

# Antitrombotisk behandling ved iskæmisk apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi

Specialeansvarlig overlæge Karsten Overgaard,  
reservelæge Tina Svenstrup Poulsen &  
ledende overlæge Steen E. Husted

Gentofte Hospital, Apopleksifunktionen, Afdeling C,  
Odense Universitetshospital, Hjertemedicinsk Afdeling B, og  
Århus Universitetshospital, Medicinsk Kardiologisk Afdeling A

Nærværende statusartikel omhandler antitrombotisk behandling ved transitorisk cerebral iskæmi (TCI) og iskæmisk apopleksi, dog omtales trombolyse ikke. Behandlingen bør individualiseres efter evidensbaserede principper som anbefalet i nationale og internationale kliniske retningslinjer. Ofte er der behov for tage særlige hensyn til komorbiditet, anden medicinering og effekt af et givet præparat. Denne form for individualiseret behandling kan sjældent gives efter evidensbaserede principper.

## Akut iskæmisk apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi Trombocythæmmere

Der foreligger kun klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser af effekten af acetylsalicylsyre (ASA) ved akut apopleksi [1]. Hos patienter, som ikke trombolyseres, anbefales 150-300 mg ASA givet senest 48 timer efter symptomdebut, efterfulgt af 75 mg ASA dagligt (**Figur 1**). Ved en gennemsnitlig behandling af tre ugers varighed medfører dette fem færre tilfælde af vaskulær død og fire færre tilfælde af ikkeletal apopleksi pr. 1.000 behandlede [1]. Dette er dog på bekostning af en beskedent øgning i hæmragisk apopleksi (to tilfælde pr. 1.000 behandlede) [1].

## Antikoagulantia

Antikoagulantia (AK)-behandling med højdosis ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylært heparin (LMH) eller orale antikoagulantia er undersøgt i randomiserede studier med næsten 30.000 patienter. Der er ikke fundet prognostisk effekt af akut indsættende behandling med hensyn til såvel død som kombinationen af død og behov for hjælp fra andre, men derimod er der fundet en øget risiko for symptomatisk intrakranial blødning, hvorfor AK-behandling ikke kan anbefales i den akutte fase [1].

## Profylakse mod venøs tromboemboli

Hos immobiliserede patienter anbefales lavdosis UFH eller LMH. Ved kontraindikation anbefales intermitterende pneumatiske eller elastiske kompressionsstrømper [1].

## Tidlig progredierende apopleksi

Neurologisk forværring inden for de første tre døgn ses hos 20-35% [1]. Der er ikke påvist effekt af heparin [2], og indtil videre anbefales der ikke yderligere antitrombotisk behandling.

I et mindre (n = 107), kontrolleret, randomiseret studie er det påvist, at kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA reducerede forekomsten af emboliske ultralydsignaler og muligvis apopleksi hos patienter med symptomatisk carotisstenose [3].

## Sekundær profylakse

Hos patienter med akut apopleksi/TCI vurderes kardial status og ætiologi: 1) nonkardioembolisk eller 2) kardioembolisk. Den antitrombotiske behandling individualiseres primært på baggrund heraf (**Figur 1**).

## Nonkardioembolisk iskæmisk apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi

Risikoen for recidivapopleksi inden for det første år er 4-11%, afhængigt af antallet af risikofaktorer [4].

## Trombocythæmmere

P.t. er der registreret tre forskellige trombocythæmmere: ASA, dipyridamol og clopidogrel. ASA hæmmer tromboxan A<sub>2</sub>-medieret trombocyttaggregation, mens clopidogrel hæmmer den adenosin-difosfat-inducerede trombocyttaggregation. Man har tidligere antaget, at dipyridamol også hæmmer trombocytfunktionen, men bl.a. fordi dipyridamol ikke øger blødningstendensen, er det foreslået, at den præventive effekt skyldes andre virkningsmekanismer [5]. Den sekundærprofylaktiske effekt er for alle medikamenterne undersøgt i kontrollerede, randomiserede studier, hvorfor forskellige individuelle forhold har haft indflydelse på den anbefalede behandling.

## Acetylsalicylsyre

Effekten af ASA givet i doser på 50-1.300 mg dagligt er undersøgt i flere kontrollerede, randomiserede studier, og der er i metaanalyser fundet en sikker dosisafhængig sekundærprofylaktisk effekt [6]. Sekundærprofylaktisk behandling med ASA givet over 29 måneder medførte en absolut risikoreduktion i ikkeletal apopleksi på 2,5%, ikkeletal myokardieinfarkt (MI) på 0,6% og død på 1,5%. Denne effekt har medført en dosisafhængig, signifikant øgning i intra- (0,1%) og ekstrakraniale (0,5%) blødninger.

Herudover er gastrointestinale bivirkninger klart dosisafhængige. Under hensyntagen til såvel effekt som risiko for

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

bivirkninger anbefales derfor behandling med 75 mg ASA dagligt [1].

### Dipyridamol

Kombinationsbehandling med ASA (25 mg × 2 eller 75 mg dagligt) + dipyridamol (200 mg × 2 dagligt) er vurderet over for ASA som monoterapi signifikant bedre til at forebygge nye iskæmiske tilfælde fraset akut MI (AMI) (ESPS-2 og ESPRIT) [1, 7]. Den sekundærprofylaktiske effekt af kombinationsbehandlingen ser dog ud til kun at være bedre end ASA alene, når patientens risikoscore er >2 (Figur 2), idet risikoen vurderes efter sammentælling af følgende risikofaktorer, som hver giver et point: alder 65-75 år (alder >75 år giver to point), hypertension, diabetes mellitus, tidligere MI, anden hjertesygdom (fraset MI og atrieflimren), perifer arteriel sygdom (PAD), tobaksrygning, TCI eller apopleksi ud over de aktuelle [8]. Ca. 15% af patienterne får hovedpine eller gastrointestinale gener, som nødvendiggør seponering af behandlingen.

### Clopidogrel

Effekten af clopidogrel 75 mg dagligt er undersøgt over for ASA i CAPRIE-studiet, der i gennemsnit varede 1,9 år og inkluderede ca. 20.000 patienter med MI, apopleksi eller PAD. Der fandtes en beskedent signifikant absolut risikoreduktion for kombinationen af død, AMI og apopleksi på 0,5%. Effekten af clopidogrel er størst hos patienter med PAD og hos pa-

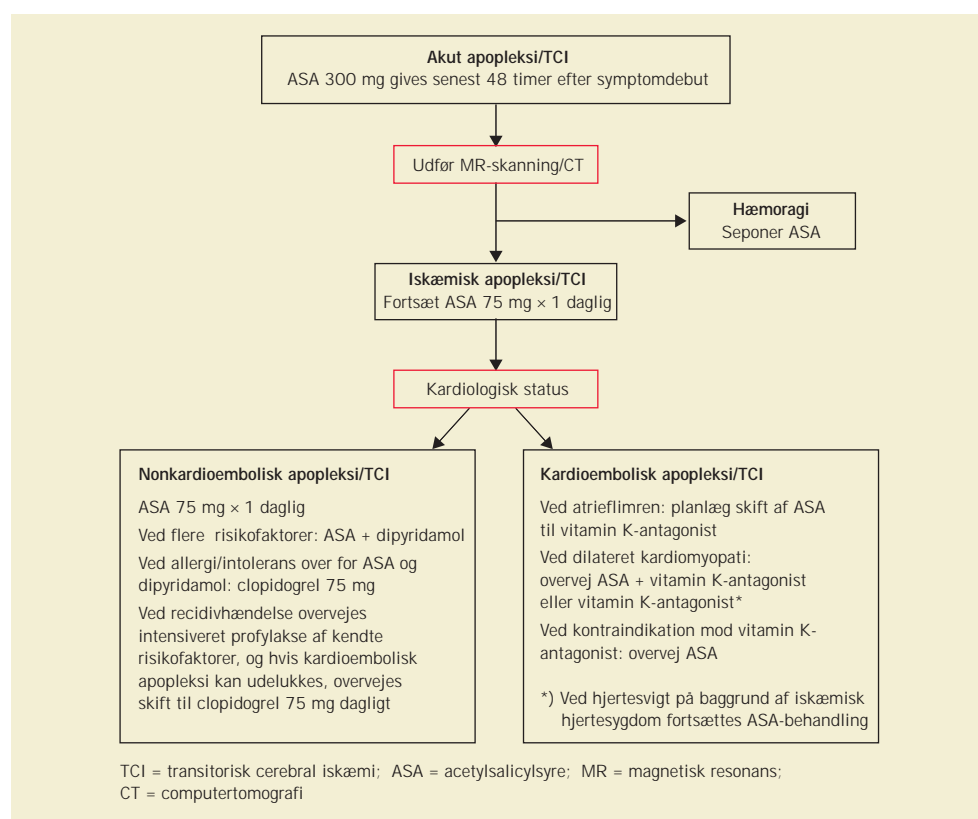
tienter, som ud over apopleksien også tidligere havde haft et MI. Hos patienter med både tidligere MI og apopleksi var hyppigheden af det kombinerede endepunkt på 8,4% i clopidogrelgruppen mod 10,7% i ASA-gruppen. Kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA sammenlignet med hvert af disse medikamenter for sig (MATCH og CHARISMA) giver ingen gavnlig effekt, men et øget antal blødninger.

### Antikoagulansbehandling

Vitamin K-antagonister, som f.eks. warfarin virker ved at hæmme dannelsen af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X samt koagulationsinhibitorerne protein S og C. AK-behandling har ikke mere gavnlig effekt end ASA, men giver øget blødningsrisiko [1].

### Konklusion

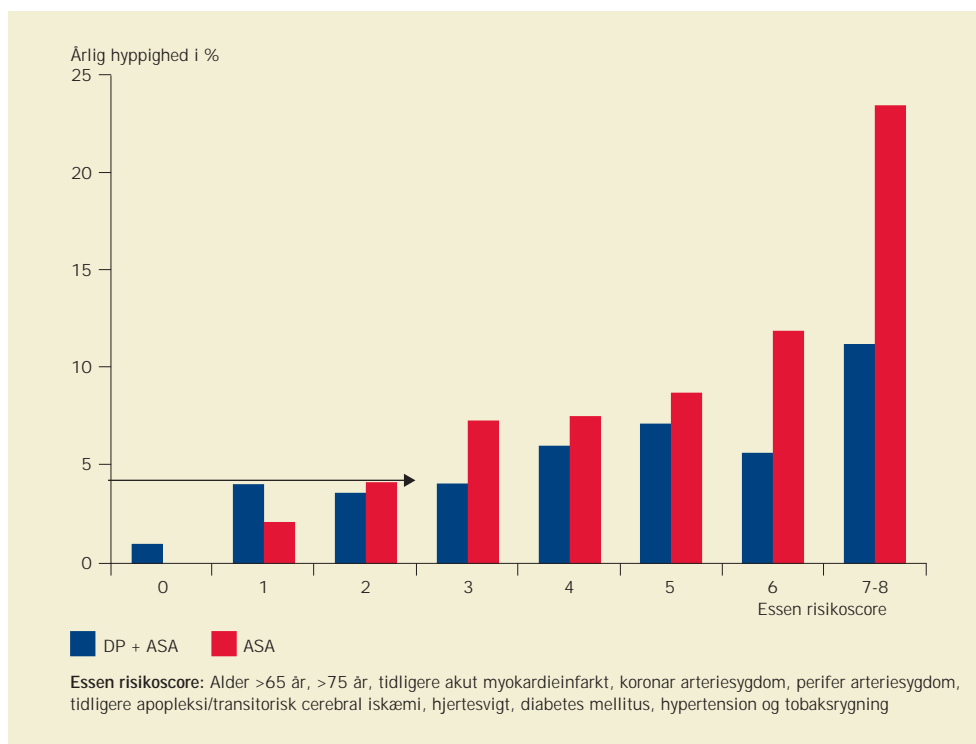
ASA-monoterapi anbefales ved nonkardioembolisk apopleksi/TCI med tillæg af dipyridamol hos patienter med høj risikoscore. Ved allergi/intolerans over for ASA eller dipyridamol anbefales clopidogrel som monoterapi, hvilket også kan overvejes anvendt hos patienter, der tidligere har haft MI eller symptomgivende PAD. Patienter, der har kendt iskæmisk hjertesygdom og inden for det seneste år har fået foretaget perkutan koronarintervention (ballonbehandling), bør konfereres med en kardiolog, inden der foretages ændring i en igangværende antitrombotisk behandling.



Figur 1. Forløb for individualiseret antitrombotisk behandling ved iskæmisk apopleksi.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Figur 2.** Årlig risiko for apopleksi i ESPS-2-undersøgelsen ved Essen risikoscore for DP (dipyridamol) og ASA (acetylsalicylsyre). Effekten af kombinationsbehandling med DP og ASA ser kun ud til at være bedre end ASA alene, når patientens risikoscore er >2 (modificeret figur fra [8]).



### Kardioembolisk apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi

Patienter med apopleksi bør have vurderet kardial status med henblik på at opspore de 15-30% af patienterne, der har kardiale embolikilder [1].

### Atrieflimren

Risikoen for en ny apopleksi hos patienter med atrieflimren (AF) og tidligere TCI/apopleksi reduceres fra 12% til 4% pr. år ved AK-behandling [1]. Forekomsten af alvorlige blødninger er 2,8% i forhold til 0,7% pr. år hos patienter, der ikke får antitrombotisk behandling [1]. ASA og kombinationen af ASA og clopidogrel er fundet at være mindre effektiv end AK-behandling. Der er fundet effekt af AK-behandling både ved kronisk og paroxysmisk atrieflimren. AK-behandling anbefales først iværksat efter 48 timer og senest to uger efter symptomdebut, da tidligere opstart øger risikoen for hæmorrhagisk transformation af infarkt.

### Nedsat venstre ventrikel-funktion

Ved dilateret kardiomyopati er der i observationsstudier og i de store randomiserede hjertesvigtstudier fundet øget tromboseincidens på 1,5-5% årligt, hyppigst forekommende hos patienter med meget lav udrykningsfraktion, dilateret venstre ventrikel og svær klinisk hjertesvigt [9]. I WATCH- og WASH-studierne var der ingen signifikant effekt af behandling med K-vitamin-antagonister, clopidogrel eller ASA vurderet over for placebo [9]. Derfor bør AK-behandling kun overvejes hos visse selekterede, højriskpatienter [9].

### Hjerteklapsygdomme

Patienter med mekaniske hjerteklapper har øget trombose-risiko og vil sædvanligvis i relation til operationen blive sat i livslang AK-behandling, hvorfor en eventuel apopleksi ikke medfører ændring i den antitrombotiske behandling [9]. Patienter med mitralstenose har også øget trombose-risiko [9], og AK-behandling bør overvejes, hvis disse patienter får apopleksi og ikke er i AK-behandling. Ved samtidig mitralstenose og AF nedsætter kombinationen af en trombocythæmmer og AK-behandling signifikant vaskulære komplikationer sammenlignet med AK-behandling alene.

### Persisterende foramen ovale

Antitrombotiske behandling ved persisterende foramen ovale eller ventrikelseptumdefekter er ikke evalueret i kontrollerede, randomiserede studier.

### Konklusion

En række kardiale sygdomme medfører øget embolirisiko, hvorfor disse sygdomme i sig selv ofte indikerer AK-behandling. AK-behandling anvendes ved atrieflimren og overvejes ved mulighed for anden kardial embolikilde. Det optimale tidspunkt for initiering af oral AK-behandling efter TCI og apopleksi er imidlertid ikke klart defineret, men iværksættes af mange inden for de første to uger. Den trombocythæmmende behandling seponeres, når *international normalized ratio* (INR) >2,0, men hos patienter, der har kardioembolisk risiko og samtidig kendt aterosklerotisk sygdom, bør det

## Faktaboks

**Antitrombotisk behandling ved apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi**

Individualiseres afhængigt af ætiologi: nonkardioembolisk versus kardioembolisk

Acetylsalicylsyre (ASA) som monoterapi anvendes ved lavrisiko-nonkardioembolisk apopleksi

ASA + dipyridamol anvendes ved højrisiko-nonkardioembolisk apopleksi

Clopidogrel som monoterapi anbefales ved allergi/intolerans over for ASA eller dipyridamol

Kombinationen af ASA og clopidogrel er ikke mere effektiv end monoterapi og medfører øget blødningsrisiko

Antikoagulansbehandling anvendes ved atrieflimren og overvejes ved anden kardial embolikilde

Laboratiøsmæssig påvist ASA og/eller clopidogrelresistens begrunder indtil videre ikke afvigelse fra ovenstående behandlingsprincipper

Antaget: 6. august 2007

Interessekonflikter: *Tina Svenstrup Poulsen* har modtaget forskningsmidler fra Bristol-Myers Squibb og Dade Behring og har fungeret som konsulent for Sanofi-Synthelabo og Daiichi Sankyo.

## Litteratur

1. Arbejdsgruppe nedsat af Sekretariat for Referenceprogrammer. Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi. 2005. [www.sst.dk/sfr/feb2007](http://www.sst.dk/sfr/feb2007).
2. Roden-Jullig K, Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischaemic stroke: before and after study. *J Intern Med* 2000;248:287-91.
3. Markus HS, Droste DW, Kaps M et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2230-40.
4. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamol for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. Apr 19;(2):CD001820.
5. Diener HC. How much Esprit is in ESPRIT. *Stroke* 2006;37:2856-57.
6. Antitrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;234:71-86.
7. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
8. Diener HC. Modified released dipyridamole combined with aspirin for secondary stroke prevention. *Aging Health* 2005;1:19-26.
9. Dansk Cardiologisk Selskab. Hørringsrapport vedrørende Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme, trombokardiologi. [www.cardio.dk/feb2007](http://www.cardio.dk/feb2007).
10. Chen WH. Antiplatelet resistance with aspirin and clopidogrel: is it real and does it matter? *Curr Cardiol Rep* 2006;8:301-6.

overvejes at fortsætte kombinationen af AK-behandling og trombocythæmning.

**Acetylsalicylsyre- og clopidogrelresistens**

Hos ca. hver ottende patient, der er blevet behandlet med ASA og/eller clopidogrel, vil der over en 1½-2-årig periode udvikles en alvorlig kardiovaskulær hændelse, som oftest er af trombotisk ætiologi [6]. Inden for de seneste år har man i flere undersøgelser af såvel raske som patienter med forskellige manifestationer af atherotrombose påvist stor variation i graden af trombocythæmning forårsaget af ASA og clopidogrel, idet man hos 5-60% ikke kunne påvise den forventede hæmning af trombocytterne [10]. Dette kaldes »ASA- og clopidogrelresistens«. Der er derfor fremsat den hypotese, at patienter, som udviser »resistens«, har øget risiko for at få trombotiske hændelser, men sikker videnskabelig dokumentation findes endnu ikke [1]. Indtil resultater fra større igangværende studier foreligger, anbefales der ikke rutinemæssig undersøgelse for forekomst af ASA- eller clopidogrelresistens. Hvis resultaterne af disse studier bekræfter resistensens betydning, kan der i fremtiden udføres en mere individualiseret antitrombotisk behandling, ligesom der kan forventes en intensiveret søgning efter bedre trombocythæmmere.