

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

led i den invasive strategi hos højrisikopatienter, ikke mindst diabetikere, og ved primær PCI hos patienter med ST-elevations-AMI [10]. Ved non-ST-elevations- AKS er LMH bedre end UFH i fravær af invasiv behandling, mens værdien af LMH ved PCI ikke er helt afklaret. Den kliniske udvikling af bivalirudin i USA er sket på baggrund af en udbredt lokal anvendelse af GPIIb/IIIa-hæmmer, så ligeværdig effektivitet, nedsat blødningsrisiko og reducerede omkostninger i forhold til UFH + GPIIb/IIIa-hæmmer har her givet bivalirudin en betydelig gennemslagskraft. I Danmark har brugen af GPIIb/IIIa-hæmmer været mindre konsekvent, og nyere data tyder på, at AKS-patienter med lav-moderat risikoprofil ikke har gavn af GPIIb/IIIa-hæmmer, hvis de straks ved modtagelsen behandles med en høj dosis clopidogrel. Skønt der indgik højrisikopatienter i REPLACE-2, var risikoprofilen for de fleste patienter lav-moderat. Bivalirudins plads i den moderne, tidligt invasive behandlingsstrategi er derfor fortsat til debat, og der kommer hele tiden nye antitrombotiske spillere på AKS-banen, f.eks. fondaparinux. Vurderet på det foreliggende grundlag er bivalirudin et attraktivt alternativ til UFH + GPIIb/IIIa-hæmmer ved elektiv eller subakut PCI. Igangværende undersøgelser vil i løbet af kort tid give mere klarhed over bivalirudins fulde potentiale inden for hele spekret af patienter med AKS.

Korrespondance: *Peter Riis Hansen*, Amtssygehuset i Gentofte, Kardiologisk Afdeling P, DK-2900 Hellerup. E-mail: prh@dadlnet.dk

Antaget: 19. december 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Moen MD, Keating GM, Wellington. Bivalirudin: a review of its use in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 2005;65:1869-91.
2. Kong DF, Topol EJ, Bittl JA et al. Clinical outcomes of bivalirudin for ischemic heart disease. *Circulation* 1999;100:2049-53.
3. Bittl JS, Storny J, Brinker JA et al. Treatment with bivalirudin (hirolog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable angina or postinfarction angina. *New Engl J Med* 1995;333:764-9.
4. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable angina or postinfarction angina: final report re-analysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001;142:952-9.
5. Lincoff AM, Kleiman NS, Kottche-Marchant K et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the comparison of abciximab complications with hirolog for ischemic events trial (CACHET). *Am Heart J* 2002;143:847-53.
6. Lincoff MA, Bittl JA, Kleiman NS et al. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the randomised evaluation of PCI linking Angiomax to reduced clinical events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol* 2004;93:1092-6.
7. Lincoff MA, Bittl JA, Harrington RA et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIa/IIIb blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomised trial. *JAMA* 2003;289:853-63.
8. Lincoff MA, Kleiman NS, Kereiakes DJ et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIa/IIIb blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomised trial. *JAMA* 2004;292:696-703.
9. Gurm HS, Rajagopal V, Fathi R et al. Effectiveness and safety of bivalirudin during percutaneous coronary intervention in a single medical center. *Am J Cardiol* 2005;95:716-21.
10. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.

Blødningskomplikationer ved behandling med clopidogrel og acetylsalicylsyre efter akut koronart syndrom

Læge Janus Kjær, læge Christian Hastrup Larsen, læge Tina Svenstrup Poulsen, læge Jacob E. Møller & overlæge Hans Mickley

Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B

Resume

Introduktion: I CURE-studiet har man påvist, at patienter med non-ST-elevations-myokardieinfarkt (NSTEMI) og ustabil angina pectoris (UAP) har prognostisk gevinst af kombinationsbehandling med acetylsalicylsyre og clopidogrel. Klinisk randomiserede undersøgelser inkluderer oftest udvalgte patienter. I dette studie

undersøges det, om forekomsten af blødningskomplikationer øges ved anvendelse af CURE-kriterierne i en uselekeret population af danske patienter med NSTEMI eller UAP.

Materiale og metoder: CURE-kriterierne blev indført på Kardiologisk Afdeling B, Odense Universitetshospital, pr. december 2001. Denne opgørelse strækker sig over to konsekutive år: Periode 1 gik fra december 2000 til november 2001, og periode 2 gik fra december 2001 til november 2002. Relevante journaler blev retrospektivt gennemgået med henblik på registrering af major blødninger (livstruende eller store) og det primære endepunkt (nonfatalt myokardieinfarkt, apopleksi eller død). Opfølgningen var et år.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Resultater: Der blev inkluderet 290 patienter i periode 1 og 189 i periode 2. I periode 1 var der 12 (4%) og i periode 2 21 (11%) major blødninger (odds-ratio 3,07; 95% konfidensinterval 1,42-6,65; $p=0,005$). Sammenlignet med de clopidogrel- og ASA-behandlede patienter i CURE-studiet var forekomsten af major blødninger i periode 2 ligeledes øget tre gange. Især patienter ≥ 70 år samt bypassopererede havde en stor blødningsrisiko. Forekomsten af det primære endepunkt i såvel periode 1 som periode 2 var højere end CURE-resultaterne.

Konklusion: Resultaterne af denne undersøgelse viser en øget forekomst af blødningskomplikationer hos almene danske patienter i kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel efter NSTEMI og UAP. Major blødningerne ses oftest hos patienter ≥ 70 år samt hos bypassopererede.

Evidensbaseret behandling bygger på resultater fra kliniske, randomiserede studier. Ofte er disse udført på selekterede populationer, som ikke nødvendigvis repræsenterer de patienter, der efterfølgende vil blive behandlet i henhold til undersøgelsens budskab. Denne mulige forskel imellem patientgrupperne kan medføre, at den i en klinisk, randomiseret undersøgelse dokumenterede gevinst fortabes, når resultaterne overføres til hverdagens patienter. Denne problematik kan belyses ved observationsstudier.

CURE-undersøgelsen blev publiceret i august 2001 [1]. Studiet omfattede 12.562 patienter med non-ST-elevations-myokardieinfarkt (NSTEMI) eller ustabil angina pectoris (UAP), og man sammenlignede effekten af kombinationsbehandling med acetylsalicylsyre (ASA) og clopidogrel kontra monoterapi med ASA. I CURE-studiet påvistes en gunstig effekt af kombinationsterapien, idet den relative forekomst af nonfatalt myokardieinfarkt (MI), apopleksi eller kardiovaskulær død blev reduceret med 20% (absolut risikoreduktion 2%). Gevinsten var dog på bekostning af flere alvorlige blødninger (relativ risikooøgning 38%, absolut risikooøgning 1%), især blandt patienter, der fik foretaget koronar bypasskirurgi (CABG) [1]. I vores undersøgelse har formålet været at belyse, om hyppigheden af blødningskomplikationer øges i forbindelse med implementering af CURE-resultaterne i den almene danske population af patienter med NSTEMI eller UAP.

Metoder

Behandlingsstrategien fra CURE-studiet blev indført på Kardiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, den 1. december 2001. Seneste større ændring i behandlingen af NSTEMI og UAP skete den 1. marts 2000, hvor FRISC-2-kriterierne blev indført [2].

Vi har set på to konsekutive etårsperioder; periode 1 strakte sig fra 1. december 2000 til 30. november 2001, og periode 2 strakte sig fra 1. december 2001 til 30. november 2002. Relevante journaler blev retrospektivt gennemgået med henblik på registrering af major blødninger, defineret som i

CURE-studiet [1]. Endvidere blev det primære endepunkt i CURE-undersøgelsen også registreret (non-fatalt MI, apopleksi eller død). Patienterne blev fulgt i et år.

Periode 1 (1. december 2000-30. november 2001)

Via edb-afdelingen blev der fremskaffet en dataliste med CPR-numre og diagnosekoder på alle patienter, der var indlagt akut på Kardiologisk Afdeling ($n=2.579$). Målet var at finde patienter med NSTEMI eller UAP. Patienter med NSTEMI skulle have markørstigning (troponin T $\geq 0,10$ $\mu\text{g/l}$ og/eller kreatinin-kinase-myokardialt bånd (CK-MB) $\geq 10,0$ $\mu\text{g/l}$) og iskæmiske symptomer [3]. UAP blev defineret som typiske symptomer og nytillkomne elektrokardiogramforandringer eller dokumenterbar dynamik i mindst to sammenhørende afledninger uden samtidig stigning i markører.

For at sikre overensstemmelse mellem diagnosekode, journal og epikrise blev journalerne for de første 100 patienter minutøst gennemgået. Resultatet blev, at man ved brug af International Classification of Diseases-diagnosekoder fra I20.0 til I30.0 + R99.9 fandt relevante patienter i 99% af tilfældene. Herefter kunne 1.206 patienter ekskluderes grundet ikkereklevant diagnosekode. Ved gennemgang af epikriser på de øvrige 1.373 patienter blev overflyttere fra andre hospitaler og patienter uden akut koronart syndrom (AKS) ekskluderet ($n=773$). Af de resterende 600 patienter kunne 310 ekskluderes af følgende årsager: ST-elevations-myokardieinfarkt (STEMI) ($n=215$), ikkeopfyldte kriterier for NSTEMI/UAP ($n=43$), venstresidigt grenblok ($n=21$), igangværende clopidogrelbehandling på tidspunktet for indlæggelse ($n=11$) eller insufficiante data ($n=20$). I alt blev 290 patienter inkluderet i periode 1.

Periode 2 (1. december 2001-30. november 2002)

Vi fandt det afgørende, at kun patienter, der reelt indtog clopidogrel, blev inkluderet. Derfor blev patienterne i periode 2 rekrutteret via to supplementære strategier: Gruppe A blev fundet ved hjælp af Odense Pharmakoepidemiologiske Database (OPED) og omfattede patienter, der i perioden havde indløst mindst en clopidogrelrecept. I alt 842 clopidogrelrecepter var udstedt fra Kardiologisk Afdeling. Efter journalgennemgang kunne følgende følgende ekskluderes: STEMI ($n=171$), ikkeopfyldte kriterier for NSTEMI/UAP ($n=293$), overflyttere ($n=137$), venstresidigt grenblok ($n=5$), i clopidogrelbehandling ved indlæggelsen ($n=50$) eller insufficiante data ($n=21$). Gruppe A udgjorde således 165 patienter. Gruppe B omfattede patienter, der døde på Kardiologisk Afdeling, men som forinden var sat i behandling med clopidogrel og ASA ($n=153$). Inklusionskriterierne var uændret NSTEMI eller UAP. Eksklusionskriterierne var identiske med de under gruppe A anførte. I alt 24 gruppe B-patienter opfyldte selektionskriterierne. Totalt blev 189 patienter inkluderet i periode 2.

I opfølgingsperioden registreredes forekomsten af MI,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

apopleksi, død og major blødningskomplikationer. Definitionen heraf var lig den man anvendte i CURE-studiet [1], dvs. livstruende blødning (fatal, ≥ 4 portioner blod, fald i hæmoglobin på $\geq 3,1$ mmol/l, behov for kirurgisk intervention, symptomatisk intrakranial blødning eller behov for inotropi) og stor blødning (≥ 2 portioner blod, intraokkular blødning eller betydelende invaliderende blødning).

Statistik

Kontinuerte variable er angivet som middelværdi og standarddeviation, mens kategoriske variable er angivet som antal og procent. Forskelle mellem kontinuerte variable er testet med uparret Students t-test, og forskelle mellem kategoriske variable er testet med χ^2 -test. Tiden til blødningskomplikation er estimeret ved hjælp af Kaplan-Meier-metoden, og forskellen mellem kliniske hændelser i de to grupper er testet med log rank-test. Risikoen for major blødning og det primære endepunkt for periode 2 relativt til gruppe 1 er estimeret med logistisk regressionsanalyse og angivet som odds-ratio (OR) med 95% konfidensinterval (KI 95%). Initialt er der foretaget univariat logistisk regression for de nævnte endepunkter. Efterfølgende er der foretaget multivariat logistisk regression med korrektion for mulige konfoundere inklusive variable, som er statistisk forskellige i periode 1 og periode 2. En p-værdi $< 0,05$ er tolket som værende statistisk signifikant.

Resultater

Der var ingen forskel i demografiske data mellem patienter fra periode 1 og patienter fra periode 2 (Tabel 1). For at lette sammenligningen er data fra clopidogrel + ASA-gruppen i CURE-studiet også indsat i Tabel 1. Den medicinske behandling var ens i de to perioder, bortset fra at der var en øget anvendelse af betablokkere i periode 1 ($p=0,04$). I periode 2 blev flere patienter invasivt undersøgt og perkutan koronar-intervention (PCI)-behandlet (Tabel 1). Tabel 2 viser forekomsten af blødninger og kliniske endepunkter. Blødninger optrådte tre gange hyppigere i periode 2 end i periode 1. Ved sammenligning med CURE-data fandtes ligeledes en tre gange øget hyppighed af blødninger i periode 2. Figur 1 viser, at blødningerne overvejende optrådte i de første 3-4 måneder. Vi fandt, at alder ≥ 70 år og CABG var associeret til en signifikant øget blødningsrisiko ved kombinationsbehandling (Figur 2). Blødninger, der nødvendiggjorde reoperation efter CABG, optrådte hyppigere i periode 2 end i periode 1 (fem ud af 19 operationer (26%) mod en ud af 40 operationer (2,5%)). Gastrointestinalkanalen var oftest focus for blødning (Tabel 2). Forekomsten af det primære endepunkt var 2-3 gange højere end i CURE-studiet i såvel periode 1 som periode 2.

Diskussion

Resultaterne af denne undersøgelse viser, at kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel hos patienter med UAP og

NSTEMI resulterer i en trefold stigning i forekomsten af major blødningskomplikationer sammenlignet med ASA som monoterapi. Specielt hos ældre og CABG-behandlede patienter øges blødningsrisikoen. Vores patienter var ældre og mere syge end CURE-patienterne, hvilket kan forklare, at forekomsten af såvel major blødninger som det primære kliniske endepunkt var markant højere i periode 2 end det blev fundet i CURE-studiet. I sidstnævnte var det ikke protokolleret, hvor lang tid der skulle pauseres med clopidogrel forud for en eventuel CABG [1, 4]. Tidspunktet for ophør med clopidogrel (og ASA) var op til den enkelte kirurg og den lokale politik [5]. Ved en post hoc-analyse af CURE-data viste det sig imidlertid, at blødningsrisikoen kun var forhøjet hos patienter, som pauserede i < 5 dage forud for CABG (10%) sammenlignet med placebobehandlede, hvor blødninger sås hos 6% ($p=0,06$) [1]. Den ved clopidogrelpausering opnåede reduktion i forekomsten af blødningskomplikationer efter CABG er siden

Tabel 1. Demografiske data, medicin og invasive procedurer under indlæggelse. CURE-data er til sammenligning vist i højre kolonne.

Demografiske data, medicin og invasive procedurer	Periode 1 (n = 290)	Periode 2 (n = 189)	CURE (clopidogrel + acetylsalicylsyre) ^a (n = 6.259)
Alder, år, gennemsnit \pm SD	69,9 \pm 12,6	69,0 \pm 12,3	64,2 \pm 11,3
Kvinder, n (%)	110 (37,9)	62 (32,8)	(38,7)
<i>Tidligere sygdom, n (%)</i>			
AMI	78 (26,9)	54 (28,6)	(32,4)
PCI/CABG	43 (14,8)	33 (17,5)	(17,7)
Apopleksi	38 (13,1)	18 (9,5)	(4,4)
Hjertesvigt	37 (12,8)	30 (15,9)	(7,4)
Hypertension	79 (27,2)	42 (22,2)	(59,9)
Diabetes	48 (16,6)	35 (18,5)	(22,4)
Tidligere eller nuværende ryger	142 (49)	99 (52,4)	(60,6)
Ingen forandringer	39 (13,4)	23 (12,2)	–
<i>EKG-forandringer, n (%)</i>			
Non-ST-elevation	194 (66,9)	128 (67,7)	–
Nonsignifikant	96 (33,1)	61 (32,3)	–
Markørforhøjelse	193 (66,5)	148 (78,3) ^b	–
<i>Medicin, n (%)</i>			
Clopidogrel	0 (0)	184 (97,4) ^c	–
Acetylsalicylsyre	277 (95,5)	185 (97,9)	(66,6) ^b
Heparin	252 (86,9)	171 (90,5)	(72,3)
ACE-hæmmer	77 (26,6)	44 (23,3)	(37,5)
Betablokker	186 (64,1)	103 (54,5) ^c	(58,8)
Calciumkanalblokker	63 (21,7)	37 (19,6)	(28,5)
Statiner	54 (18,6)	41 (21,7)	(25,6)
Dipyridamol	24 (8,3)	8 (4,2)	–
K-vitamin-antagonist	6 (2,1)	3 (1,6)	–
Glykoproteinreceptorhæmmer	10 (3,4)	15 (7,9)	(5,9)
<i>Invasive procedurer, n (%)</i>			
Koronarangiografi	26 (9,0)	30 (15,9) ^c	(6)
Koronarangiografi + PCI	69 (23,8)	73 (38,6) ^c	(21,2)
KAG + CABG	40 (13,8)	19 (10,1)	(16,5)
Ingen	155 (53,4)	67 (35,4)	–

a) Medicinering på randomiseringstidspunktet, b) På udskrivelsestidspunktet fik 99% acetylsalicylsyre, c) $p < 0,05$.

AMI = akut myokardieinfarkt; PCI = perkutan koronar-intervention; CABG = koronar bypasskirurgi; EKG = elektrokardiogram; ACE = angiotensinconverterende enzym; KAG = koronarangiografi.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

blevet bekræftet af andre [6, 7]. I CURE-studiet registrerede man heller ikke tidspunktet for pausering med ASA forud for CABG [5], og ASA's rolle i blødningsproblematikken er derfor uafklaret. I denne undersøgelse besidder vi ikke detaljerede oplysninger om håndteringen af ASA- og clopidogrel-behandlingen hos de patienter, der fik foretaget CABG. Afdelingens generelle strategi på tidspunktet for patientinklusion var imidlertid, at der afhængigt af den kliniske tilstand skulle pauseres med trombocythæmmende medicin i mindst tre dage forud for CABG.

Et andet hovedfund i vores undersøgelse var, at alder ≥ 70 år fandtes associeret til en signifikant øget forekomst af major blødninger. I CURE-studiet var patienterne gennemsnitlig fem år yngre end i vores opgørelse (Tabel 1). Til yderligere sammenligning var gennemsnitsalderen hos 354 NSTEMI-patienter i en nylig dansk kohorteundersøgelse 75 år [8]. Den prognostiske betydning af alder og patientselektion understreges yderligere af, at etårsmortaliteten i sidstnævnte var 31%, imod godt 15% i vores undersøgelse og blot 6% i CURE-studiet (Tabel 2). I et populationsbaseret studie af patienter ≥ 65 år med akut MI fandt *Buresly et al* [9], at kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel sammenlignet med ASA-behandling alene medførte omtrent en fordobling af blødninger, som nødvendiggjorde genindlæggelse i efterforløbet. I CURE-studiet [1] var mave-tarm-kanalen focus for det største antal komplicerende major blødninger, en observation, der bekræftes i såvel vores (Tabel 2) som *Buresly et al's* undersøgelse [9].

Den højere forekomst af blødninger i periode 2 i denne undersøgelse er mest sandsynligt multifaktoriel betinget.

Sammenlignet med periode 1 var den eneste markante forskel i brug af blodfortyndende medikamenter det højere forbrug af clopidogrel. Taget under et var anvendelsen af dipyridamol, vitamin K-antagonister og heparin sammenlignelig i de to perioder (Tabel 1). I CURE-studiet ekskluderede man patienter, som forud var i behandling med disse præparater, ligesom behandling med glykoprotein-receptor-blokkere (GPB) inden for de seneste tre dage var et eksklusionskriterium [1]. Ved opgørelsen af CURE-data viste det sig dog, at 6% af patienterne i ASA + clopidogrel-armen alligevel havde fået GPB under indlæggelsen [1]. I periode 2 blev flere patienter invasivt behandlet (Tabel 1), hvilket formentlig er en konsekvens af FRISC-2-kriteriernes med tiden øgede gennemslagskraft. Vores resultater giver ikke holdepunkt for, at den højere PCI-frekvens per se har medført flere major blødninger, idet disse overvejende er relateret til gastrointestinalkanalen eller CABG (Tabel 2). Endelig har vi i multivariatanalysen korrigeret for forskellen i frekvensen af invasive procedurer imellem de to grupper.

Hvis den i CURE-studiet påviste prognostiske gevinst holder i den virkelige verden af patienter med NSTEMI og UAP, vil behandling af 1.000 patienter medføre forebyggelse af 49 tilfælde af død, MI eller apopleksi. Med udgangspunkt i vores data vil denne gevinst være på bekostning af, at 69 af 1.000 patienter vil opleve en major blødning. Blandt patienterne i vores studie var der et tilfælde af fatal blødning, men samlet vurderes de oplevede blødningskomplikationer dog ikke at »overstige« den forventede prognostiske gevinst, specielt da man kunne forvente, at den gunstige behandlingseffekt ville være relativt højere end i CURE-studiet, da vores patienter netop var mere syge.

Tabel 2. Blødningskomplikationer og endepunkter. CURE-data er til sammenligning vist i højre kolonne.

Blødningskomplikationer og endepunkter	Periode 1 (n = 290), n (%)	Periode 2 (n = 189), n (%)	Odds-ratio ^a (95% konfidensinterval)	p-værdi	CURE (clopidogrel + acetylsalicylsyre) (n = 6.259), %
<i>Blødning</i>					
Major, dvs. livstruende + stor	12 (4,1)	21 (11,1)	3,07 (1,42-6,67)	0,005	3,7
Livstruende	7 (2,4)	13 (6,9)			2,2 ^b
fatal	0	1			–
≥ 4 portioner blod	4	5			–
operationskrævende	2	5 ^c			–
inotropikrævende	1	2			–
Stor, dvs. ≥ 2 portioner blod	5 (1,7)	8 (4,2)			2,8 ^b
<i>Fokus for major blødning</i>					
gastrointestinalt	1	11			–
urinveje/hæmaturi	1	2			–
kirurgisk felt	3	5			–
okkult	7	3			–
<i>Klinisk endepunkt</i>					
Primære	78 (26,9)	46 (24,3)	0,96 (0,61-1,37)	0,89	9,3
kardiovaskulær død	42 (14,5)	24 (12,7)			5,1
myokardieinfarkt	33 (11,4)	18 (9,5)			5,2
apopleksi	3 (1,0)	4 (2,1)			1,2
Ikkekardiovaskulær død	4 (1,4)	5 (2,6)			0,7

a) Odds-ratio er beregnet ved logistisk regressionsanalyse med korrektion for alder, revaskulariserende behandling, enzymforhøjelse ved indlæggelse, behandling med glykoproteinhæmmer under indlæggelse og med K-vitamin-antagonist eller dipyridamol ved udskrivelse.

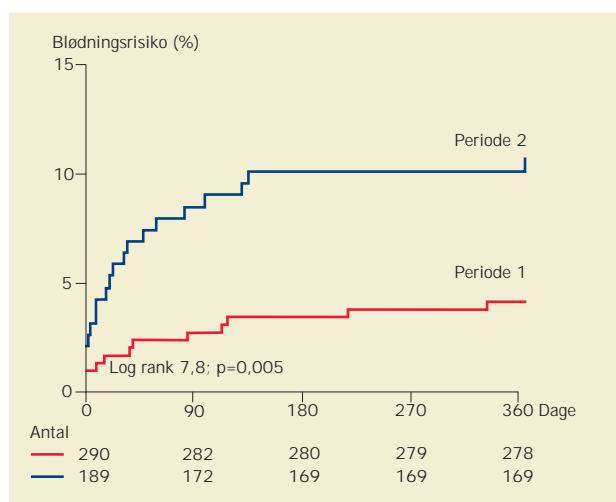
b) I CURE-studiet havde nogle patienter mere end en blødningsepisode [1].

c) Alle fem fik foretaget reoperation grundet blødning efter koronar kirurgi.

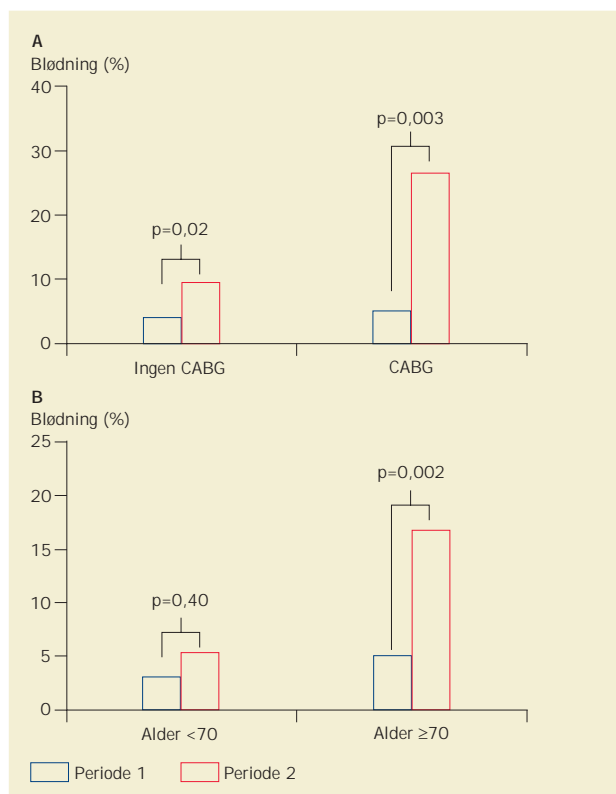
VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Begrænsninger og styrker

Vi brugte to forskellige metoder til at finde patienter med i periode 1 og periode 2. Dette valg har sandsynligvis medvirket til det lavere antal patienter i periode 2. Omvendt sikrer metoden eksklusion af patienter, der i periode 2 blev sat i ASA- og clopidogrel-behandling, men som ikke indløste recept på sidstnævnte efter udskrivelsen. Det valgte design



Figur 1. Kaplan-Meier-plot over blødningsrisiko i etårsopfølgingsperioden.



Figur 2. A. Procentvis fordeling af alvorlige blødninger hos CABG-opererede kontra ikkeopererede i de to perioder. B. Procentvis fordeling af alvorlige blødninger hos patienter <70 år og ≥70 år i de to perioder.

medvirker således til, at usikkerheden omkring clopidogrel-komplians mindskes. En anden mulig årsag til det lavere antal patienter i periode 2 kunne være, at man hos nogle patienter har afstået fra kombinationsbehandling af frygt for eksempelvis gastrointestinal blødning. Hvis det forholder sig således, vil vores resultater imidlertid underestimere forskellen i blødningskomplikationer imellem de to perioder. Vi har ikke data vedrørende varigheden af clopidogrelbehandling hos vores patienter. I starten af clopidogrelæraen var vi på afdelingen imidlertid relativt konservative, og patienterne blev kun sjældent udskrevet til mere end tre måneders behandling. Den påviste blødningsrisiko må derfor anses for at være et minimumstal, idet varigheden af clopidogrelbehandling efterfølgende i stigende omfang er øget til 9-12 måneder.

Vores studie var ikke designet til, at man kunne vurdere den prognostiske gevinst ved kombineret ASA- og clopidogrelbehandling. Vi fandt, at ca. 25% af patienterne oplevede et primært endepunkt i opfølgingsperioden. Skulle vores undersøgelse have haft tilstrækkelig styrke til at eftervise den prognostiske gevinst fra CURE-studiet – altså en 20% relativ risiko-reduktion i forekomsten af det primære endepunkt med en styrke på 80% og et signifikansniveau på 5% – ville det have krævet inklusion af omkring 2.000 patienter.

Konklusion

Vores resultater tyder på, at kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel hos uselektede patienter med NSTEMI og UAP medfører en stigning i antallet af blødningskomplikationer. Endvidere viser vores data, at forekomsten af blødningskomplikationer stiger yderligere, når behandlingsresultater fra CURE-studiet overføres til hverdagens rutiner. Stigningen i antallet af blødninger forekommer specielt hos patienter ≥70 år og hos CABG-opererede. Man bør derfor udvise særlig opmærksomhed, inden der gives supplerende clopidogrelbehandling til ældre og huske at pausere med clopidogrel forud for CABG. Det store spørgsmål er, i hvor lang tid? I retningslinjerne fra Dansk Cardiologisk Selskab 2004 anbefales det, at clopidogrel seponeres minimum tre dage før CABG [10], mens de seneste internationale rekommandationer advokerer for clopidogrelpause i mindst fem dage, såfremt den kliniske tilstand tillader det (evidens niveau B) [11]. For endeligt at få afklaret den optimale tidshorisont vedrørende *risk/benefit*-ratio ved kombinationsbehandling vil en stor, klinisk randomiseret undersøgelse designet specifikt til dette formål være påkrævet.

Korrespondance: Hans Mickley, Kardiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: hans.mickley@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 28. december 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Odense Pharmakoepidemiologiske Database (OPED) takkes for hjælp i forbindelse med indsamling af data

VIDENSKAB OG PRAKSIS | UDDANNELSE

Litteratur

1. 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. *N Eng J Med* 2001;345:494-502.
2. Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease (FRISC II) investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multi-centre study. *Lancet* 1999;354:701-707
3. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-969.
4. CURE study investigators. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial programme. Rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; 21:2033-2041.
5. Fox KAA, Mehta, SR, Peters R, et al. Benefits and Risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1202-1208.
6. Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, et al. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass surgery: A word of caution. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1120-1126.
7. Chu MWA, Wilson SR, Novick RJ, et al. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1536-1541.
8. Therkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BJ, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26, 18-26.
9. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, et al. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:784-789.
10. Grande P, Holmvang L. Akut koronart syndrom. Retningslinier for diagnostik og behandling. Tillæg til Cardiologisk Forum, januar 2005.
11. ACC/AHA 2004 guidelines update for coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA et al. *Circulation* 2004;110: 1168-1176.

Studieintroduktion som en del af curriculum

Læge Lasse Bugge, læge Michael Dall & chefkonsulent Birgitta Wallstedt

Syddansk Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Enheden for Uddannelsesudvikling

Denne uddannelsesartikel har til formål at beskrive studieintroduktionen på medicinstudiet i Odense. Studieintroduktionen har siden 1998 været en fast del af curriculum på lige fod med andre fag. Artiklen beskriver et signifikant fald i den gennemsnitlige tid for beståelse af de første fem semestre over perioden 1998-2004.

Studieintroduktion som en fast del af curriculum på medicinstudiet

Da studieordningen for den lægevidenskabelige kandidatuddannelse i 1998 blev ændret på Syddansk Universitet (SDU) (Tabel 1) blev der samtidig indført en intensiv studieintroduktion, den faglige tutorordning.

Formålet med ordningen var at afhjælpe de startproblemer af studieteknisk, faglig og social karakter, som nye medicinstuderende kan opleve, samtidig med at man ønskede at nedbringe frafaldet på uddannelsen.

Studietekniske vanskeligheder

De studietekniske vanskeligheder kan f.eks. ligge i omstillingen fra gymnasiale til universitære arbejdsmetoder. *Beck & Gottlieb* konkluderer bl.a. i deres undersøgelse [1], at universiteterne i fremtiden vil være nødsaget til at planlægge studie-

starten med udgangspunkt i de studiekompetencer de studerende har erhvervet i gymnasiet.

Faglige vanskeligheder

Faglige vanskeligheder kan bestå i den forskel, der er fra det faglige niveau, de studerende er vant til fra gymnasiet, til niveauet på universitetet [1]. Ikke mindst på medicinstudiets første år stilles der store faglige krav til indlæring af bl.a. de anatomiske fag og ny terminologi.

Sociale problemer

Sociale problemer opstår let, når en studerende ikke blot skal starte på en ny uddannelse, men måske også flytte hjemmefra og til en ny by. I 2002 fordelte de optagne medicinstuderende på SDU sig således, at 64,1% var danske og 20% af alle optagne fra Fyn [2]. Hermed står en stor gruppe studerende med bl.a. praktiske etableringsproblemer ud over de faglige udfordringer.

Frafald på uddannelsen

Frafaldet på uddannelsen blev i Evalueringsrapporten fra 1996 [3] opgivet til at være 30-40%, hvilket var uacceptabelt højt. Hovedparten af frafaldet fandt sted i løbet af det første år [2]. Årsagerne til frafaldet kan sandsynligvis deles op i to hovedkategorier. For det første kan den studerende efter grundige overvejelser finde ud af, at uddannelsen alligevel ikke er noget for hende, for det andet kan den studerende give op over for frustrationer og vanskeligheder ved at være ny studerende. Denne type frafald kan formentlig reduceres, hvis de rette betingelser er til stede. *Coles* [4] skriver om det at hjælpe stu-