

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

5. Simonsen J. Fatal subarachnoid haemorrhage in relation to minor head injuries. *J Forensic Medicine* 1967;14:146-55.
6. Tatsuno Y, Lindenburg R. Basal subarachnoid haematomas as sole intracranial traumatic lesions. *Arch Pathol* 1974;97:211-5.
7. Simonsen J. Massive subarachnoid haemorrhage and fracture of the transverse process of the atlas. *Medicine, Science and the Law* 1976;16:13-6.
8. Gray J, Puetz S, Jackson S et al. Traumatic subarachnoid haemorrhage: a 10-year case study and review. *Forensic Science International* 1999;105:13-23.
9. Voigt G. Tödliche basale Subarachnoidalblutung als Folge eines Arbeitsunfalles. *Monatsschr Unfallheilkunde* 1961;64:21-3.
10. Contostavlos D. Massive subarachnoid haemorrhage due to laceration of the vertebral artery associated with fracture of the transverse process of the atlas. *J Forensic Sci* 1971;16:40-56.
11. Mant K. Traumatic subarachnoid haemorrhage following blows to the neck. *J Forensic Sci Soc* 1972;12:567-72.
12. Karhunen P, Kauppila R, Penttilä A, et al. Vertebral artery rupture in traumatic subarachnoid haemorrhage detected by postmortem angiography. *Forensic Sci Int* 1990;44:107-15.
13. Simonsen J. Fatal subarachnoid haemorrhage in relation to minor injuries in Denmark from 1967 to 1981. *Forensic Sci Int* 1984;24:57-63.
14. Gross A. Traumatic basal subarachnoidal haemorrhages: autopsy material analysis. *Forensic Sci Int* 1990;45:53-61.
15. Dowling G, Curry B. Traumatic basal subarachnoid haemorrhage. *Am J Forensic Med Pathol* 1988;9:23-31.
16. Knight B, Knight B, eds. *Forensic pathology*. Second edition. Rotational trauma to the head and upper neck: basilovertbral artery injury. New York: Arnold, 1996:197-202.
17. Simonsen J. Fatal subarachnoid haemorrhage in relation to minor head injuries – 40 years experience. *Nordisk Rettsmedisin* 2000;4:81-104.
18. Plant J, Butt J. Laceration of vertebral artery: an historic boxing death. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 1993;14:61-4.
19. McLean J, Wright R, Henderson J et al. Vertebral artery rupture associated with closed head injury. *J Neurosurg* 1985;62:135-8.
20. Farag A, Franks A, Gee D. Simple laboratory experiments to replicate some of the stresses on vertebro-basilar arterial walls. *Forensic Sci Int* 1988;38:275-83.
21. Boström K, Helander C, Lindgren S. Blunt basal head trauma: rupture of posterior inferior cerebellar artery. *Forensic Science International* 1992;53:61-8.
22. Leadbeater S. Extracranial vertebral artery injury: evolution of a pathological illusion? *Forensic Science International* 1994;67:33-40.
23. Thomas C. Effects of alcohol on cerebral vessels. *Arch Neurol Psychiatry* 1937;38:321.

Clopidogrel: baggrundsinformation og anvendelse i klinisk praksis

Birgitte Klindt Ziegler, Lars Hvilsted Rasmussen, Steen Dalby Kristensen, Per Rossen Hildebrandt, Hans Kræmmer Nielsen & Steen E. Husted

Resumé

Akutte manifestationer af aterosklerose såsom akut myokardieinfarkt og iskæmisk apopleksi er blandt de hyppigste dødsårsager i den vestlige verden. Ruptur af et aterosklerotisk plaque resulterer i aktivering, adhæsion og aggregation af trombocytter. Trombocythæmmende behandling har vist sig at kunne reducere mortalitet og morbiditet og er indiceret til både primær og sekundær profylakse. Thienopyridinet clopidogrel hæmmer specifikt og irreversibelt adenosindifosfatreceptoren på trombocyt-overfladen og dermed aktivering og aggregation af trombocytterne. I denne artikel gennemgås den farmakologiske baggrund og den kliniske dokumentation for anvendelse af clopidogrel både som monoterapi og i kombination med acetylsalicylsyre.

Aterosklerose er en kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor der ved ruptur af et aterosklerotisk plaque frigøres substanser, der aktiverer både trombocytter og koagulationssystemet med risiko for trombedannelse. Afhængig af det involverede

organsystem kan der opstå livstruende tilstande, som akutte koronare syndromer (AKS) og iskæmisk apopleksi.

Trombocytter kan aktiveres ved flere forskellige mekanismer, hvorved de gennemgår morfologiske og funktionelle forandringer, bl.a.: 1) ved kontakt med kollagen, 2) via trombin, 3) via tromboksen A_2 og endelig 4) via membranreceptorer for adenosindifosfat (ADP). Alle trombocytaktiverende mekanismer resulterer i ændring af glykoprotein (GP) IIb/IIIa-receptorer fra en lavaffinitiv, inaktiv tilstand til en højaffinitiv, aktiv form med øget tendens til aggregation via krydsbinding med fibrinogen [1].

Trombocythæmmende behandling reducerer både mortalitet og morbiditet ved akut myokardieinfarkt (AMI), ustabil angina pectoris (UAP) og iskæmisk apopleksi og er effektiv i både primær og sekundær profylakse [2].

Bindingen af ADP til receptorer på trombocyt-overfladen medfører ud over aktivering af GP-receptorer også aktivering af proteinkinase C og phospholipase C samt degranulering af α -granula fra trombocytter. Denne degranulering kan

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

måles ved tilstedeværelsen af adhæsionsmolekylet CD62 (P-selectin) og trombocytdriveret vækstfaktor, hvor sidstnævnte stimulerer vækst af celler i glat muskulatur [3]. CD62 binder leukocytter til trombocytter, hvilket medfører øget sekretion af cytokiner og vævsfaktor samt øget dannelse af trombin [4].

Den specifikke ADP-receptorantagonist clopidogrel (C) har vist god antitrombotisk effekt såvel i monoterapi som i kombination med acetylsalicylsyre (ASA). Vores viden om C og indikationerne for stoffets anvendelse, vil blive gennemgået i det følgende.

Virkningsmekanisme

Thienopyridinet C er en videreudvikling af ticlopidin (T) og hæmmer aktivering af trombocytter ved selektivt og irreversibelt at hæmme ADP-receptoren P2Y₁₂ på trombocytoverfladen [5]. Dette hæmmer aktivering af GP-receptorer og dermed aggregationen, men påvirker ikke formen af trombocytterne [6]. C har i in vitro-forsøg vist, i højere grad end ASA og GP-IIb/IIIa-antagonister, at kunne hæmme degranulering af α -granula og dermed hæmme ekspresionen af CD62 og dannelsen af trombocyt-leukocyt-aggregater samt mindske frigørelsen af trombocyt-deriveret vækstfaktor [3, 7].

Farmakologi

C er et *prodrug* og aktiveres efter metabolisme via P 450-systemet i leveren. Der udskilles omtrent lige meget via urin og faeces [8]. Dosisændring er ikke nødvendig hos ældre eller hos patienter med nyreinsufficiens [9]. Der findes kun få data fra patienter med svært nedsat leverfunktion, men dosisændring er ikke nødvendig ved mild til moderat leverinsufficiens [10].

Der er en øget risiko for okkult gastrointestinal blødning ved kombination af C og naproxen, men der er ikke påvist betydende interaktioner med heparin, digoxin, atenolol eller nifedipin [11-14]. C forlænger blødningstiden både hos raske kontrolpersoner og hos patienter med iskæmisk hjertesygdom med en faktor ca. 1,6 [8].

Bivirkningerne ved C er klarlagt bl.a. i CAPRIE-studiet. Hudgener som udslæt og kløe ses hos 1,5% ved brug af C og hos 0,8% ved brug af ASA, gastrointestinale gener ses hos 3,2% ved brug af C og hos 4,0% ved brug af ASA, og specielt gastrointestinale blødninger ses hos 2% ved brug af C og hos 2,7% ved brug af ASA. Der var ingen forskel i svære blødninger, men en tendens til færre intrakraniale blødninger ved brug af C [15]. Hæmatologiske bivirkninger var som ved brug af ASA, hvilket giver en bedre bivirkningsprofil end T, der forårsager neutropenia hos 1-2%, trombotisk trombocytopenisk purpura hos ca. 0,2%, gastrointestinale bivirkninger hos ca. 12% og hudgener hos 4-15% [16].

Ved brug af C opnås der med støddosis på 300 mg fuld effekt allerede inden for det første døgn [11]. Dette gør C velegnet ved akut sygdom og ved interventionel behandling

med anvendelse af stents, hvor en hurtigt indsættende effekt er ønskelig.

Kombineret antitrombotisk behandling med C og ASA

I flere studier har man vist additiv eller synergistisk hæmning af trombocytaktivering ved brug af kombinationen C og ASA.

Mosfegh et al viste i et studie på 30 post-AMI-patienter, at C kombineret med ASA reducerede den kollagen- og trombininducerede trombocyttaggregation og -aktivering samt ekspresion af CD62 signifikant bedre end de to stoffer givet som monoterapi. Den potenserende virkning af ASA på C var uafhængig af ASA-dosis (100 mg eller 300 mg) [17].

Siden starten af 1990'erne har kombinationen af ADP-antagonister og ASA været brugt som profylakse mod subakutte stenttromboser efter indsættelse af stents i forbindelse med perkutan koronar intervention (PCI) [18, 19]; først behandling med T og efterfølgende med C. I enkelte studier har man sammenlignet de to regimener, og de har ikke vist forskel i effektivitet, men en bedre tolerabilitet af C. Et af de vigtigste studier er CLASSICS (CLopidogrel ASpirin Stent International Co-operative Study) med 1.020 stentbehandlede PCI-patienter. Primært effektmål var kombinationen af blødningskomplikationer, neutropenia, trombocytopenia eller seponering af studiemedicin pga. nonkardiovaskulære bivirkninger. Studiet viste, at ASA i kombination med C havde en signifikant bedre bivirkningsprofil end ASA og T ved samme effekt [20].

PCI-CURE er et substudie på 2.658 prædefinerede patienter i CURE-studiet. Patienterne fik foretaget PCI i løbet af studiet, der var designet til at man kunne undersøge kombinationsbehandling af ASA og C for PCI sammenlignet med behandling med ASA alene, samt om langtidsbehandling med kombinationen i 3-12 mdr. efter PCI ville give yderligere klinisk effekt i forhold til behandling med ASA.

Primært effektmål var kombinationen af kardiovaskulær død, ikkeletalt AMI og akut revaskularisering inden for 30 dage efter PCI. De stentbehandlede patienter (81,7%) fik åben behandling med T eller C i 2-4 uger. GP-receptorantagonister blev frarådet i hovedstudiet (CURE), men var tilladt under den invasive procedure.

Tredive dage efter PCI fandt man signifikant primært effektmål med en RR på 0,70 (95% CI 0,50-0,97). Der var signifikant færre tilfælde af AMI og refraktær iskæmi i C-gruppen før PCI med en RR på 0,76, hvor hovedparten af gevinsten var en reduktion i ST-elevations-AMI. Der var ingen signifikant mortalitetsgevinst. Ved studiets afslutning fandt man en signifikant reduktion i kardiovaskulær død og ikkeletalt AMI fra 12,6% til 8,8%, RR 0,69. En subgruppeanalyse viste næsten samme RR i de forskellige grupper, men specielt patienter med tidligere *coronary artery by-pass grafting* (CABG) og PCI havde en højsignifikant risikoreduktion fra 21,7% til 9,6% svarende til en RR på 0,42. Der var en let øget blød-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ningstendens nonsignifikant RR 1,12 for større blødninger og signifikant RR 1,68 for mindre, men ingen øget risiko for livstruende blødninger [21].

I det nyligt publicerede CREDO-studie [22] blev kombinationsbehandlingen med ASA og 75 mg C i 12 måneder forudgået af loadingdosis 300 mg undersøgt i forhold til 28 dages kombinationsbehandling uden loadingdosis på 2.116 PCI-patienter, hvoraf 33% var henvist pga. stabil angina og resten pga. AKS. Efter 12 mdr. fandtes signifikant færre tilfælde af død, AMI og apopleksi i C-gruppen med 8,5% mod 11,5% (RR 26,9%; 95% CI 3,9-44,4). Forbehandling med loadingdosis viste sig først at være effektivt, såfremt den blev givet >6 t før interventionen. Der sås nonsignifikant flere blødninger i C-gruppen (8,8% mod 6,7%), og dette var overvejende hos CABG-patienter.

Sekundær profylakse ved arteriel, aterosklerotisk sygdom

C er undersøgt i CAPRIE-studiet (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), hvor man randomiserede 19.185 patienter med nylig iskæmisk apopleksi, nyligt AMI eller symptomatisk perifer aterosklerotisk sygdom (PAD) til ASA 325 mg eller C 75 mg daglig. Det primære effektmål, kombinationen af vaskulær død, ikkeletalt AMI og ikkeletal iskæmisk apopleksi, gav efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 1,9 år en RR på 8,7% til fordel for C. Den absolutte RR var dog kun 0,51%. Test for heterogenicitet i de tre subgrupper var signifikant og ved en subgruppeanalyse sås en signifikant effekt hos patienter med PAD med en RR på 23,8%, hovedsagelig ved reduktion i AMI. Herudover sås en signifikant RR på 22,7% hos patienter med aterosklerotiske manifestationer fra to eller flere organsystemer og en signifikant RR på 31,2% hos patienter, der tidligere havde fået foretaget CABG [15].

I en Cochrane-undersøgelse, der omfatter fire randomiserede studier med i alt 22.656 patienter, blev effekten af thienopyridiner versus ASA til forebyggelse af alvorlige vaskulære tilfælde analyseret hos højrisikopatienter [23]. Behandling med T eller C gav en signifikant RR 0,91 for et iskæmisk tilfælde og en RR 0,88 i apopleksirisiko. Sammenlignet med ASA gav thienopyridinerne signifikant mindre risiko for øvre gastrointestinal blødning og øvre dyspepsi, men oftere hudslæt, diarré og neutropenia, mest udtalt for T [23].

Akut koronar syndrom

I CURE (Clopidogrel in acute coronary syndromes with non-ST elevation) blev 12.562 patienter med ustabil UAP eller non-ST-elevations-AMI (NSTEMI) randomiseret til kombinationen af behandling med ASA (75-325 mg dagligt) og C (støddosis 300 mg og derefter 75 mg daglig) eller ASA og placebo. Det primære effektmål (kombinationen af kardiovaskulær død, ikkeletalt AMI og ikkeletal apopleksi) var efter 9 mdr. signifikant reduceret fra 11,4% til 9,3%, RR 0,80 (95% CI

0,72-0,90) og det sekundære effektmål (første effektmål + refraktær iskæmi) fra 18,8% til 16,5%, RR på 0,86.

Den gunstige effekt af C-støddosis sås i løbet af de første 24 timer. RR var signifikant 0,79 efter 30 dage og 0,82 i resten af perioden og uafhængig af tilstedeværelse af AMI, ST-depression, revaskulariserende behandling efter randomisering eller ASA-dosis. Der var en tendens til bedre effekt i subgruppen, der tidligere havde fået foretaget revaskulariserende behandling, hvorimod resultaterne ikke var signifikante for kvinder, diabetespatienter eller højrisikopatienter. Større blødninger sås hyppigere ved kombinationsbehandlingen, 3,7% mod 2,7%, RR 1,38, men uden forskel i letale eller intrakraniale blødninger. I subgruppen, der fik foretaget CABG, var blødningsrisikoen afhængig af, hvornår behandlingen blev seponeret i forhold til operationstidspunktet. Såfremt behandlingen var seponeret ≤5 dage præoperativt, var der signifikant flere, større blødninger i kombinationsgruppen, hvilket ikke var tilfældet, hvis seponeringstidspunktet var >5 dage fra operationsdagen [24].

Biokemiske analyser har vist forhøjede markører for aktivering af koagulationssystem og trombindannelse op til 6 mdr. efter et tilfælde af UAP eller NSTEMI [25]. Dette øger forståelsen for, hvorfor længerevarende, intensiveret, antitrombotisk behandling kan reducere risikoen for AMI, apopleksi og kardiovaskulær død hos patienter med UAP og NSTEMI.

Kombination med andre stoffer end ASA

ASA kombineret med C har større effekt på den antiaggregatoriske virkning af GP-antagonisten abciximab end stofferne hver for sig [26]. I PCI-CURE fik >20% behandling med en GP-antagonist. Separate blødningsdata foreligger endnu ikke for denne patientgruppe, men i den samlede PCI-population sås der ingen signifikant øget risiko for større blødninger ved kombinationsbehandlingen [21].

C i kombination med fibrinolyse (rt-PA) er undersøgt ved dyreforsøg med både cerebral og kardial trombose, hvor der fandtes færre reokklusioner og bedre rekanalisering med behandling med C end med placebo uden øget blødningsrisiko [27, 28].

I et åbent studie med 116 patienter med ST-elevations-AMI (STEMI) blev standardbehandlingen med rt-PA og ufraktioneret heparin suppleret med C 75 mg dagligt inden for tre timer efter start af rt-PA. Det primære effektmål var blødningskomplikationer. Der opstod ét tilfælde af intrakranial blødning og moderat/svær blødning forekom hos 1,7%. Ved sammenligning med historiske data fra GUSTO I konkluderede forfatterne, at kombinationen er sikker [29].

Konklusion

Behandling med C 75 mg daglig er et godt alternativ til behandling med ASA som antitrombotisk behandling til patienter med ASA-intolerans eller ASA-allergi, og det kan

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

overvejes hos patienter med nyt iskæmisk tilfælde under ASA-behandling. Data tyder på en bedre effekt end ved behandling med ASA hos nogle patientkategorier, bl.a. tidligere CABG-patienter, patienter med PAD og patienter med aterosklerotiske manifestationer i flere organsystemer. Kombinationsbehandling af ASA og C givet som støddosis 300 mg og efterfølgende 75 mg daglig i 12 måneder har vist sig at være effektiv i forbindelse med indsættelse af stent.

C 75 mg i kombination med ASA er mere effektivt end ASA alene hos patienter med UAP og NSTEMI til reduktion af nye iskæmiske tilfælde. Behandlingstiden bør her være 9-12 måneder uafhængig af, om der foretages interventionel behandling. Denne kombinationsbehandling bør iværksættes så tidligt som muligt med støddosis på 300 mg. Kombinationsbehandlingen kan endvidere overvejes til andre patienter med nyt iskæmisk tilfælde under ASA-behandling.

Når C vælges som alternativ til ASA, bør behandlingen generelt være livslang. Der skal fortsat søges om individuelt tilskud til behandling med C. På nuværende tidspunkt vil der i følgende tilfælde normalt kunne tildeles tilskud: 1) til patienter, der ikke tåler acetylsalicylsyre og har behov for forebyggende antitrombotisk behandling, 2) til patienter, der ikke tåler dipyridamol og har behov for sekundær forebyggelse af iskæmisk cerebral apopleksi og/eller transitorisk cerebral iskæmi, 3) til sekundær forebyggende behandling af patienter med iskæmisk insult, der samtidig har perifer arteriel insufficiens og iskæmisk hjertesygdom, 4) til patienter med ustabil angina eller akut NSTEMI, hvor behandlingen er indledt inden for 24 timer efter symptomdebut som supplement til behandling med acetylsalicylsyre (tidspunkt for påbegyndt behandling bedes oplyst i ansøgningen), og 5) til patienter, der har fået foretaget revaskulariserende behandling i koronararterier eller perifere arterier, hvor der er foretaget indsættelse af stents.

Bevillinger, der gives i henhold til de to sidste punkter, tidsbegrænses i overensstemmelse med den behandlingsvarighed, der er oplyst i ansøgningen.

Summary

Birgitte Klindt Ziegler, Lars Hvilsted Rasmussen, Steen Dalby Kristensen, Per Rossen Hildebrandt, Hans Kræmmer Nielsen & Steen E. Husted:

Clopidogrel: background information and use in clinical practice.

Ugeskr Læger 2003;165:1859-63.

Acute manifestations of atherosclerosis, e.g. myocardial infarction and ischaemic stroke, are among the most common causes of death in the western part of the world. Rupture of an atherosclerotic plaque results in activation, adhesion and aggregation of platelets. Antithrombotic treatment has shown to reduce mortality and morbidity and is used in both primary and secondary prevention. The thienopyridine

Clopidogrel specifically and irreversibly inhibits the binding of ADP to platelet surface ADP-receptors, thereby inhibiting platelet activation and aggregation. In this publication the pharmacological background and clinical documentation for the use of Clopidogrel both as monotherapy and in combination with Acetylsalicylic acid are reviewed.

Reprints: *Birgitte Klindt Ziegler*, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bartholinbygningen, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C.

Antaget den 5. marts 2003.

Århus Universitetshospital, Århus Amtssygehus, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Kardiologisk Afdeling, Skejby Sygehus, Kardiologisk Afdeling, H:S Frederiksberg Hospital, Kardiologisk-endokrinologisk Klinik, Brødstrup Sygehus, Medicinsk Afdeling, og Århus Amtssygehus, Medicinsk-Kardiologisk Afdeling.

Litteratur

- Rupprecht HJ. Adenosine diphosphate receptor antagonists: from pharmacology to clinical practice. *Eur Heart J* 2000;2(suppl E):E1-E5.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- Graff J, Klinkhardt U, Schini-Kerth VB et al. Close relationship between the platelet activation marker CD62 and the granular release of platelet-derived growth factor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:952-7.
- Lindmark E, Tenno T, Siegbahn A. Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2322-8.
- Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202-7.
- Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P et al. Specific impairment of human platelet P2Y(AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2007-11.
- Hermann A, Weber AA, Schror K. Clopidogrel inhibits platelet adhesion and platelet-dependent mitogenesis in vascular smooth muscle cells. *Thromb Res* 2002;105:173-5.
- Lins R, Broekhuysen J, Necciari J et al. Pharmacokinetic profile of ¹⁴C-labeled clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(suppl 2):29-33.
- Denninger MH, Necciari J, Serre-Lacroix E et al. Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(suppl 2):41-5.
- Slugg PH, Much DR, Smith WB et al. Cirrhosis does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2000;40:396-401.
- Plavix prescribing information. Paris: Sanofi-Synthelabo Inc., 2000.
- Caplain H, d'Honneur G, Cariou R. Prolonged heparin administration during clopidogrel treatment in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(suppl 2):61-4.
- Peeters PA, Crijns HJ, Tamminga WJ et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet agent, and digoxin: absence of pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(suppl 2):51-4.
- Forbes CD, Lowe GD, MacLaren M et al. Clopidogrel compatibility with concomitant cardiac co-medications: a study of its interactions with a beta-blocker and a calcium uptake antagonist. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(suppl 2):55-60.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr. et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-7.
- Moshfegh K, Redondo M, Julmy F et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:699-705.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

18. Bertrand ME, Legrand V, Boland J. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-603.
19. Schulen H, Hadamitzky M, Walther H et al. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement: analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997;95:2015-21.
20. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al. Investigators f. 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.
21. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ 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.
22. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT et al. Early and sustained dual oral platelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411-20.
23. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
24. The CURE 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.
25. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-8.
26. Klinkhardt U, Kirchmaier CM, Westrup D et al. Ex vivo-in vitro interaction between aspirin, clopidogrel, and the glycoprotein IIb/IIIa inhibitors abciximab and SR121566A. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:305-13.
27. Yao SK, Ober JC, Ferguson JJ et al. Clopidogrel is more effective than aspirin as adjuvant treatment to prevent reocclusion after thrombolysis. *Am J Physiol* 1994;267:H488-H493.
28. Hoffman P, Pottier P, Sainte-Marie M et al. Clopidogrel enhancement of rt-PA thrombolysis in a thrombo-embolic model of cerebral ischaemia in rats. *Fibrinolysis Proteolysis* 1998;12:97-105.
29. Bassand JP, Cariou R, Grollier G et al. Clopidogrel-rt-PA-heparin combination in the treatment of acute myocardial infarction. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(suppl 2):69-75.

Dupuytren's kontraktur

Barbara Jemec

Dupuytren's kontraktur er beskrevet i de islandske sagaer i det tolvte og trettende århundrede og senere af *Felix Plater* i 1614, *Sir Henry Cline* i 1777, *Cooper* i 1822 og endelig af *Dupuytren* i 1832 [1]. *Cline* foreslog fasciotomi som kurativ behandling, *Cooper* bidrog med postoperativ skinnbehandling, mens *Dupuytren* advokerede for fasciotomi, postoperativ skinn og for det at lade såret i håndfladen hele sekundært, efter at fibrosen var fjernet (*open palm technique*).

Epidemiologi

Der findes kun få og som regel selektive epidemiologiske undersøgelser, som kun indeholder et udvalgt patientmateriale eller er snævert geografisk afgrænsede. Det er skønnet, at sygdommen har en incidens på 1-2% i den almene befolkning, mens prævalensen hos 65-årige er beskrevet at være op til 20% [2]. I den seneste undersøgelse fra Island [3], havde 19% af 1.297 undersøgte mænd og 4% af 868 undersøgte kvinder kliniske tegn på Dupuytren's kontraktur. Dette gav en prævalens på 7% hos mænd i alderen 45-49 år og op til 40% hos mænd i alderen 70-74 år.

Både en autosomal dominant og en recessiv arvegang er blevet foreslået, og der forekommer tilfælde af både arvelige og sporadiske tilfælde [4].

Mange ætiologier er foreslået gennem tiderne: diabetes mellitus, epilepsi, forøgede serumlipider, rygning og hårdt manuelt arbejde, mens alkohol stadig er et kontroversielt agens [5]. Baggrunden for disse iagttagelser er statistisk signifikant korrelation snarere end påvist biologisk kausalitet.

Klinisk billede

Den palmare knude er patognomonisk for Dupuytren's kontraktur, og sygdommen debuterer som regel med fremkomsten af disse knuder i håndfladen eller proksimalt på en finger. Knuderne kan være ømme, specielt i perioder med kraftig vækst af samme. Herefter udvikles fibrose af de præten-dinøse strenge, longitudinelle strøg af fascia palmaris, som distalt hæfter sig til hud og seneskede på fingrenes grundstykke eller af de dybe fasciestrøg, der langs siderne af fingeren søger fæste distalt for mellemleddene. Den præten-dinøse strengdannelse forårsager kontrakturer af grundledene og de dybe strenge forårsager kontrakturer af mellemleddene. Kontrakturerne er fortrinsvist simple, men Boutonniere's deformiteter med hyperekstension af yderleddet forekommer også. Dupuytren's kontraktur kan også vise sig som en springfinger.

Diagnosen besværliggøres, hvis patienten kun har en isole-