

Antitrombotisk behandling etter perkutan koronar intervensjon med stent

Samandrag

Bakgrunn. Stenttrombose kan bli utløyst ved mangelfull behandling med blodplatehemmarar. Det er ein alvorleg tilstand med høg mortalitet. Denne artikkelen gjev eit oversyn over dokumenterte effektar av blodplatehemming som langtidsbehandling hos pasientar med stent i koronararterie.

Metode. Artikkelen er bygd på ikkje-systematisk litteratursøking gjennom PubMed og på eiga erfaring.

Resultat. For tidleg seponering av acetylsalisylsyre og/eller klopido-grel, og ikkje-kardial kirurgi kort tid etter innsetting av stent er vanlege årsaker til stenttrombose. Elektiv ikkje-kardial kirurgi bør utførast utan seponering av blodplatehemmar, og bør utsetjast i minimum seks veker etter bruk av rein metallstent og i minimum seks månader etter medikamentstent. Hos pasientar som treng antikoagulasjon bør ein vanlegvis bruke rein metallstent og kombinasjonen av warfarin, acetylsalisylsyre og klopido-grel som tromboseprofylakse.

Fortolking. God informasjon om rett medikamentbruk til pasient, fastlege og apotek er viktig for å unngå stenttrombose og hjarteinfarkt.

Harald Vik-Mo

harald.vik-mo@ntnu.no
Hjertemedisinsk avdeling
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim
og
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Morten Slette

Knut Hegbom
Hjertemedisinsk avdeling
St. Olavs Hospital

Acetylsalisylsyre og tienopyridinar (klopido-grel og tiklopidin) blir brukt for å hindre trombotiske komplikasjonar etter perkutan koronar intervensjon (PCI) med innlegging av intrakoronar stent. Stenttrombose er mest vanleg dei første vekene, men det er nyleg vist at stenttrombose kan oppstå fleire år etter innsetting av medikamentstent (1, 2). Sjølvseponering av antitrombotiske medikament, eller for tidleg seponering i samband med kirurgi, tannbehandling eller mistanke om medikamentintoleranse, er vanlege årsaker til utløysing av stenttrombose (1).

Antikoagulasjon med warfarin åleine gjev ikkje tilstrekkeleg vern mot stenttrombose samanlikna med acetylsalisylsyre og tienopyridinar, og er ikkje åleine eit godt nok alternativ til blodplatehemming (3). Hos pasientar med mekaniske hjarteklaffar, tidlegare systemisk eller venøs tromboembolisme, trombe i venstre ventrikel, lungeemboli eller atrieflimmer kan det vere indikasjon for både antikoagulasjon med warfarin og blodplatehemmande behandling. Tillegg av acetylsalisylsyre og klopido-grel til pasientar som brukar antikoagulasjon, vil auke risikoen for blødingar, og mangelfull blodplatehemming vil auke risikoen for stenttrombose (4, 5). Pasientar som treng både antikoagulasjon og blodplatehemming kan vere ei stor terapeutisk utfordring der ein må balansere mellom risiko for bløding, tromboembolisme og trombose i stenten.

Føremålet med denne artikkelen er å gje eit oversyn over dokumenterte effektar av blodplatehemming som langtidsbehandling hos pasientar med stent i koronararterie. Det vert vidare gjeve enkelte behandlingsråd i samband med ikkje-kardial kirurgi, ved allergi mot klopido-grel og hos pasientar som treng både antikoagulasjon og blodplatehemming.

Materiale og metode

Artikkelen er bygd på ikkje-systematisk litteratursøking gjennom PubMed og på eiga erfaring.

Risiko for stenttrombose og bløding

Stenttrombose er mest vanleg like etter innsetting av stent, og insidensen første 30 døger er 0,5–1,5 % både for rein metallstent og medikamentstent (akutt/ subakutt stenttrombose) (1, 2, 6). Sein stenttrombose (seinare enn 30 døger) ser ein spesielt ved bruk av medikamentstent der trombose kan oppstå etter fleire år (2). Insidensen av sein stenttrombose er i dag uavklart, men er avhengig av disponerande forhold (tab 1) (1, 7). Hos uselekterte pasientar med medikamentstent er det rapportert 0,6 % stenttrombose årleg ved tre års oppfølging (2). Ein veit ikkje kor lang tid den auka risikoen vil vare ved. Sein stenttrombose har eit sjukdomsbilete som ved akutt hjarteinfarkt, ofte med ST-segmentelevasjonar i EKG, og i observasjonsstudiar er mortaliteten høg (16–45 %) (1, 8–10).

Både blodplatehemmarar og warfarin gjev auka blødingsrisiko. Hos meir enn 12 000 pasientar med akutt koronarsyndrom var insidensen av alvorleg bløding 1,1 % ved bruk av acetylsalisylsyre åleine og 1,7 % der kombinasjonen av acetylsalisylsyre og klopido-grel vart brukt (11). Tillegg av klopido-grel til acetylsalisylsyre førde ikkje til fleire fatale blødingar eller hjernebløding. Trippelbehandling med warfarin, acetylsalisylsyre og klopido-grel aukar risikoen for blødingar, men blødingsrisikoen er avhengig av fleire forhold, som intensiteten i antikoagu-

Hovudbodskap

- Acetylsalisylsyre og klopido-grel er beste medikamentelle profylakse mot stenttrombose
- For tidleg seponering av blodplatehemmarar er ein vanleg årsak til stenttrombose
- Ikkje-kardial kirurgi bør utsetjast i minimum seks veker ved rein metallstent og i minimum seks månader ved medikamentstent
- Hos antikoagulerde pasientar bør ein bruke rein metallstent slik at behandlingstida med to blodplatehemmarar og warfarin blir kort

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

lasjonen, behandlingstida, komorbiditet og dosering av acetylsalisylsyre (4, 12, 13).

Retningslinjer for antitrombotisk behandling etter PCI

I retningslinjer utarbeidd av European Society of Cardiology blir det tilrådd behandling med kombinasjonen av acetylsalisylsyre (75–160 mg dagleg) og klopido­grel (75 mg dagleg) i 3–4 veker etter innsetting av rein metallstent, og i 6–12 månader etter innsetting av medikamentstent (14). Dersom pasienten har hatt akutt koronarsyndrom, blir det tilrådd behandling med klopido­grel i 9–12 månader utan omsyn til stenttype (14). Vidare blir det tilrådd livslang behandling med acetylsalisylsyre.

I dei amerikanske retningslinjene for behandling blir det tilrådd bruk av acetylsalisylsyre og klopido­grel i minimum tre månader for medikamentstent med sirolimus (Cypher-stent), og i seks månader for medikamentstent med paklitaksel (Taxis-stent) (15), med referanse til dokumentasjonen i dei industrifinansierte studiane som var grunnlaget for godkjenninga (15). Men det blir også tilrådd at optimalt bør behandlingsperioden med dobbelt blodplatebehandling vere 12 månader om det ikkje er spesielt høg risiko for blødingar (15). Med bakgrunn i rapportar om auka frekvens av sein stenttrombose med medikamentstentar, har tilrådingane nyleg vorte reviderte (16). Det blir der stadfesta at optimalt bør pasientane bli behandla i 12 månader med både acetylsalisylsyre og klopido­grel (16).

Behandling av pasientar som har hatt sein stenttrombose

I autopsistudier er det vist at ufullstendig endoteldekke av stenten er vanleg (17), og det er funne mindre effekt av acetylsalisylsyre på blodplatefunksjonen hos pasientar som har hatt sein stenttrombose (18). Det er ingen studiar eller internasjonale retningslinjer for antitrombotisk behandling etter sein stenttrombose. Dersom det ikkje er påvist årsak til utløysing av sein stenttrombose, som for tidleg seponering av blodplatehemmarar, ufullstendig stentekspansjon eller liknande, er det vanleg praksis å gje slike pasientar langtidsbehandling med både acetylsalisylsyre og klopido­grel i fleire år utan omsyn til stenttype.

Elektiv kirurgi etter innsetting av stent

Det er estimert at 5 % av pasientane som blir behandla med stent, vil ha behov for kirurgi utanom hjarte i det påfølgjande året (19). Desse pasientane vil ha auka risiko for stenttrombose under operasjonen og postoperativt, og større risiko for blødingar om dei brukar antitrombotiske medikament (16, 19, 20). Risikoen for stenttrombose er størst om blodplatehemmarane er blitt seponerte, men er også større enn normalt ved kontinuerleg bruk (20, 21). Årsakene kan vere aktivert koagulasjon og blodplatefunksjon gjennom

Tabell 1 Forhold som disponerer for sein stenttrombose hos pasientar med medikamentstent (1, 7)

Angiografiske	Kliniske
Lang stent	For tidleg seponering av blodplatehemmar
Overlappende stentar	Sjølvsponering
Stent i deling av arteriar	Tannbehandling
Stent i små arteriar	Mindre blødingar
Suboptimalt stentresultat	Ekstrakardialt kirurgisk inngrep
Mangelfull stentekspansjon	Sterk fysisk aktivitet
For liten stentdiameter	Akutt koronarsyndrom
	Redusert funksjon av venstre ventrikel
	Diabetes mellitus
	Nyresvikt

operasjonstraumet eller perioperativ stress (20–22), men dessutan kan bløding gje blodtrykksfall og koronar hypoperfusjon som igjen kan resultere i stenttrombose.

Det er ingen studiar der ein prospektivt har samanlikna ulike behandlingsregime ved ikkje-kardial kirurgi hos pasientar med stent. Basert på observasjonsstudiar synest det viktig å unngå kirurgi kort tid etter innlegging av stent. Kaluza og medarbeidarar fann at den perioperative mortaliteten var 32 % hos pasientar som vart opererte mindre enn to veker etter innsetting av rein metallstent (23). Heparin eller lågmolekylært heparin gjev ikkje adekvat blodplatehemming, og er ikkje dokumentert som tilstrekkeleg profylakse mot stenttrombose under operasjonar (16). Det er påvist auka frekvens av stenttrombose i dei første vekene etter seponering av blodplatehemmarane (7, 24), og ein bør derfor optimalt unngå kirurgi like etter seponering av klopido­grel.

Pasientar med stent som ein planlegg å operere, bør bli tilsett av kardiolog for vurdering av risikoen ved inngrepet og eventuell justering av antitrombotisk behandling. Det er viktig å dokumentere stenttype (rein metallstent eller medikamentstent), tid etter stenting, om det ligg føre arterielesjon med spesielt stor risiko og storleiken av forsyningsområdet for arterien. Dess større risikoen er for stenttrombose, dess sterkare er indikasjonen for utsetting av inngrepet til etter avslutta dobbelt blodplatebehandling (16). Ramme 1 viser våre anbefalingar når det gjeld antitrombotisk behandling etter innsetting av stent. Det er stor risiko for stenttrombose like etter innsetting av stent med bruk av både rein metallstent og medikamentstent. Kontinuerleg dobbelt blodplatebehandling blir sterkt tilrådd under operasjonen (16). Hos pasientar der det er nødvendig med kirurgisk inngrep kort tid etter stenting, blir det tilrådd at operasjonen blir utført ved sjukehus med PCI-fasilitetar.

Tannbehandling etter stenting

I fleire observasjonsstudiar er det vist at seponering av klopido­grel i samband med tann-

behandling har utløyst stenttrombose (2, 16). Mange av desse prosedyrene vil kunne bli gjennomførte med liten risiko for alvorleg bløding (16). Dersom tannbehandling og tannkirurgiske inngrep ikkje kan gjennomførast utan seponering av dobbelt blodplatehemming, bør inngrepet utsettast til etter behandlingsperioden (ramme 1).

Warfarin i kombinasjon med blodplatehemming

Nær 10 % av pasientane som gjennomgår PCI med stenting brukar warfarin eller har indikasjon for antikoagulasjonsbehandling (4). Antikoagulerende pasientar som gjennomgår PCI med stenting, har ein meir alvorleg prognose enn andre utan omsyn til behandlingsregimet grunna den tilgrunnleggjande sjukdomen, større komorbiditet og problem knytte til den antitrombotiske behandlinga (4, 25). Risikoen er større enn normalt både for blødingar, emboliske hjerneslag, stenttrombose og hjartefarkt (4, 25, 26). Risikoen for hjerneslag er større dersom warfarin blir seponert etter stenting (4, 27).

Fleire randomiserte studiar har vist at warfarin kombinert med acetylsalisylsyre ikkje er så effektivt som tienopyridin og acetylsalisylsyre som prevensjon mot stenttrombose og hjartefarkt (3). Det er spesielt hos pasientar utan tienopyridin i kombinasjonen av medikament til risikoen for stenttrombose er auka (4). Observasjonsstudiar har vist at det er 6–9 % alvorlege blødingskomplikasjonar årleg hos pasientar som brukar trippelbehandling med warfarin, acetylsalisylsyre og klopido­grel (13, 25). Dei fleste alvorlege blødingane oppstår i samband med PCI-prosedyren eller ved langtidsbehandling ut over ein månad (25). Risikoen for blødingskomplikasjonar har nær samband med intensiteten i antikoagulasjonen (12). Hos pasientar med INR > 3,0 etter PCI var risikoen for blødingskomplikasjonar meir enn tredobla samanlikna med pasientar med INR ≤ 3,0 (12). Ved antikoagulasjon med låg intensitet (INR 2,0–2,5) og acetylsalisylsyre, er det funne auka berre i mindre alvorlege blødingar samanlikna med acetylsalisylsyre aleine (28).

Ramme 1

Retningslinjer for antitrombotisk behandling etter PCI med innsetting av stent

Generelt

- *Rein metallstent:* Klopido­grel i 3–4 veker og acetylsalisylsyre livet ut
- *Medikamentstent:* Klopido­grel i 9–12 måneder og acetylsalisylsyre livet ut
- *Akutt koronarsyndrom:* Klopido­grel i 9–12 måneder og acetylsalisylsyre livet ut uavhengig av stenttype

Etter sein stenttrombose

- Acetylsalisylsyre og klopido­grel i fleire år dersom ikkje årsaka til stenttrombose er påvist og behandla

Elektiv ikkje-kardial kirurgi

- *Rein metallstent:* Utset kirurgi i minimum 6 veker. Inga seponering av acetylsalisylsyre
- *Medikamentstent og låg blø­dingsrisiko:* Utset kirurgi i minimum 6 måneder. Kontinuerleg acetylsalisylsyre og klopido­grel
- *Medikamentstent og stor blø­dingsrisiko:* Utset kirurgi i 9–12 måneder til etter seponering av klopido­grel. Acetylsalisylsyre kontinuerast perioperativt

Tannbehandling

- Inga prematur seponering av blodplatehemmarar. Ved stor blø­dingsrisiko utset tannbehandling i minimum 6 veker ved rein metallstent og i 9–12 måneder ved medikamentstent. Acetylsalisylsyre kontinuerast perioperativt

Warfarin i kombinasjon med blodplatehemming

- *Sterk indikasjon for antikoagulasjon:* Warfarin i kombinasjon med acetylsalisylsyre og klopido­grel
- *Mindre sterk indikasjon for antikoagulasjon:* Acetylsalisylsyre og klopido­grel. Warfarin seponerast i perioden med blodplatehemming. Bruk warfarin og acetylsalisylsyre etter perioden med dobbelt blodplatebehandling

Hudutslett etter stenting

- Tiklopidin 250 mg 2 gonger dagleg med same behandling­slengde som for klopido­grel

dei fleste pasientar med sterk indikasjon for warfarin er kontinuerleg antikoagulasjon saman med dobbelt blodplatebehandling det beste behandlingsregimet t.d. ved mekaniske hjarteklaffar, nyleg lungeemboli, og systemisk emboli (ramme 1). Det blir tilrådd å bruke acetylsalisylsyre i lågdose (75–100 mg), klopido­grel 75 mg og reduksjon av INR til nedre terapeutiske område (INR 3,0–2,5) for å hindre blø­dingar. Radial arterietilgang ved PCI vil redusere blø­dingsrisikoen i akutt-fasen, og PCI-prosedyren vil vanlegvis kunne gjennomførast utan at antikoagulasjonen blir stoppa (29). Med rein metallstent vil behandlingstida med både antikoagulasjon og to blodplatehemmarar kunne bli redusert til 3–4 veker (25), og etter seponering av klopido­grel bør ein halde fram med warfarin og acetylsalisylsyre i låg dose som langtidsbehandling. INR bør optimalt bli redusert med 0,5 når warfarin blir kombinert med blodplatehemmar. Hos antikoaguler­te pasientar med relativt låg tromboembolisk risiko, som ved frekvensregulert ikkje-valvulær atrieflimmer, eller dilatert venstre ventrikel, kan ein seponere behandling med warfarin i den perioden pasienten får behandling med acetylsalisylsyre og klopido­grel (ramme 1). Etter avslutta periode med dobbelt blodplatebehandling bør pasienten halde fram med acetylsalisylsyre i lågdose i tillegg til warfarin.

Hudutslett etter stenting

Det er spesielt viktig at blodplateaktiv behandling ikkje blir seponert i samband med hudutslett, som ofte opptre i ein tidleg og farleg periode for stenttrombose. Både røntgenkontrastmiddel, blodplatehemmarar og medikamentstentar kan gje hudutslett, men allergisk reaksjon utløyst av klopido­grel er mest vanleg etter stenting. Ofte vil pasienten ha brukt acetylsalisylsyre over eit lengre tidsrom før PCI, og vanlegvis får pasienten utslettet 1–2 veker etter start av behandling med klopido­grel. Tiklopidin er alternativ behandling til klopido­grel (ramme 1). Tiklopidin kan gje hematologiske komplikasjonar og blodbiletet bør kontrollerast. Kryssallergi mellom klopido­grel og tiklopidin er rapport (30), men blir ikkje sett ofte.

Konklusjon

God informasjon om risikoen ved seponering av klopido­grel og acetylsalisylsyre både til pasienten, legen og apoteket er viktig for å unngå feil medikamentbruk. Risikoen for stenttrombose er spesielt stor ved tidleg sjølvseponering av medikamenta. Seponering av blodplateaktiv behandling etter stenting med bakgrunn i blø­dingsfare ved kirurgi, tannbehandling, mindre hudblø­dingar og ved behov for antikoagulasjon utset pasienten for auka risiko for stenttrombose og hjarteinfarkt.

Litteratur

1. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–30.

2. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practise: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667–78.
3. Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C et al. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104: 101–6.
4. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726–32.
5. Lip GYH, Karpha M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. The need for consensus and a management guideline. *Chest* 2006; 130: 1823–7.
6. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R et al. Drug-eluting stent thrombosis. Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 954–9.
7. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the effect of drug-eluting stents. An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584–91.
8. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 1967–71.
9. Heller LI, Shemwell KC, Hug K. Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 53: 23–8.
10. Ong ATL, McFadden EP, Reger E et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088–95.
11. 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.
12. Popma JJ, Berger P, Ohman EM et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2004; 126 (3 suppl): 576–99.
13. Orford JL, Fasseas P, Melby S et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463–7.
14. 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.
15. Smith SC Jr., Allen J, Blair SN et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force for Practice Guidelines. www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3035436 (28.5.2007).
16. Grines CL, Bonow RO, Casey DE et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Intervention, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 69: 334–40.
17. Joner M, Finn AV, Farb A et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193–202.
18. Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1748–52.
19. Vicenzi MN, Meisltitz T, Heitzinger B et al. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686–93.

>>>

Intens behandling med ufraksjonert heparin eller lågmolekylært heparin, gjev fleire blø­dingskomplikasjonar enn kombinasjonen av warfarin og blodplatehemmarane (4).

Det er i dag ingen internasjonale retningslinjer for blodplatehemmande behandling hos antikoaguler­te pasientar med stent. Behandlinga må tilpassast den enkelte pasient og ein må ta omsyn til indikasjonen for antikoagulasjon, alder og komorbiditet (5). For

20. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL et al. Clinical outcomes of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 234–40.
21. Bradbury A, Adam D, Garrioch M et al. Changes in platelet count, coagulation and fibrinogen associated with elective repair of asymptomatic abdominal aortic aneurysm and aortic reconstruction for occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 375–80.
22. Dalal AR, D'Souza S, Schulman MS. Brief review: Coronary drug-eluting stents and anesthesia. *Can J Anesth* 2006; 53: 1230–43.
23. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR et al. Catastrophic outcomes on noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1288–94.
24. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159–63.
25. Khurram Z, Chou E, Minutello R et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting as associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 162–4.
26. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili et al. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cathet Cardiovasc Interv* 2006; 68: 56–61.
27. The ACTIVE Writing group on behalf of the ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.
28. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 109–13.
29. Hildick-Smith DJ, Walsh JT, Lowe MD, Petch MC. Coronary angiography in the fully anticoagulated patient: the transradial route is successful and safe. *Cathet Cardiovasc Interv* 2003; 58: 8–10.
30. Makkar K, Wilensky RL, Julien MB et al. Rash with both clopidogrel and ticlopidine in two patients following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1204–6.

Manuskriptet ble mottatt 28.5. 2007 og godkjent 10.11. 2007. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.