ges klopidogrel 75 mg dagligen under 1 till 3 månader.

I Sverige utförs årligen drygt 12 000 PCI. Om klopidogrel ges under 3 månader i stället för under 1 år efter ingreppet minskar behandlingskostnaderna med mer än 55 miljoner kronor utan några nämnvärda negativa hälsoeffekter.

Se även artikeln på sidan 3228 samt medicinsk kommentar i detta nummer.

dom. Drygt 20 procent av patienterna i CURE inkluderades i PCI-CURE. Frågeställningen var om förbehandling med klopidogrel som tillägg till acetylsalicylsyra, följt av långtidsbehandling efter perkutan koronarintervention, var bättre än ingen förbehandling och endast 1 månads efterbehandling.

Summan av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och behovet av nytt brådskande ingrepp i det behandlade kärlsegmentet inom 30 dagar och upp till 1 år efter ingreppet undersöktes. Cirka två tredjedelar av patienterna genomgick perkutan koronarintervention under den initiala sjukhusvistelsen med en medianväntetid på 6 dagar till PCI efter randomiseringen.

Resterande tredjedel gjorde ingreppet först 49 dagar (median) efter randomiseringen (och kan då inte längre rubriceras som akuta eller instabila). Totalt betyder det 10 dagar i mediantid från randomiseringen till PCI, med mycket stor variation, 3 till 106 dagar.

Som laddningsdos gavs 300 mg klopidogrel, eller placebo, följt av 75 mg (eller placebo) per dag. Samtliga patienter fick 75 till 325 mg acetylsalicylsyra dagligen. Till cirka en fjärdedel av patienterna gavs tiklopidin eller klopidogrel öppet före koronarinterventionen som tillägg till studiemedicineringen, vilket antyder bristande disciplin vid vissa deltagande centrum. Något fler patienter i placebogruppen fick glykoprotein IIb/IIIa-antagonist i samband med PCI (26,6 vs 20,9 procent, $P=0,001$).

Efter ingreppet gavs tiklopidin eller klopidogrel öppet till drygt 80 procent av patienterna i båda grupperna under 1 månad, varefter studiemedicineringen återupptogs. Patienterna följdes i medeltal 8 månader efter ingreppet. Förekomsten av kliniskt »tysta« procedurrelaterade infarkter efter koronarinterventionen undersöktes inte.

CREDO

CREDO [6] är också en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie, utförd vid 99 centrum i USA och Kanada. Totalt undersöktes 17 898 patienter för att finna de 2 116 som inkluderades i studien. Endast för hälften av bortfallet uppgavs en förklaring. Av de inkluderade patienterna genomgick 1 815 också planerad PCI. Drygt hälften hade instabil kranskärslsjukdom, 15 procent nyligen genomgången hjärtinfarkt, och drygt 30 procent hade stabil kranskärslsjukdom.

Frageställningarna var om förbehandling med klopidogrel 3 till 24 timmar före PCI som tillägg till acetylsalicylsyra kunde minska summan av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och behovet av nytt brådskande ingrepp efter 28 dagar (»per-protocol«-analys), och om förbehandling följt av långtidsbehandling med klopidogrel kunde reducera summan av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke efter 1 år (»intention to treat«-analys). I 1-årsanalysen inkluderades därför 301 patienter som aldrig genomgick PCI, vilket är ett tvivelaktigt tillvägagångssätt i en studie som avsett att undersöka klopidogrel i samband med PCI.

Som laddningsdos gavs 300 mg klopidogrel (eller placebo) mindre än 6 timmar före ingreppet till 51 procent och mellan 6 och 24 timmar till 49 procent av patienterna. Efter ingreppet fick båda grupperna öppet klopidogrel 75 mg dagligen under 28 dagar, varefter studiemedicineringen återupptogs. Anmärkningsvärt är att bara knappt 30 procent av patienterna behandlades med acetylsalicylsyra vid inklusionen. Samtliga patienter fick 325 mg acetylsalicylsyra före ingreppet, utan laddningsdos. Härefter gavs 325 mg per dag under 28 dagar, sedan 81 till 325 mg dagligen. Det planerades för omkring 20 procent, men i själva verket fick cirka 45 procent glykoprotein IIb/IIIa-antagonist under interventionen, och användningen var något vanligare i klopidogrelgruppen.

Knappt 55 procent av de patienter som verkligen genomgick PCI och endast drygt 60 procent av samtliga patienter tog studiemedicinen under ett helt år. I CREDO redovisades förekomsten av något större procedurrelaterade infarkter (stegring av kreatinkinase [CK] eller CK-MB till minst 3 gånger över referensvärdet i två prov vid olika tidpunkter, med en ökning på minst 50 procent jämfört med utgångsvärdet).

II Resultat

De viktigaste fynden i PCI-CURE [5] och CREDO [6] presenteras i Tabell I och II. Både relativ riskreduktion (RRR) och absolut riskreduktion (ARR) under olika tidsperioder re-

do visas, liksom NNT (»number needed to treat«), dvs antalet patienter som måste behandlas under den aktuella tidsperioden för att undvika en händelse. Dessutom anges kostnaden för klopidogrel för att undvika en ischemisk händelse under den ifrågasvarande perioden. Blödningsskomplikationerna i PCI-CURE, CREDO och CURE [7] sammanfattas i Tabell III. Både relativ riskökning (RRO) och absolut riskökning (ARÖ) redovisas.

II Diskussion

Skillnaderna mellan grupperna efter 28 dagar (CREDO) respektive 1 månad (PCI-CURE) kan enbart förklaras av förbehandlingen med klopidogrel, eftersom allt annat var väsentligen likartat. PCI-CURE visar att förbehandling med klopidogrel (mediantid 10 dagar) som tillägg till acetylsalicylsyra inför PCI är betydelsefull med nästan 30 procents reduktion av ischemiska händelser (42 procents reduktion om patienter som behandlats öppet med tiklopidin eller klopidogrel före PCI exkluderas från analysen). CREDO indikerar också att förbehandlingen är viktig men att den bör starta minst 6 timmar före ingreppet. Även om CREDO inte hade tillräcklig styrka för att dra säkra slutsatser av subgruppsanalyser är 38,5 procents relativ reduktion av ischemiska händelser i gruppen som behandlades mer än 6 timmar före PCI imponerande.

Fynden stärks av liknande resultat i andra studier [1-4]. I en öppen, icke-randomiserad studie från Linköping omfattande 1 430 patienter planerade för PCI minskade 375 mg klopidogrel givet dagen före ingreppet risken för summan av död, procedurrelaterad hjärtinfarkt och brådskande reintervention med totalt 41 procent (4,8 vs 8,2 procent, $P=0,01$) [4]. Det är dock fortfarande oklart hur en optimal förbehandling med avseende på tidpunkt före PCI och laddningsdosens storlek skall genomföras [8]. I en observationsstudie gavs 600 mg klopidogrel 2 till 4 timmar före PCI med god effekt (RRR 35 procent) [9].

Sammanfattningsvis minskar behandling med klopidogrel före PCI kliniskt viktiga komplikationer, och kostnaderna för detta är låga.

Skillnaderna mellan grupperna efter i medeltal 8 månader (PCI-CURE) respektive 1 år (CREDO) förklaras av kombinationen av förbehandlingen och 7 respektive 11 månaders ytterligare behandling med klopidogrel (utöver den öppna behandlingen den första månaden). Det enda som skiljde sig nämnvärt mellan grupperna under långtidsuppföljningen i både PCI-CURE och CREDO var antalet hjärtinfarkter, som minskade när klopidogrel gavs mer än 1 månad efter ingreppet. Eftersom förekomsten av procedurrelaterade infarkter inte undersöktes i PCI-CURE erhålls dock en ofullständig bild av det verkliga antalet infarkter.

Svårt bedöma långtidsbehandlingsens effekt

Hur bidrar då för- respektive efterbehandlingen med klopidogrel var för sig till utfallet? Den verkliga effekten av långtidsbehandlingen, isolerad från förbehandlingen, kan inte beräknas, eftersom enbart förbehandlade patienter fick långtidsbehandling i båda studierna. Skillnader i antalet händelser mellan grupperna under perioden 1 månad till i medeltal 8 månader efter PCI (PCI-CURE) respektive 29 dagar till 1 år (CREDO) kan emellertid användas för att försöka uppskatta långtidsbehandlingsens betydelse. En kvarvarande effekt av förbehandlingen kan dock inte uteslutas. Trombocythämning med en glykoprotein IIb/IIIa-antagonist under PCI kan exempelvis förbättra prognosen flera år efter ingreppet [10]. Beräkningarna i Tabell I och II visar därför det bästa tänkbara utfallet för effekten av långtidsbehandling med klopidogrel.

Den verkliga effekten av isolerad långtidsbehandling kan således vara mindre och hade möjligen kunnat beräknas om

Tabell 1. De väsentligaste fynden i studien PCI-CURE. (PCI = perkutan koronarintervention; MI = »myocardial infarction«, hjärtinfarkt; TVR = »target vessel revascularisation«, behov av nytt ingrepp i behandlad artär; uTVR = »urgent« [brådskande] TVR; ARR = absolut riskreduktion; RRR = relativ riskreduktion; NNT = »number needed to treat«, antalet patienter som måste behandlas under den aktuella perioden för att undvika en händelse.)

Händelser från PCI till 1 månad efter ingreppet

	Klopidogrel (n=1 313)	Placebo (n=1 345)	Signifikans (P-värde)
Död + MI + uTVR	59 (4,5 %)	86 (6,4 %)	0,03
Död + MI	38 (2,9 %)	59 (4,4 %)	0,04
MI	28 (2,1 %)	51 (3,8 %)	<0,05
Död	14 (1,1 %)	13 (1,0 %)	NS
uTVR	25 (1,9 %)	38 (2,8 %)	NS
Död + MI + uTVR	RRR = 29,7 %		
	ARR = 1,9 %-enheter		

NNT=53

Kostnad per undvikna händelse cirka 9 000 kronor.

Händelser från PCI till i genomsnitt 8 månader efter ingreppet

	Klopidogrel (n=1 313)	Placebo (n=1 345)	Signifikans (P-värde)
Död + MI + TVR	240 (18,3 %)	292 (21,7 %)	0,03
Död + MI	79 (6,0 %)	108 (8,0 %)	0,047
MI	59 (4,5 %)	85 (6,4 %)	<0,05
Död	32 (2,4 %)	31 (2,3 %)	NS
Alla revaskulariseringar	186 (14,2 %)	230 (17,1 %)	0,05
Död + MI + TVR	RRR = 15,7 %		
	ARR = 3,4 %-enheter		

NNT=30

Kostnad per utebliven händelse cirka 110 000 kronor.

Död + MI

RRR = 25,0 %

ARR = 2,0 %-enheter

NNT=50

Kostnad per utebliven händelse cirka 205 000 kronor.

Händelser under perioden 1 månad till i genomsnitt 8 månader efter ingreppet

	Klopidogrel (n=1 313)	Placebo (n=1 345)	Signifikans (P-värde)
Död + MI + TVR	181 (13,8 %)	206 (15,3 %)	<0,05
Död + MI	41 (3,1 %)	49 (3,6 %)	NS
MI	31 (2,4 %)	34 (2,5 %)	
Död	18 (1,4 %)	18 (1,3 %)	
Alla revaskulariseringar	161 (12,3 %)	192 (14,3 %)	
Död + MI + TVR	RRR = 9,8 %		
	ARR = 1,5 %-enheter		

NNT=67

Kostnad per utebliven händelse cirka 240 000 kronor. I huvudsak undveks ytterligare revaskulariseringar.

Enbart MI

RRR = 4 %

ARR = 0,1 %-enheter

NNT=1 000

Kostnad per utebliven händelse cirka 3,5 miljoner kronor.

grupperna hade rerandomiserats efter 1 månad, eller om båda grupperna erhållit förbehandling med klopidogrel. Den absoluta riskreduktionen beträffande hjärtinfarkt efter dag 29, endast observerad i CREDO, var dock liten, och kostnaderna för att undvika en händelse blev avsevärda.

Fynden i PCI-CURE och CREDO är därtill något motsäggelsefulla, eftersom långtidsbehandling med klopidogrel i CREDO men inte i PCI-CURE medförde färre hjärtinfarkter under perioden 29 dagar till 1 år. I PCI-CURE noterades däremot ett minskat behov av nya interventioner under perioden 1 till 8 månader, vilket ej observerades i CREDO. Någon uppenbar förklaring till dessa skillnader finns inte. Eftersom inte fler allvarliga ischemiska händelser sågs i placebogruppen i PCI-CURE under perioden 1 till 8 månader finns ingen till-

fredsställande förklaring till att fler revaskulariserande ingrepp behövde utföras. Att långtidsbehandling med klopidogrel efter PCI skulle kunna minska behovet av förnyade interventioner måste därför starkt ifrågasättas.

Långtidsbehandling ger liten effekt till stor kostnad

Behandling med klopidogrel syftar först och främst till att passivisera trombocyterna efter en plackruptur eller intervention, därefter till att förebygga komplikationer orsakade av nya episoder av plackruptur. Den absoluta riskreduktionen är därför störst initialt, för att sedan minska då den akuta episoden avklingat [11]. Däremot är den ökade risken för blödningsskomplikationer konstant över tid, vilket medför att risk/nytta-kvoten ökar efter hand. Vid långtidsbehandling



ANNONS

ANNONS

Tabell II. De väsentligaste fynden i studien CREDO. (PCI = perkutan koronarintervention; MI = »myocardial infarction«, hjärtinfarkt; TVR = »target vessel revascularisation«, behov av nytt ingrepp i behandlad artär; uTVR = »urgent« [brådskande] TVR; ARR = absolut riskreduktion; RRR = relativ riskreduktion; NNT = »number needed to treat«, antalet patienter som måste behandlas under den aktuella perioden för att undvika en händelse.)

Händelser från PCI till 28 dagar efter ingreppet (»per-protocol«-analys)

	Klopidogrel (n=900)	Placebo (n=915)	Signifikans (P-värde)
Död + MI + uTVR	61 (6,8 %)	76 (8,3 %)	0,23
Död + MI	52 (5,8 %)	64 (7,0 %)	NS
MI	52 (5,8 %)	60 (6,6 %)	NS
Död	0 (0 %)	4 (0,4 %)	NS
uTVR	9 (1,0 %)	12 (1,3 %)	NS
Död + MI + uTVR	RRR = 18,1 % ARR = 1,5 %-enheter		
A priori specificerad subgruppsanalys, förbehandling given mer än 6 timmar före PCI (n=851). Antalet händelser redovisas inte i originalartikeln. ARR har uppskattats med hjälp av RRR.			
Död + MI + uTVR	RRR = 38,6 % ARR = 5,1 %-enheter		0,051
NNT=20 Kostnad per undviken händelse mindre än 2 000 kronor.			

Händelser från PCI till 1 år efter ingreppet (»intention to treat«-analys)

	Klopidogrel (n=1 053)	Placebo (n=1 063)	Signifikans (P-värde)
Död + MI + stroke	89 (8,5 %)	122 (11,5 %)	0,02
Död + MI	84 (8,0 %)	111 (10,4 %)	NS
MI	70 (6,7 %)	90 (8,5 %)	NS
Död	18 (1,7 %)	24 (2,3 %)	NS
Stroke	9 (0,9 %)	12 (1,1 %)	NS
Alla revaskulariseringar	225 (21,4 %)	223 (21,0 %)	NS
Död + MI + stroke	RRR = 26,1 % ARR = 3,0 %-enheter		
NNT=33 Kostnad per undviken händelse cirka 185 000 kronor.			

Händelser under perioden 29 dagar till 1 år efter ingreppet

	Klopidogrel (n=1 053)	Placebo (n=1 063)
Död + MI + stroke	37 (3,5 %)	58 (5,5 %)
Död + MI	32 (3,0 %)	47 (4,4 %)
MI	18 (1,7 %)	30 (2,8 %)
Död	18 (1,7 %)	20 (1,9 %)
Stroke	9 (0,9 %)	12 (1,1 %)
Alla revaskulariseringar	216 (20,5 %)	211 (19,8 %)
Död + MI + stroke	RRR = 36,4 % ARR = 2,0 %-enheter	
NNT=50 Kostnad per undviken händelse cirka 290 000 kronor.		
Efter 1 år var emellertid död, stroke och brådskande respektive total TVR väsentligen lika i de båda grupperna.		
Skillnader noterades bara beträffande antalet MI.		
Enbart MI	RRR = 39,3 % ARR = 1,1 %-enheter	
NNT=91 Kostnad per undviken händelse cirka 510 000 kronor.		

med klopidogrel kan risken för mindre blödningar mer än fördubblas och för större blödningar öka med upp emot 35 procent (Tabell III). I sämsta fall innebär det att omkring en av 37 långtidsbehandlade patienter riskerar att drabbas av en mindre blödning och cirka en av 48 av en större blödning. Blödningar med dödlig utgång respektive intrakraniella blödningar förefaller dock sällsynta.

I studien REPLACE-2 [12] användes summan av död, hjärtinfarkt, behovet av ny brådskande revaskularisering samt större blödning som ett mått på de undersökta läkemedlens ef-

fekt och säkerhet. Om detta mått appliceras på data från CREDO ses ingen skillnad mellan grupperna efter 28 dagar (klopidogrel 111/900 [12,3 procent] vs placebo 114/915 [12,5 procent]) eller efter 1 år (klopidogrel 202/1 053 [19,2 procent] vs placebo 208/1 063 [19,6 procent]). I PCI-CURE påverkas inte utfallet, eftersom ingen ökning av större blödningar observerades i klopidogrelgruppen.

Varför har då långtidsbehandling med klopidogrel efter PCI fått ett sådant kraftigt genomslag? Efter endast 28 dagar respektive 1 månad var antalet händelser relativt litet i båda



ANNONS

ANNONS

Tabell III. Blödningsskomplikationer i studierna PCI-CURE, CREDO och CURE. (ARÖ = absolut riskökning; RRÖ = relativ riskökning; CABG = »coronary artery bypass grafting«, bypass-operation.)

PCI-CURE [5]

	Klopidogrel (n=1 313)	Placebo (n=1 345)	Signifikans (P-värde)
Större blödningar varav livshotande	36 (2,7 %) 16 (1,2 %)	33 (2,5 %) 18 (1,3 %)	0,64 0,78
Transfusion ≥ 2 enheter	28 (2,1 %)	27 (2,0 %)	0,82
Mindre blödningar	46 (3,5 %)	28 (2,1 %)	0,03
Blödningar totalt (skattat)	82 (6,3 %)	61 (4,5 %)	
Mindre blödning	ARÖ = 1,4 %-enheter	RRÖ = 67 %	

Endast mindre blödningar ökade i klopidogrelgruppen.

CREDO [6]

	Klopidogrel (n=1 053)	Placebo (n=1 063)	Signifikans (P-värde)
Större blödningar varav CABG	93 (8,8 %) 63 (6,0 %)	71 (6,7 %) 55 (5,2 %)	0,07
Mindre blödningar varav CABG	56 (5,3 %) 24 (2,3 %)	59 (5,6 %) 30 (2,8 %)	0,84
Blödningar totalt (skattat)	149 (14,2 %)	130 (12,2 %)	
Större blödning	ARÖ = 2,1 %-enheter	RRÖ = 31 %	

En tendens till ökning av större blödningar noterades i klopidogrelgruppen, men inga letala eller intrakraniella blödningar rapporterades. Transfusionsbehov uppgavs ej. Drygt 70 % av större blödningar var relaterade till CABG, men med liten skillnad mellan grupperna.

CURE [7]

	Klopidogrel (n = 6 259)	Placebo (n = 6 303)	Signifikans (P-värde)
Större blödningar varav livshotande	231 (3,7 %) 135 (2,2 %)	169 (2,7 %) 112 (1,8 %)	0,001 0,13
Transfusion ≥ 2 enheter	177 (2,8 %)	137 (2,2 %)	0,02
Mindre blödning	322 (5,1 %)	153 (2,4 %)	<0,001
Blödningar totalt	533 (8,5 %)	317 (5,0 %)	<0,001
Större blödning	ARÖ = 1,0 %-enheter	RRÖ = 37 %	
Transfusion	ARÖ = 0,6 %-enheter	RRÖ = 27 %	
Mindre blödning	ARÖ = 2,7 %-enheter	RRÖ = 113 %	
Blödningar totalt	ARÖ = 3,5 %-enheter	RRÖ = 70 %	

En ökning av större och mindre blödningar samt ökat transfusionsbehov rapporterades i klopidogrelgruppen. Dock sågs ingen ökning av letala blödningar, blödningar som krävde kirurgisk intervention eller intrakraniella blödningar.

studierna, med små absoluta skillnader mellan grupperna och osäkra statistiska signifikanser som följd. Efter längre tids uppföljning blev antalet händelser större och de absoluta skillnaderna mellan grupperna större och statistiskt säkerställda. Vid läsning av originalartiklarna får man lätt intryck av att långtidsbehandlingen är den väsentliga komponenten, ett synsätt som också betonas av författarna i båda studierna. Långtidsbehandling har dessutom rekommenderats av tongivande kliniker och forskare, och marknadsföringen har varit omfattande och kraftfull.

Vidstående beräkningar (Tabell I och II) visar dock att långtidsbehandlingen medför små kliniskt relevanta effekter till betydande kostnader. Långtidsbehandling med klopidogrel efter PCI kan därför inte rekommenderas på basis av PCI-CURE eller CREDO.

Rekommendationer – tre månader räcker

Vilka praktiska rekommendationer kan då ges mot bakgrund av tillgängliga data? Förbehandling med klopidogrel bör startas minst 6 och helst 12 timmar före ingreppet, och laddningsdosen bör vara minst 300 mg. Om ingreppet måste utföras inom kortare tid än 6 timmar bör laddningsdosen fördubblas. Fullständig endotelialisering av stenten krävs sannolikt för att helt eliminera risken för subakut stenttrombos. Denna process

tar hos både försöksdjur och människa längre tid än fyra veckor [13, 14]. Biologiska motiv talar därför, i avsaknad av klara vetenskapliga fakta, för något längre tids behandling än 1 månad, och i Umeå ges klopidogrel under 3 månader efter ingreppet.

Patienter med kraftigt ökad risk för aterotrombotiska händelser efter PCI, t ex de med kombinationen diabetes och njurinsufficiens, uttalad trekärlssjukdom, samtidig cerebrovaskulär eller perifer sjukdom, degenererade vengraft efter bypass-kirurgi, eller en eller flera ischemiska händelser trots behandling med acetylsalicylsyra, bör sannolikt ha kombinationen acetylsalicylsyra och klopidogrel under lång tid (livslångt?) med reservation för att värdet av detta ej visats i randomiserade prövningar.

Inför större kirurgiska ingrepp, t ex bypass-kirurgi, bör klopidogrel om möjligt utsättas minst fem dygn före ingreppet [7].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Steinhilbl SR, Lauer MS, Mukherjee DP, Moliterno DJ, Lincoff AM, Ellis SG, et al. The duration of pretreatment with ticlopidine prior to

- stenting is associated with the risk of procedure-related non-Q-wave myocardial infarctions. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1366-70.
2. Steinhubl SR, Ellis SG, Wolski K, Lincoff AM, Topol EJ. Ticlopidine pretreatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in adverse cardiac events: data from the evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting (EPISTENT) trial. *Circulation* 2001;103:1403-9.
 3. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.
 4. Berglund U, Richter A. Clopidogrel treatment before percutaneous coronary intervention reduces adverse cardiac events. *J Invasive Cardiol* 2002;14:243-6.
 5. 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.
 6. 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.
 7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KAA; for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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.
 8. Seyfarth HJ, Kokschi M, Roethig G, Rother T, Neugebauer A, Klein N, et al. Effect of 300- and 450-mg clopidogrel loading doses on membrane and soluble P-selectin in patients undergoing coronary stent implantation. *Am Heart J* 2002;143:118-23.
 9. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Gawaz M, Neumann FJ, Seyfarth M, et al. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: value of a high-loading-dose regimen. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002;55:436-41.
 10. Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JPA. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:26-32.
 11. Harding SA, Boon NA, Flapan AD. Antiplatelet treatment in unstable angina: aspirin, clopidogrel, glykoprotein IIb/IIIa antagonist, or all three? *Heart* 2002;88:11-4.
 12. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial [published erratum appears in *JAMA* 2003;289:1638]. *JAMA* 2003;289:853-63.
 13. Sakatani H, Degawa T, Nakamura M, Yamaguchi T. Intracoronary surface changes after Palmaz-Schatz stent implantation: serial observations with coronary angiography. *Am Heart J* 1999;138:962-7.
 14. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathological findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:157-63.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Clopidogrel before and after percutaneous coronary intervention: PCI-CURE and CREDO studies do not support long-term therapy. Shorter treatment saves millions

Peter Eriksson

Läkartidningen 2003;100:3220-7

The ideal time to start treatment with clopidogrel prior to a percutaneous coronary intervention, the most efficacious loading-dose and the optimal duration of treatment following the procedure are not known in detail. PCI-CURE and CREDO both support pre-treatment with clopidogrel. Extended treatment beyond the first few months after the procedure is not, however, supported by the data. Accordingly, 300 mg clopidogrel should be given at least 6 hours and ideally 12 hours before the procedure. If the intervention must be undertaken sooner, a doubling of the loading-dose is recommended. After the procedure, clopidogrel 75 mg once daily should be continued for one to three months. Correspondence: Peter Eriksson, Interventional Cardiology Laboratory, Heart Centre, Norrland University Hospital, S-901 85 Umeå, Sweden (peter.eriksson@medicin.umu.se)