

Lennart Welin, docent, överläkare, (lennart.x.welin@vgregion.se)

Magnus Peterson, överläkare; båda medicinkliniken, Sjukhuset i Lidköping (magnus.peterson@vgregion.se)

CREDO-studien har uppenbara brister

Mer tro, mindre vetande

■ Credo betyder »fast trosövertygelse» [1], vilket också är den association man osökt får när man läser artikeln [2] om CREDO-studien (»Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation«). Här handlar det mer om tro och mindre om vetande och en balanserad resultatredovisning.

CREDO-studien publicerades som JAMA-express den 20 november 2002. Bakgrunden till studien är nuvarande praxis med kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra och klopido-
grel under 1 månad efter perkutan koronarintervention (PCI). I CREDO ville man utvärdera effekten och säkerheten av denna behandling given under 12 månader. Dessutom ville man se om preoperativ behandling med klopido-
grel och acetylsalicylsyra hade gynnsam effekt på utfallet efter 28 dagar. CREDO är en dubbelblind, placebokontrollerad studie där patienter med planerad koronarangiografi inför trolig PCI med eller utan stent randomiserades före angiografin till endera av följande behandlingar:

- Klopido-
grel 300 mg 3–24 timmar före angiografi/PCI följt av klopido-
grel 75 mg/dag under 12 månader.
- Placebo före angiografi/PCI följt av klopido-
grel 75 mg/dag under 28 dagar. Därefter placebo under 12 månader.

Alla patienter fick dessutom acetylsalicylsyra 325 mg/dag med preoperativ start och till och med dag 28 efter ingreppet och därefter 81–325 mg/dag.

Totalt inkluderades 1 053 patienter i klopido-
grelgruppen. Av dessa genomgick sedan 902 (85,6 procent) PCI medan 41 (3,9 procent) genomgick koronar bypass-kirurgi (CABG) och 87 (8,3 procent) fick medicinsk behandling. Till placebo-
gruppen randomiserades 1 063 patienter, varav 916 (86,2 procent) genomgick PCI, 42 (4,0 procent) CABG och 81 (7,6 procent) fick medicinsk behandling. Det primära effektmåttet var 12-månadersincidensen av en kombination av död + hjärtinfarkt + slaganfall. Man mätte också revaskulariseringar under uppföljningstiden. Den viktigaste säkerhetsparametern var allvarliga blödningar definierade som intrakraniella blödningar eller ett Hb-fall på 50 g/l (däremot ingick inte dödliga blödningar i definitionen).

Effektresultaten – förbehandling utan statistisk signifikans

Förbehandling (före PCI) med klopido-
grel ledde till en icke-
signifikant 1,5-procentig reduktion av 28-dagars effektmått död + hjärtinfarkt + revaskularisering, 6,8 procent i klopido-
grelgruppen och 8,3 procent i placebo-
gruppen. Författarna spekulerar sedan mycket över den lämpligaste tidpunkten för start med klopido-
grel där start 6–24 timmar före ingreppet »may well offer substantial benefit« jämfört med placebo. Hur man kan uttrycka det så med ett P-värde på 0,051 (inte statistiskt signifikant) framgår indirekt nedan. Start av klopido-
grel <6 timmar före PCI gav inga fördelar.

SAMMANFATTAT

CREDO-studien har inte visat att behandling med klopido-
grel före planerad koronarangiografi/perkutan ko-
ronarintervention (PCI) medför några fördelar. Be-
handling med klopido-
grel under 1 års tid efter PCI är definitivt inte indicerad.

Studiedesignen har allvarliga brister och bortfallet under pågående studieläkemedelsbehandling är stort.

Redovisningen av biverkningar och säkerhet är bristfälligt. Den kliniskt signifikanta reduktionen av allvarliga trombotiska händelser som studieförfattarna hävdar uppväger på intet sätt de ökade blödningsriskerna och andra risker med behandlingen.

Se även artikeln på sidan 3220
samt medicinsk kommentar i detta nummer.

grelgruppen och 8,3 procent i placebo-
gruppen. Författarna spekulerar sedan mycket över den lämpligaste tidpunkten för start med klopido-
grel där start 6–24 timmar före ingreppet »may well offer substantial benefit« jämfört med placebo. Hur man kan uttrycka det så med ett P-värde på 0,051 (inte statistiskt signifikant) framgår indirekt nedan. Start av klopido-
grel <6 timmar före PCI gav inga fördelar.

Vad gäller 1-årsresultaten fann man att incidensen av det primära effektmåttet (död + hjärtinfarkt + slaganfall, dvs inte samma effektmått som räknades till och med 28 dagar efter ingreppet) minskade med 3 procent (från 11,5 procent på placebo till 8,5 procent på klopido-
grel, $P=0,02$). Hur mycket av dessa 3 procent som beror på den preoperativa laddningsdosen av klopido-
grel framgår inte av artikeln mer än att det var en icke-signifikant 19,7-procentig minskning av 1-årseffektmåttet efter 28 dagars behandling, vilket sannolikt betyder 1–1,5 procent absolut riskminskning. Patientgruppen som fick klopido-
grel preoperativt hade alltså ett gynnsammare utgångsläge inför de återstående 11 månadernas behandling. Det var ingen skillnad på antal revaskulariserade under 1 år,



ANNONS

ANNONS

21,4 procent i klopido-relgruppen och 21,0 procent i placebo-gruppen.

Säkerhetsresultaten – enbart det självklara redovisas

Vad gäller säkerhetsresultaten redovisar man enbart det självklara, dvs den ökade blödningsrisken av kombinationen klopido-rel + acetylsalicylsyra. I studien fanns det inga dödliga blödningar och inte heller några hjärnblödningar. Under 1-årsuppföljningen inträffade allvarliga blödningar bland 8,8 procent av patienterna i klopido-relgruppen och 6,7 procent i placebo-gruppen, en skillnad på 2,1 procent och en relativ riskökning på 31 procent ($P=0,07$). Detta skulle man i linje med ovanstående kunna uttrycka som »a substantial detrimental effect», men så uttrycker sig naturligtvis inte författarna av förklarliga skäl (se nedan om företagsstyrning). Procedurelaterade (CABG respektive »non-CABG») allvarliga blödningar uppstod hos 7,7 procent i klopido-relgruppen och 5,9 procent i placebo-gruppen, en icke-signifikant relativ riskökning på 31 procent.

Företagsstyrningens lämplighet kan diskuteras

Författarna redovisar noga att detta är en företagsstyrd studie: »medical specialists employed by the sponsors provided scientific input into the study design and served as nonvoting members of the steering committee». Tre av de sju huvudförfattarna har erhållit forskningsbidrag, föreläsnings- och konsultarvoden från studiens sponsorer. Sponsorererna ordnade också datastöd. Dataanalyserna gjordes av tre av huvudförfattarna (läkare). Lämpligheten av detta kan och har diskuterats [3].

Brister i redovisningen

Vad är det som saknas? Jo, det är ganska mycket. Det saknas en del vad gäller redovisningen av blödningskomplikationer, t ex hur många patienter som fick blodtransfusioner och hur mycket blod de fick. Det saknas också uppgifter om eventuella komplikationer till blodtransfusionerna. Vi påminns ju fortfarande då och då om att blodtransfusioner inte är en ofarlig behandling, det senaste var bakteriell smitta. Inte heller får vi veta antalet allvarliga gastrointestinala blödningar, endast att de flesta blödningarna inträffade i samband med ingrepp (CABG och PCI).

Den allvarligaste bristen ses i relation till Figur 1 i JAMA-uppsatsen. I klopido-relgruppen var det 142 patienter (13,5 procent av »intention to treat»-gruppen och 15,8 procent av »per-protocol»-gruppen) som avbröt läkemedelsbehandlingen på grund av ogynnsamma händelser (»adverse events»). Motsvarande siffror i placebo-gruppen var 11,2 procent respektive 13,0 procent. Detta är en absolut riskökning på 2,3 respektive 2,8 procent. Eller uttryckt på annat sätt: Den relativa riskökningen för att en ogynnsam händelse inträffar under klopido-relbehandling är 21 respektive 22 procent. Ingenstans finns dessa ogynnsamma händelser närmare beskrivna, och vi har heller ingen aning om hur allvarliga de var. En del läkemedelsavbrott är sannolikt orsakade av blödningar.

Andra allvarliga biverkningar av klopido-rel har tidigare beskrivits, t ex livsfarlig trombocytopeni, purpura [4], och i Fass nämns bl a trombocytopeni, neutropeni, agranulocytos och aplastisk anemi.

Ett års behandling kanske gör mer skada än nytta

I denna studie trycker man hårt på de måttligt gynnsamma effekterna av 12 månaders behandling med klopido-rel, samtidigt som blödningsriskerna avfärdas på några rader och andra ogynnsamma händelser (»adverse events») varken redovisas mera detaljerat eller diskuteras. Vi har svårt att tro att våra toraxkirurgiska kolleger känner någon större entusiasm när de

skall operera patienter under pågående behandling med klopido-rel och acetylsalicylsyra. Vi invärtesmedicinare blir inte heller särskilt entusiastiska över att behöva ta hand om ännu fler blödningskomplikationer.

Expertgruppen för hjärt-kärlsjukdomar, Stockholms läns landsting, har också hårt kritiserat studien på sin webbsida [5], bl a för att studien inte designats för att besvara de två frågeställningarna. Man borde ha re-randomiserat patienterna efter 28 dagars behandling för att få svar på om ytterligare 11 månaders behandling ger några fördelar. Detta eftersom de båda grupperna skilde sig åt redan efter 28 dagars initialbehandling. Vidare var bortfallet stort; hela 46 procent avslutade behandling med studiéläkemedlet i förtid av olika skäl, ett av dessa var de ogynnsamma händelserna.

Om vi antar att hälften av övervikten av ogynnsamma händelser ($2,3 \text{ procent} / 2 = 1,2 \text{ procent}$) som föranledde utsättandet av klopido-rel är orsakad av blödningar återstår cirka 1,1 procent som inte får någon förklaring. Detta leder till följande enkla räkneexempel: Nyttan = +3 procent, därifrån drar vi den ökade risken för allvarliga blödningar ($-2,1 \text{ procent}$). Kvar blir +0,9 procent nytta. Från detta drar vi den sannolika risken för andra ogynnsamma händelser ($-1,1 \text{ procent}$) och kvar blir $-0,2 \text{ procent}$, dvs 12 månaders behandling med klopido-rel efter PCI kanske gör mer skada än nytta.

De 11 månadernas (onödiga) behandling kostar cirka 5 600 kronor per patient (priser enligt Fass 2002). Detta är pengar som vi i den resursknappa sjukvården har bättre användning för till annat.

Det är alltså inte visat att klopido-relbehandling bör starta före PCI, och behandling under längre tid än 28 dagar efter ingreppet är definitivt inte indicerad.

CREDO-studien är ytterligare ett tydligt exempel på företagsstyrd resultatpublikation och slutsatser, ett fenomen som upprepade gånger med rätta kritiserats av Lars Werkö [6].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Lennart Welin har varit säkerhetsansvarig/biverkningsansvarig på ett stort läkemedelsföretag, dock inget av dem som sponsrat CREDO.

Referenser

1. Stora svenska ordboken. 2:a uppl. Stockholm: Nordstedts förlag AB; 1988.
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al; CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [published erratum appears in JAMA 2003; 289:987]. JAMA 2002;288:2411-20.
3. Taube A. Statistiken bör synas! Fundamental för läkarvetenskapens framsteg – men ofta missförstådd och illa utnyttjad i medicinska publikationer. Läkartidningen 2002;99: 5176-9.
4. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med 2000;342:1773-7.
5. Expertgruppen för hjärt-kärlsjukdomar, Stockholms läns landsting. CREDO-studien motiverar ej långtidsbehandling med klopido-rel efter PTCA med stent. www.janusinfo.org/imcms
6. Werkö L. Den medicinska litteraturen mår väl av kritisk granskning. Kommersialism och klen förankrade studieresultat har satts under luppen. Läkartidningen 2002;99:5172-5.



= artikeln är referentgranskad