

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

protokol, CRF, beregning af stikprøvestørrelse, udformning af patientinformation, GCP-vejledning for læger og eksempler på diverse arbejdsopgaver til brug i praksis.

Kontakt

Kontaktoplysninger, vejledninger, annoncering af kurser m.m. kan findes på GCP-enhedernes respektive hjemmesider, som er:

- GCP-enheden, Århus Universitetshospital:
<http://www.auh.dk/gcp/dk>
- GCP-enheden, Odense Universitetshospital:
<http://www.ouh.dk>, søg gcp
- GCP-enheden, Københavns Universitetshospital:
<http://www.gcp-enhed.dk>

Korrespondance: Karin Friis Bach, Københavns Universitetshospitals GCP-enhed, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup.
E-mail: kabac@gentoftehos.kbhamt.dk

Antaget: 29. marts 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. EMEA. Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). London: EMEA, 1997.
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice on the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities 2001, L121, 34-44.
3. Lov om ændring af lov om lægemidler og lov om apoteksvirksomhed (Kliniske forsøg med lægemidler, bivirkningsindberetning, inspektioner i forbindelse med lægemiddelovervågning m.v.). Lov nr. 382 af 28/05/2003.
4. Lov om et videnskabetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter. Lov nr. 402 af 28/05/2003 .
5. Krogsgaard K, Buch Andreasen P. Hvordan får man etableret GCP-enheder i Danmark? Ugeskr Læger 2003;165:1665-7.
6. Jørgensen A, Hassing Rønnow I, Nexø E. GCP i offentligt regi – erfaringer fra Århus Universitetshospital. Ugeskr Læger 2003;165:1667-9.

Behandling med trombocyttaggregationshæmmeren clopidogrel ved iskæmisk sygdom

Olav H. Helø, Jan Kyst Madsen & Jens Kastrup

Resumé

Clopidogrel er en ny trombocyttaggregationshæmmer, der er lige så effektiv som acetylsalicylsyre (ASA) til sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesygdom. ASA er dog fortsat førstevalgspræparat ved sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesygdom, men clopidogrel anbefales ved ASA-intolerans. Til forebyggelse af akut stenttrombose efter perkutan koronar intervention (PCI) med ballonangioplastik og intrakoronar stentimplantation anbefales nu kombinationsbehandling i op til 12 måneder med ASA og clopidogrel. Ved akut non-ST-elevations-koronarsyndrom anbefales tidlig påbegyndelse af clopidogrelbehandling og i reglen fortsat i op til mindst ni måneder. Varigheden af clopidogrelbehandling ved akut non-ST-elevations-koronarsyndrom er dog endnu ikke helt afklaret, idet behandlingseffekten ikke er undersøgt ved den nuværende rutinemæssige, mere aggressive medicinske og invasive behandling. De fleste af disse patienter vil dog modtage 12 måneders clopidogrelbehandling efter PCI med stent. Effekten af en kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA ved perifer arteriel sygdom og cerebrovaskulære insulter er endnu ikke afklaret.

rosklerose. Den enkelte patient har ofte kliniske tegn på aterosklerose i flere kargebeter [1]. Behandling med acetylsalicylsyre (ASA, 75-375 mg daglig) giver en risikoreduktion på 25% for myokardieinfarkt, iskæmisk *stroke* eller vaskulær død [2]. ASA er derfor førstevalgspræparat til sekundær profylakse hos patienter med aterosklerotisk karlidelse.

I 1998 blev der introduceret en ny trombocytthæmmer i Danmark, clopidogrel. ASA hæmmer tromboxan-A₂-syntesen via en irreversibel acetylering af cyklooxygenaseenzymet i trombocytten, hvorved trombocytternes aggregationssevne nedsættes. Clopidogrel hæmmer derimod trombocytaktivering via en selektiv og irreversibel binding til trombocytens adenosindifosfat (ADP)-receptor. Samtidig behandling med ASA og clopidogrel giver en synergistisk hæmning af trombocytterne, dvs. effekten er større end summen af enkeltstofferens virkning.

Flere og flere patienter med iskæmisk hjertesygdom revaskulariseres med ballonangioplastik og anlæggelse af stent i koronararteriestenosen. Clopidogrel anvendes til at modvirke stenttrombose.

Formålet med denne oversigt er at belyse anvendelsen af clopidogrel til sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesyg-

Myokardieinfarkt, iskæmisk cerebrovaskulært insult og perifer arteriel lidelse (PAD) er kliniske manifestationer af ate-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

dom, til forebyggelse af stenttromboser og sene kardiovaskulære hændelser efter perkutan koronar intervention (PCI) med stent i behandlingen akut non-ST-elevations-koronarsyndrom samt kort vurdere behandlingsindikationer ved perifer arteriel sygdom og cerebrovaskulære insulter.

Farmakologi

Clopidogrel er et thienopyridinderivat og strukturelt beslægtet med ticlopidin [3]. Det bliver i udstrakt grad metaboliseret og aktiveret i leveren. Den aktive metabolit er et thiolderivat. Clopidogrel aktiveres ved leverens CYP3A4-system, hvorfor andre CYP-substrater kan modvirke clopidogrels effekt. Det lipidsænkende medikament atorvastatin metaboliseres også af CYP3A4-systemet. I et mindre studie har man vist, at atorvastatin hæmmer virkningen af clopidogrels trombocyttaggregation, men effekten er ikke fundet klinisk relevant [4]. Den aktive metabolit virker via en direkte, kompetitiv og irreversibel binding til adenosinofosfat (ADP)-receptorer på trombocytens cellemembran. Herved hæmmes den ADP-medierede binding af fibrinogen til trombocytens glykoprotein IIb/IIIa-receptorer, hvorved trombocytaktivering og -aggregation hæmmes. Der opnås en 24% hæmning af trombocyttaggregationen allerede to timer efter indgift af 75 mg clopidogrel. Ved fortsat behandling med clopidogrel 75 mg daglig opnås *steady state* efter 3-7 dage med trombocyttaggregationshæmningen på 40-60%. Med en mætningsdosis på 375 mg kan der påvises en trombocytthæmning på 80% efter to timer. Ved ophør af clopidogrelbehandling normaliseres trombocyttaggregationen og blødningstiden efter 7-10 døgn i takt med nyproduktion af trombocytter.

Det anbefales, at clopidogrel anvendes med forsigtighed hos patienter med lever- og nyrelidelser pga. farmakokinetikken. På grund af risiko for blødning tilrådes forsigtighed ved samtidig behandling med clopidogrel og heparin, fibrinolytika eller intravenøse trombocyt IIb/IIIa-hæmmere. Clopidogrels sikkerhedsprofil er grundigt belyst i CAPRIE-studiet, hvor 9.599 patienter fik 75 mg daglig i gennemsnitlig 1,9 år [5]. Samme antal patienter ophørte med medicin før tid pga. bivirkninger i clopidogrel- og ASA-gruppen (11,9%, Tabel 1), men der var dog signifikant færre gastrointestinale bivirkninger

(gastrit, ulcus og gastrointestinal blødning) ved clopidogrelbehandling end ved ASA-behandling.

Sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesygdom

I et enkelt større dobbeltblindt, randomiseret studie, CAPRIE-studiet, har man sammenlignet clopidogrel med ASA til sekundær forebyggelse af nye vaskulære iskæmiske tilfælde hos patienter med iskæmisk karsygdom [5]. Der blev inkluderet 19.185 patienter med enten nylig overstået akut myokardieinfarkt (<35 dage), nylig overstået iskæmisk cerebrovaskulært insult (mellem syv dage og seks måneder) eller etableret PAD. Patienterne blev randomiseret til behandling med clopidogrel 75 mg pr. dag eller ASA 325 mg pr. dag, og den gennemsnitlige opfølgningstid var 1,9 år. Primære endepunkter var myokardieinfarkt, iskæmisk cerebrovaskulært insult eller vaskulær død. Patienterne havde en årlig risiko for primært endepunkt på henholdsvis 5,32% og 5,83% svarende til en relativ risikoreduktion på 8,7% ved behandling med clopidogrel ($p=0,043$). I forhold til behandling med ASA bevirker clopidogrelbehandling en reduktion på fem vaskulære iskæmiske tilfælde pr. 1.000 patientår. I en ikkepræspecificeret subgruppeanalyse fandt man hos patienter, der tidligere havde gennemgået en ikke nærmere specificeret tidligere hjerteoperation, en 31% relativ risikoreduktion ($p<0,0003$) [6].

I CAPRIE-studiet viste man sammenfattende, at clopidogrel er mindst lige så effektivt og sikkert som ASA til sekundær profylakse ved iskæmiske hændelser. Clopidogrel er måske bedre end ASA til patienter med PAD. I afvejningen af, hvilken behandling der skal besluttes for den enkelte patient, indgår også prisen. Det er en begrænsning for anvendelsen af clopidogrel som sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesygdom, at prisen for clopidogrelbehandling er ca. 20 kr. pr. dag mod under 1 kr. pr. dag for ASA.

Det konkluderes, at ASA fortsat er førstevalgsspræparat ved sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesygdom, og at clopidogrel kan anvendes ved ASA-intolerans.

Clopidogrel i kombination med ASA efter intrakoronar stenting

Introduktionen af en effektiv trombocytthæmmerbehandling med kombinationen ASA og ticlopidin reducerede den akutte og subakutte stenttrombosehyppighed efter anlæggelse af intrakoronar stent fra 2-4% til 0,5%. Ticlopidinbehandlingen medførte neutropeni hos ca. 2,4% af patienterne og en del gastrointestinale bivirkninger. Clopidogrel Aspirin International Cooperative Study (CLASSICS) er det eneste dobbeltblinde, randomiserede multicenterstudie, hvor man har sammenlignet forskelle i forekomst af bivirkninger mellem ticlopidin- og clopidogrelbehandling hos patienter, der er blevet behandlet med stent [7]. Gruppe 1-patienter ($n=345$) fik en mætningsdosis på 300 mg clopidogrel på behandlingsdagen efterfulgt af 75 mg daglig i 28 dage, gruppe 2-patienter ($n=335$) fik 75 mg clopidogrel fra dag 1 til dag 28, og gruppe 3-patienter ($n=340$)

Tabel 1. Forekomst af bivirkninger ved behandling med clopidogrel og acetylsalicylsyre som sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesygdom i CAPRIE-studiet [5].

Bivirkninger	Clopidogrel %	Acetylsalicylsyre %
Hududslæt	6,0*	4,6
Diaré	4,5*	3,4
Kvalme/opkastning	15,0	17,6*
Blødningstilfælde	9,3	9,3
Intrakranial blødning	0,4	0,5
Gastrointestinal blødning	2,0	2,7*
Leverpåvirkning	3,0	3,2*

*) Statistisk signifikant $p<0,05$.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

fik ticlopidin 250 mg to gange daglig i 28 dage. Alle grupper fik samtidig 325 mg ASA daglig. Det primære endepunkt var kombinationen af blødningskomplikationer, neutropeni, trombocytopeni og ophør af studiemedicin før tid pga. ikke-kardiale bivirkninger. I de to clopidogrelgrupper fik 4,56% af patienterne et primært endepunkt sammenlignet med 9,12% i ticlopidingruppen ($p=0,005$). Med 300 mg clopidogrel som mætningsdosis fik kun 2,9% et primært endepunkt ($p=0,001$). Patienter, der startede med clopidogrel 75 mg som vedligeholdelsesdosis, opnåede i 6,3% af tilfældene et primært endepunkt ($p=0,194$). Hele forskellen mellem grupperne var forårsaget af, at over dobbelt så mange i ticlopidingruppen ophørte med medicin før tid, hovedsagelig pga. hududslæt, allergi eller gastrointestinale gener. Der var ingen forskel i blødningskomplikationer, neutropeni, trombocytopeni eller i forekomst af død, AMI og behov for revaskularisering, der var sekundært endepunkt. Studiet havde dog ikke statistisk styrke til, at man kunne påvise sidstnævnte.

En metaanalyse med 13.955 patienter viste, at clopidogrel var bedre end ticlopidin til at forebygge større alvorlige hjertehændelser (**Tablet 2**) [8]. Justeret for forskelle i studiedesign var odds-ratio for at få en 30-dages *major adverse cardiovascular event* (MACE) med clopidogrel i forhold til ticlopidin 0,72 (95% sikkerhedsinterval (CI): 0,59-0,89, $p=0,002$), og for mortaliteten 0,55 (CI: 0,37-0,82, $p=0,003$). Clopidogrel synes således at være mindst lige så effektivt som ticlopidin til forebyggelse af akutte stenttromboser.

Der er for nylig publiceret et dobbeltblindt, randomiseret placebokontrolleret clopidogrelstudie (CREDO) med 2.116 planlagte PCI-behandlede patienter, hvoraf ca. 90% blev behandlet med stent [9]. Begge behandlingsgrupper fik ud over standard-ASA-behandling clopidogrel 75 mg daglig de første 28 dage efter PCI, herefter blev patienterne behandlet med henholdsvis clopidogrel eller placebo i 12 måneder. Forbehandling med 300 mg clopidogrel inden PCI havde ingen effekt på 28-dages-forekomsten af død, akut myokardieinfarkt eller revaskularisering sammenlignet med placebo. Der var dog en tendens til at start med 300 mg clopidogrel >6 timer før PCI var bedre end start <6 timer før PCI. Der blev fundet en et-års relativ risikoreduktion på 27% ($p=0,02$) for indtræf af død, akut myokardieinfarkt eller cerebrovaskulært insult efter PCI ved clopidogrelbehandling for hele perioden. Behandling med clopidogrel fra dag 29 til etårsfollowup havde en relativ risikoreduktion på 37% ($p=0,04$). Der var en ikkesignifikant tendens til øget forekomst af større blødninger i den etårige behandlingsperiode fra 6,7 til 8,8% ($p=0,07$). Samtidig behandling med clopidogrel og glykoprotein IIb/IIIa-hæmmerne abciximab og tirofiban medførte ikke en øget forekomst af større blødninger [10].

Restenose efter stentanlæggelse kan behandles med brakyterapi med beta- eller gammabestråling [11]. Alvorlige komplikationer til brakyterapi er 6-14% forekomst af sen total okklusion og trombose (>30 dage efter indgreb) forårsaget af sen

Tablet 2. Metaanalyse af ti studier af behandlingseffekten af clopidogrel sammenlignet med behandlingseffekten af ticlopidin ved koronar angioplastik med stentanlæggelse (PCI) [6].

	Clopidogrel %	Ticlopidin %	OR og CI ^a
MACE ^b	2,1	4,0	0,51 (0,42-0,63, $p=0,001$)
Død	0,48	1,09	0,44 (0,29-0,67, $p=0,001$)

a) OR = odds-ratio og 95% sikkerhedsinterval (CI) for store alvorlige hjertehændelser inden for de første 30 dage efter PCI.

b) MACE = død, ST-elevations-myokardieinfarkt, ny angioplastik af samme koronararterie og subakut stenttrombose.

endotealisering af stent. Behandling i seks måneder med clopidogrel og ASA reducerer denne hyppighed [11]. Ved denne behandlingsvarighed vil der være fuld endotealisering. De nye *drug-coat*ede stents med cytostatikabeklædning på stenten har også en senere endotelialisering, hvorfor der anbefales clopidogrelbehandling fra to til seks måneder afhængigt af, hvilken stent-coating, der er anvendt.

Til tromboseprofylakse efter intrakoronar stentanlæggelse må clopidogrel anses for at være førstevalgspræparat i kombinationsbehandling med ASA. Behandlingen bør startes mere end seks timer før PCI og fortsætte i 12 måneder.

Clopidogrel og akut non-ST-elevations-koronarsyndrom

Clopidogrels rolle i behandlingen af akut non-ST-elevations-koronarsyndrom (AKS) (non-ST-segment-elevationsø-myokardieinfarkt (NSTEMI) eller ustabil angina pectoris (UAP)) er blevet belyst i et enkelt større dobbeltblindt randomiseret studie, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE). Hos i alt 12.562 patienter, heraf 3.176 med NSTEMI og resten med UAP, blev kombinationen clopidogrel/ASA sammenlignet med placebo/ASA. Patienterne blev overvejende inkluderet i centre med direkte adgang til invasiv behandlingsstrategi [12]. Clopidogreldosisen var 75 mg daglig i 3-12 måneder (gennemsnitlig ni måneder) forudgået af en mætningsdosis på 300 mg. Primært endepunkt, kombinationen af kardiovaskulær død, AMI eller apopleksi, blev påvist hos 582 (9,3%) patienter i clopidogrelgruppen og hos 719 (11,4%) i placebogruppen (RR 0,80, 95% CI: 0,72-0,90, $p<0,001$). Den positive effekt viste sig inden for de første 24 timer og fortsatte med at øges i followupperioden. Clopidogrel havde en klinisk effekt, uanset om patienten var i lav, intermediær eller høj risikogruppe klassificeret efter Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-risikoscore [13]. Forekomsten af alvorlige blødningsepisoder var signifikant højere i clopidogrelgruppen, 231 (3,7%), end i placebogruppen, 169 (2,7%) (RR 1,38, 95% CI: 1,13-1,67, $p=0,001$). Det blev dog ikke påvist signifikant flere tilfælde af livstruende blødninger i clopidogrelgruppen (2,1% mod 1,8% i placebogruppen). Der blev i followupperioden foretaget PCI hos 2.658 patienter (21,2%) og *coronary artery by-pass grafting* eller koronar bypassoperation (CABG) hos 2.072 patienter (16,5%). Efter PCI fik mere end 80% af PCI-patienterne behandling med enten clopido-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

grel eller ticlopidin i fire uger. Derefter gik patienterne tilbage til den medicin, som de oprindeligt var blevet randomiseret til. PCI blev foretaget hos 65% inden udskrivelse seks dage (median) efter randomisering og efter udskrivelse hos 35% 49 dage (median) efter randomisering [14].

I en subgruppeanalyse af CURE-data hos stentbehandlede PCI-patienter var forekomsten af kombinationen af kardiovaskulær død, AMI eller behov for akut revaskularisering 30 dage efter PCI 4,5% hos patienter i clopidogrelgruppen og 6,4% hos patienter i placebogruppen (RR 0,70, 95% CI: 0,50-0,97, $p=0,03$) [14]. Derimod var der ingen signifikant fordel ved clopidogrelbehandling i forhold til placebobehandling ud over 30 dage efter PCI med hensyn til kardiovaskulær død eller AMI (3,1% versus 3,9%, RR 0,79 (95% CI: 0,53-1,20)). I CREDO-studiet havde ca. 25% af patienterne AKS, og man fandt, at alle patienter uanset ætiologi havde effekt af behandling med clopidogrel i 12 måneder efter PCI med stent [9].

Hvis clopidogrelbehandling stoppes fem dage før operationen, er der ingen øget blødningsrisiko de første syv postoperative dage [11, 15]. Hvilken klinisk effekt det har at opføre sig med clopidogrelbehandling inden operation på forekomsten af reinfarkt og død er uafklaret [11, 15].

Efter AKS anbefales, overvejende på basis af CURE-studiet, ni måneders behandling med clopidogrel – men kortere behandling er acceptabel.

Perifer arteriosklerotisk sygdom og cerebrovaskulær sygdom

Den eneste kontrollerede sammenligning af clopidogrel med ASA ved PAD stammer fra en subgruppeanalyse fra CAPRIE-undersøgelsen [5]. I en subgruppeanalyse af patienter, som blev inkluderet pga. PAD kunne påvises en statistisk signifikant relativ risikoreduktion på 23,8% i clopidogrels favør (95% CI: 8,9-36,2, $p=0,0028$), men flere undersøgelser er undervejs. I øjeblikket kan det konkluderes, at der ikke er overbevisende evidens for, at clopidogrel har en bedre eller supplerende effekt til ASA ved PAD. Det kan konkluderes, at clopidogrel kun er indiceret ved PDA ved ASA-intolerans.

I CURE-studiet var et af effektmålene akut cerebrovaskulært slagtilfælde, og undersøgelsen viste en tendens til færre tilfælde ved clopidogrelbehandling [11]. Det har derfor været diskuteret intensivt, om kombinationsterapien clopidogrel og ASA også burde anvendes som sekundær profylakse ved disse tilstande [16]. Der pågår flere studier, der belyser dette. Det anbefales nu at anvende kombinationsbehandlingen som sekundær profylakse hos patienter, der har cerebrovaskulært insult, perifer arteriel insufficiens, iskæmisk hjertesygdom og lav risiko for blødningskomplikationer [16].

Medicintilskud

Lægemiddelstyrelsen har på baggrund af CURE-studiet [11] ændret på tilskudsreglerne for clopidogrel, som tidligere beskrevet [17].

Korrespondance: *Jens Kastrup*, Kardiologisk Laboratorium 2014, Hjertecentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: jkastrup@rh.dk

Antaget den 10. september 2003.

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret, Kardiologisk Laboratorium.

Litteratur

- Zusman RM, Chesebro JH, Comerota A et al. Antiplatelet therapy in the prevention of ischemic vascular events: literature review and evidence-based guidelines for drug selection. *Clin Cardiol* 1999;22:559-73.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. 1: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:91-106.
- Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997;54:745-50.
- Lau WC, Lucy A, Watkins PB et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. *Circulation* 2003;107:32-7.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT et al. Superiority of clopidogrel versus Aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363-8.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with Aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.
- Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB et al. Meta-analyses of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9-14.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411-20.
- Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *New Engl J Med* 2001;344:1888-94.
- Waksman R, Ajani AE, White RL et al. Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary gamma radiation in patients with in-stent restenosis: Washington radiation for in-stent restenosis trial plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 2001;103:2332-5.
- 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. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- Budaj A, Yusuf S, Metha SR et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622-6.
- Metha SR, Yusuf S, Peters RJG et al. 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.
- Otterstad JE, Fox KAA. Clinical implications of Cure and PCI-CURE in patients with the acute coronary syndrome without persistent ST-elevation. *Scand Cardiovasc J* 2002;36:262-71.
- Albers GW, Amarenco P. Combination therapy with clopidogrel and Aspirin. *Stroke* 2001;32:2948-9.
- Lægemiddelstyrelsen. Kriterier for tilskud til Plavix. *Ugeskr Læger* 2002;164:1373-4.