

## Utsättning av klopidogrel och risken för hjärtinfarkt

Behandling med klopidogrel är väl etablerad tillsammans med ASA i samband med akuta koronara syndrom och stentimplantation. Hur länge denna behandling ska pågå är däremot omdiskuterat. I synnerhet gäller detta för behandling efter insättning av läkemedelsbelagda stentar. I CURE-studien på patienter med akuta koronara syndrom var mediantiden för behandlingen nio månader. Händelsekurvorna var då signifikant skilda och något divergerande [N Engl J Med. 2001;345(7):494-502]. Många läkare ordinerar därför längre tids behandling, med viss ökad blödningsrisk och ökad kostnad som följd.

I studier med läkemedelsbelagda stentar har en behandlingstid på 3–6 månader använts [Lancet. 2007;370(9591):937-48]. För den senare patientgruppen rekommenderar nu internationella riktlinjer helt arbiträrt tolv månaders behandlingstid [Eur Heart J. 2005;26(8):804-47]. Det finns indikationer på att risken för sent uppträdande stenttrombos, som är en fruktad komplikation, ökar riket efter utsättningen av klopidogrel [Lancet. 2004;364(9444):1519-21].

**Den aktuella studien** belyser frågan om utsättning av klopidogrel ökar risken för ischemiska händelser hos patienter som haft hjärtinfarkt. Författarna gjorde därför en retrospektiv analys av drygt 3 000 patienter som vårdats för hjärtinfarkt på 17 olika veteransjukhus i USA åren 2003–2005. Behandlingstiden med klopidogrel var ca 300 dagar, och patienterna följdes ytterligare 200 dagar därefter. Av de patienter som behandlats med perkutan koronar intervention (PCI) drabbades 7,9 procent av dödsfall eller hjärtinfarkt, och för dem som behandlats enbart medicinskt var motsvarande siffra 17,1 procent. Hos de PCI-behandlade inträffade 58,9 procent av dessa händelser under den första tremåna-

dersperioden efter utsättningen av läkemedlet, medan 23,4 respektive 6,5 procent av händelserna inträffade under de två därpå följande tremånadersperioderna. Hos de medicinskt behandlade patienterna var motsvarande incidenssiffror 60,8, 21,3 respektive 9,7 procent. Även efter multivariabeljustering för behandlingstidens längd och i subgrupper, såsom diabetes, var incidensen högst den första tiden efter utsättningen.

**Resultaten kan tolkas** som att det finns en klinisk rekylffekt efter utsättning av klopidogrel, som innebär att man bör iaktta försiktighet vid utsättningen eller kanske undvika att sätta ut behandlingen över huvud taget hos patienter med hög risk för återfall. Analysen är dock retrospektiv och baserad på registerdata och har naturligtvis brister. Man kan inte helt utesluta att det finns bakomliggande sjukdomar eller tillstånd som lett till att behandlingen avslutats och att dessa lett till ett ökat antal händelser.

**Denna studie väcker** intressanta och viktiga frågor om hur länge vi ska behandla den stora patientgruppen med akuta koronara syndrom och patienter med implanterade läkemedelsstentar med antitrombotiska läkemedel i tillägg till ASA och vad som händer när behandlingen avslutas. Dessa frågor bör utvärderas på ett randomiserat sätt i kommande studier av tromboshämmande läkemedel och kranskärlsstent.

**Stefan James**

överläkare, docent, kardiologkliniken och Uppsala kliniska forskningscentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ho PM, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. JAMA. 2008;299(5):532-9.

»Höga halter av proteinet var dessutom kopplade till dålig prognos ...«

nor med bröstcancer där uppgifter fanns om hur canceren utvecklats efter att provet togs. Det visade sig att högre koncentrationer av SATB1 i tumörcellerna var korrelerade med kortare överlevnad. Höga halter av proteinet var dessutom kopplade till dålig prognos, oavsett om tumören metastaserat till omgivande lymfknotor vid tidpunkten då vävnadsprovet togs.

**Man gick därefter** vidare med studien och använde sig då av möss. En grupp djur hade en mycket aggressiv form av bröstcancer. Hos dessa reglerades halterna av SATB1 ned med hjälp av RNA-interferens (RNAi), en relativt nyupptäckt biologisk mekanism som i korthet går ut på att korta RNA-strängar av ett visst protein injiceras och att dessa kan reglera ned uttrycket av proteinet i fråga.

Djur med aggressiv bröstcancer som behandlats med RNAi, och där halterna av SATB1 alltså sänkts, uppvisade bättre överlevnad än djur som inte behandlats med RNAi. En annan grupp möss, med bröstcancer som inte var aggressiv, fick i stället SATB1 injicerat. Det resulterade i att djuren drabbades av metastaser i lungorna, medan djur med motsvarande malignitetsform, men som inte fått injektioner av SATB1, inte drabbades av metastaser i samma utsträckning. Författarna konstaterar att SATB1 tycks spela en central roll om en tumör ska bli invasiv eller inte. Detta tycks ske genom att proteinet påverkar genuttrycket och förändrar cellerna strukturellt. Varför nivåerna av SATB1 stiger i tumörceller med förmåga att metastasera är dock inte klarlagt. Ännu finns heller inget sätt att angripa SATB1 som sådant med läkemedel.

**RNA-interferens**, som för övrigt prövas som behandling mot bl a makuladegeneration och RS-virus, kan erbjuda en sådan möjlighet, även om det faktum att proteinet är nukleärt innebär att det kan vara svårt att komma åt och påverka. Kunskaperna om SATB1 kan ändå vara värdefulla, då proteinet kan användas som prognostisk markör och ge vägledning kring hur kraftfullt en viss bröstcancer bör behandlas, skriver författarna.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

Nature. 2008;452:187-93.

## Protein avgör bröstcancers aggressivitet

Forskare från USA har, i en studie presenterad i tidskriften Nature, visat att proteinet SATB1 (special AT-rich sequence binding protein 1) är korrelerat med aggressivitet i bröstcancer. Proteinet, som finns i cellkärnan (nukleärt), reglerar i normala fall bl a genuttrycket och differentiering av T-celler samt har en central strukturell funktion i cellkär-

nan då det påverkar histoner och kromatin. Men det tycks också spela en viktig roll i cancerutveckling, eftersom SATB1 visat sig påverka en mängd gener centrala för utveckling av cancer och, inte minst, tumörens invasiva förmåga och förmåga att metastasera.

Författarna har analyserat genuttrycket i 2 000 vävnadsprov från kvin-