

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

sterolsænkende medikamentel behandling. At dette ikke ud-mønter sig i en lavere mortalitet, skyldes en ændret alders-sammensætning med flere ældre i den sidste undersøgelses-periode. Ved multivariatanalyse findes alder at være en uaf-hængig prædiktør for død. De fundne mortaliteter for både STEMI, NSTEMI og UAP findes alle højere end i randomise-rede undersøgelser, hvilket især må tilskrives begrænsninger i patientpopulationerne som følge af in- og eksklusionskriterier, hvorimod patienterne i den foreliggende undersøgelse er en uselekeret patientpopulation uden sådanne begrænsninger.

Korrespondance: *Lisette Okkels Jensen*, Kardiologisk Laboratorium, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: okkels@dadlnet.dk

Antaget: 10. august 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-206.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23:1809-40.
3. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
4. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: A report from TIMI IIIB. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:141-8.
5. Herlitz J, Karlson BW, Sjölin M et al. Ten year mortality in subsets of patients with an acute coronary syndrome. *Heart* 2001;86:391-6.
6. Aguirre FV, Younis LL, Chaitman BR et al. Early and 1-year clinical outcome of patients evolving non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis: results from the TIMI II study. *Circulation* 1995;91:2541-8.
7. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7-22.
8. The Clopidogrel In Unstable Angina To Prevent Recurrent Events Trial Investi-gators. 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.
9. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG et al. For the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreat-ment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
10. Steinhilber SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation. *JAMA* 2002;288:2411-20.
11. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. For the DANAMI-2 Investiga-tors. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
12. Videbæk J, Madsen M. Heart statistics. København: Hjerteforeningen & SIF, 2004.
13. FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multi-centre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
14. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:141-8.
15. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard, BL 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.
16. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. For the Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (WANOWISH) Trial Investiga-tors. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
17. Bahit MC, Cannon CP, Antman EM et al. Direct comparison of characteris-tics, treatment, and outcome of patients enrolled versus patients not enrolled in a clinical trial at centers participating in the TIMI 9 Trial and TIMI 9 Registry. *Am Heart J* 2003;145:109-17.
18. Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteris-tics treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-201.
19. Steg PG, Goldbert RJ, Gore JM et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90:358-63.
20. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-48.

## Intervention med clarithromycin hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom: CLARICOR-forsøget – sekundærpublikation

CLARICOR-Gruppen\*

### Resume

Antibiotika kan muligvis reducere kardiovaskulær morbiditet. I CLARICOR-forsøget blev 4.372 patienter med stabil koronar hjertesygdom randomiseret til 14 dages behandling med clarithromycin 500 mg (n=2.172) eller placebo (n=2.200) dagligt. Efter 2,6 år fandtes signifikant øget kardiovaskulær dødelighed i clarithromycingruppen. Der er behov for studier til vurdering af sikkerheden ved clarithromycin. Der er ikke på nuværende tidspunkt viden, som støtter, at antibiotika har en beskyttende virkning hos patienter med arteriosklerotisk hjertesygdom.

I flere undersøgelser har man påvist en positiv association mellem *Chlamydia pneumoniae*-antistoffer og forekomsten af kardiovaskulære komplikationer [1, 2]. *Chlamydia pneumoniae* er blevet påvist i aterosklerotisk væv. I to mindre randomise-rede placebokontrollerede forsøg, der inkluderede patienter med akut iskæmisk syndrom, påvistes en signifikant lavere kardiovaskulær morbiditet hos patienter randomiseret til makrolidantibiotikum. På baggrund af ovenstående obser-vationer gennemførte vi et forsøg med clarithromycin for at teste hypotesen: Kan behandling med et makrolid reducere forekomsten af kardiovaskulære hændelser hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom [1, 2]?

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Patienter og metoder**

Personer, som i årene 1991-1999 var udskrevet fra hospitaler i Storkøbenhavn med diagnoserne akut myokardieinfarkt (AMI) og/eller angina pectoris (ICD kode 209-219), udgjorde den potentielle studiepopulation. Alle personer i alderen 18-85 år, der havde ovennævnte diagnoser, og som var i live i august 1999, blev per brev inviteret til at deltage i CLARICOR-undersøgelsen.

På de fem kardiologiske afdelinger i H:S blev der oprettet en klinik bemandet med en læge og en sygeplejerske. Ved patienternes fremmøde i klinikken blev demografiske variable og in- og eksklusionskriterier registreret elektronisk. Inklusionskriterier var verificeret koronar hjertesygdom. Eksklusionskriterier var: AMI eller ustabil angina pectoris inden for de seneste tre måneder, koronar bypass eller perkutan transluminal koronar angioplastik inden for de seneste seks måneder, svær hjersteinsufficiens (NYHA-klassifikation IV), malign sygdom, intolerans over for makrolider eller behandling med methylxantiner, carbamazepin, cisaprid, astemizol, terfenadien eller kumarinderivater.

De inkluderede patienter blev centralt randomiseret til enten 14 dages behandling med clarithromycin (Klacid Uno, Abbott, UK) 500 mg dagligt eller matchende placebo. Til re-

gistrering af tabletindtagelse og eventuelle bivirkninger fik alle randomiserede patienter et dataark, som skulle returneres ved ophørt tabletindtagelse [1]. Forsøget gennemførtes med blinding i alle led.

**Effektmål**

Det primære effektmål var sammensat af total mortalitet, ikke fatalt AMI eller ustabil angina pectoris; det sekundære effektmål var sammensat af kardiovaskulær død, ikkefatalt AMI eller ustabil angina pectoris; det tertiære effektmål var sammensat af kardiovaskulær død, ikkefatalt AMI, ustabil angina pectoris, ikkefatalt cerebrovaskulær sygdom eller ikkefatalt perifer arteriel sygdom [2].

**Identifikation og validering af effektmål**

Hospitalsindlæggelser og dødsfald blev i opfølgingsperioden registreret via Landspatientregistret og Det Centrale Personregister. For hver registreret indlæggelse/hvert registreret dødsfald blev der rekvireret kopi af journal og dødsattest. Kopi af disse blev forelagt to af Begivenhedskomiteens tre medlemmer mhp. endelig diagnose [2]. Komitemedlemmerne var blindet for intervention og eventuelle bivirkninger under denne.

Tabel 1. Effektmål i de to behandlingsgrupper.

Effektmål	Clarithromycin (n = 2.172) n (%)	Placebo (n = 2.200) n (%)	Hazard ratio (95% KI)	p
<i>Primære effektmål<sup>a</sup></i>				
Død . . . . .	184	159		
Nonfatalt AMI/ustabil angina . . . . .	160	148		
Total	344 (15,8)	307 (13,8)	1,15 (0,99-1,34)	0,076
<i>Sekundære effektmål<sup>a</sup></i>				
Kardiovaskulær død . . . . .	89	70		
Non-fatalt AMI/ustabil angina . . . . .	160	148		
Total	249 (11,5)	218 (9,9)	1,17(0,98-1,40)	0,092
<i>Tertiære effektmål<sup>a</sup></i>				
Kardiovaskulær død . . . . .	83	65		
Nonfatalt AMI/ustabil angina . . . . .	153	144		
Nonfatalt apopleksi . . . . .	81	68		
Perifer vaskulær sygdom . . . . .	34	26		
Total	351 (16,2)	303 (13,7)	1,20 (1,02-1,39)	0,023

CI = konfidensinterval

AMI = akut myokardieinfarkt

a) Patienterne blev censureret efter første begivenhed

Tabel 2. Dødeligheden i de to behandlingsgrupper.

Dødsårsag	Clarithromycin (n = 2.172) n (%)	Placebo (n = 2.200) n (%)	Hazard ratio (95% CI)	p
Kardiovaskulær lidelse . . . . .	111 (5,1)	78 (3,5)	1,45 (1,09-1,92)	0,01
Nonkardiovaskulær lidelse . . . . .	85 (3,9)	84 (3,8)	1,03 (0,76-1,41)	0,82
Ikkeklassificeret . . . . .	16 (0,7)	10 (0,5)	1,64 (0,75-2,11)	0,22
Total mortalitet	212 (9,8)	172 (7,8)	1,27 (1,03-1,54)	0,024

KI = konfidensinterval

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Statistik**

*Hazard ratio* og 95% konfidensinterval (KI) var baseret på Cox' regressionsmodel. Som kovariater i denne model indgik køn, alder og forekomsten af tidligere AMI. Alle test var tosidige og baseret på *intention-to-treat*-princippet. En  $p < 0,05$  blev anset for at være statistisk signifikant.

**Resultater**

I alt 4.372 patienter blev randomiseret: 2.172 til clarithromycin og 2.200 til placebo. Fraset en mindre forskel i rygevaner fandtes der ingen betydende forskelle mellem de to grupper, hvad angår variable på indgangstidspunktet. Opfølgningstiden var 960 dage (spændvidde 900-1.070).

Incidensen af det primære, det sekundære og det tertiære effektmål var generelt højere i clarithromycingruppen end i placebogruppen. Forskellen var signifikant for det tertiære effektmål (**Tabel 1**). Patienter i clarithromycingruppen havde en signifikant øget dødelighed sammenlignet med de placebobehandlede patienter betinget af en signifikant øget kardiovaskulær dødelighed (**Tabel 2**). Rygevaner kunne ikke forklare denne forskel.

**Diskussion**

CLARICOR-forsøget viste ingen beskyttende effekt af to ugers behandling med clarithromycin hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom. Tværtimod observerede vi en signifikant øget kardiovaskulær dødelighed hos patienter behandlet med clarithromycin. Dette fund er overraskende og kan ikke umiddelbart forklares. Clarithromycin kan medføre forlænget QT-interval, *torsades de pointes*-takykardi og dermed pludselig død. Imidlertid var der ingen forskel i dødeligheden inden for den første måned efter behandlingens start, hvor fire patienter i hver gruppe døde. Derfor kan arytmie næppe forklare den øgede dødelighed i clarithromycingruppen.

Der foreligger to mindre forsøg med clarithromycinadministration til patienter med iskæmisk hjertesygdom [3, 4]. I begge forsøg fandtes dødeligheden at være insignifikant øget. Pooles resultaterne af disse forsøg med aktuelle resultater fra CLARICOR-forsøget, fandtes en signifikant øget mortalitet hos de patienter, som blev randomiseret til clarithromycin (odds-ratio: 1,28, 95% KI: 1,05-1,57) [2].

Der foreligger flere randomiserede kliniske forsøg vedrørende andre antibiotikas effekt på kardiovaskulære hændelser hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. En metaanalyse af alle disse forsøg viste ingen signifikant effekt af antibiotika hos patienter med iskæmisk hjertesygdom [5]. Flere af forsøgene var imidlertid kortvarige. Pooles data fra de forsøg, som har en opfølgningstid på mere end to år, fandtes en signifikant øget dødelighed hos de patienter, som blev behandlet med makrolidantibiotika (odds-ratio: 1,20, 95% KI: 1,04-1,39) [2]. Der synes at være behov for yderligere undersøgelser af langtidseffekten af antibiotisk behandling hos patienter med iskæmisk hjertesygdom.

**Konklusion**

Hos patienter, der havde stabil iskæmisk hjertesygdom og blev behandlet med clarithromycin, fandtes en øget kardiovaskulær dødelighed.

Intervention med makrolider forbedrer ikke prognosen hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom.

Korrespondance: *Christian Gluud*, Copenhagen Trial Unit (CTU), Center for Klinisk Interventionsforskning, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: cgluud@ctu.rh.dk

Antaget: 7. november 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

\*) Bispebjerg Hospital, Kardiologisk Klinik Y, Amager Hospital, Kardiologisk Klinik, Hvidovre Hospital, Kardiologisk Klinik, Rigshospitalet, Hjertecentret, Medicinsk Afdeling B, Frederiksberg Hospital, Kardiologisk Klinik E, Københavns Universitet, Biostatistisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, Herlev Hospital, Kardiologisk Klinik S, Copenhagen Trial Unit (CTU), Kommunehospital, Institut for Sygdomsforsøgelse, og Rigshospitalet, Center for Klinisk Interventionsforskning

This article is based on a study first reported in the BMJ 2006;332:22-27.

Taksigelser: En varm tak rettes til de deltagende patienter, støttende fonde og medarbejderne i CLARICOR-Gruppen.

Hovedfinansieringskilder: Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Apotekerfonden af 1991, Hjerteforeningen, og Copenhagen Trial Unit (CTU), Center for Klinisk Interventionsforskning, Hovedstadens Sygehusfællesskab.

**Litteratur**

- Hansen S, Als-Nielsen B, Damgaard M et al. Intervention with clarithromycin in patients with stable coronary heart disease. The CLARICOR trial design. *HeartDrug* 2001;1:14-9.
- Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006;332:22-7.
- Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V et al. Effect of 3 months antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndrome. *Circulation* 2002;105:1555-60.
- Berg HF, Maraha B, Scheffer GJ et al. Treatment with clarithromycin prior to coronary bypass graft surgery does not prevent subsequent cardiac events. *Clin Infect Dis* 2005;40:358-65.
- Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcome of patients with coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2641-7.