

Praxis vid TIA-recidiv varierar på svenska sjukhus

Vad gör man om patienten får en ny TIA (transitorisk ischemisk attack) trots pågående profylaktisk behandling? Praxis varierar kraftigt mellan svenska sjukhus när det gäller hur man handlägger patienter med TIA som får återfall trots profylax med acetylsalicylika.

I Sverige finns det en tämligen stor samsyn när det gäller kirurgisk och medikamentell behandling av en patient med förstagångsinsjuknande i TIA (eller lindrig hjärninfarkt): karotisoperation om det finns en tät stenosis (>70 procent) på den relevanta sidan, annars acetylsalicylsyra (ASA) i lågdos (75–300 mg dagligen). Denna samsyn grundar sig på solid vetenskaplig dokumentation från kliniska prövningar [1-3].

Vad gör man då om patienten får en ny TIA (transitorisk ischemisk attack) under pågående profylaktisk behandling med lågdos ASA? Här finns inga kliniska prövningar att luta sig mot. I stället är vi som kliniker hänvisade till extrapoleringar utifrån vår kunskap om underliggande patofysiologiska mekanismer och från studier av närliggande kliniska problem. Inte sällan måste vi lita till intuitionen. Denna studie belyser den terapeutiska situationen i landet. Är osäkerheten så stor att en klinisk prövning är motiverad?

METOD

En enkät med tre enkla fallbeskrivningar (varav en med två olika åldersalternativ) sändes till de 119 kliniker (medicin-, neurolog-, geriatrisk- och rehabiliteringskliniker) som ingår i »Riks-Stroke», ett nationellt kvalitetsregister,

Författare

JENNIE BYSTEDT
medicin studentande
KJELL ASPLUND

professor, överläkare, medicinska kliniken; båda vid Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

dvs de flesta av landets kliniker som vårdar patienter med slaganfall i akuteskedet. 71 st kliniker svarade. Inga fasta svarsalternativ gavs. Medikamentell terapi, läkemedelsnamn och dosering skulle anges i svaret.

Patientfall 1

En kvinna med sinusrytm, utan kardiell embolikälla eller karotisstenoser, har haft en TIA med symtom från vänster a carotis utbredningsområde. Hon står på T Trombyl 75 mg × 1. Nu får hon ytterligare en TIA med samma symptomutbredning som tidigare. Vad vill du ge henne för fortsatt behandling? Om du väljer medikamentell terapi, ange då läkemedelsnamn och dosering:

- Patienten är 60 år.
- Patienten är 80 år.

Patientfall 2

En 80-årig man med förmaksflimmer som senaste året haft en TIA med symtom från vänster a carotis utbredningsområde, står på T Trombyl 75 mg × 1. Ultraljudsundersökning av halskärlen har visat en 30-procentig stenosis vid vänster karotisbifurkation. Patienten får nu ytterligare en TIA med samma symptomutbredning som tidigare. Behandling?

Patientfall 3

En 80-årig man som haft en TIA med symtom från a vertebralis utbredningsområde senaste året, står på T Trombyl 75 mg × 1. Han får ytterligare en TIA med samma symtom som tidigare. Behandling?

RESULTAT

I samtliga patientfall ingick att patienten haft en TIA, ställts på 75 mg ASA dagligen men fått en ny TIA. Tabell I ger svarsfördelningen (procent) bland de 71 klinikerna.

DISKUSSION

Vid TIA och lindrig hjärninfarkt (minor stroke) är risken att drabbas av manifest hjärninfarkt hög – 30–35 procent inom fem år [4]. Risken för död – oftast i någon form av hjärt-kärlsjuk-

dom – är också klart ökad, i en svensk studie fördubblad [5]. Om långtidsprognosen skiljer sig hos patienter som får återfall i TIA under pågående salicylikaprofylax är inte känt, men det är rimligt att anta att den är minst lika dålig som vid förstagångs-TIA. I denna situation söker de flesta kliniker en alternativ förebyggande insats.

När patienten inte har någon klar kardiell embolikälla blir valet svårt, något som vår enkät visar. Man kan välja att låta patienten stå kvar på oförändrad salicylikaprofylax med motiveringen att inget alternativ visat sig vara överlägset i vetenskapliga studier. Detta resonemang är uppenbarligen vanligt när man möter äldre patienter (i exemplet 80 år) med TIA, och det gäller såväl karotis- som vertebralisområdet.

Höjd salicylikados ett alternativ

Ett alternativ skulle vara att salicylikadosen höjs. Salicylika i lågdos (upp till 325 mg dagligen) har i översiktsana-

Att tänka på vid TIA-recidiv hos patienter utan uttalad karotisstenos

- Har patienten tagit sin medicinska profylax på föreskrivet sätt?
- Finns alternativa förklaringar till patientens övergående fokala bortfallssymtom? Överväg i första hand migrän med fokala symtom, epilepsi, subduralhematom, hjärntumör och hypoglykemi. Andra förklaringar än TIA är särskilt vanliga vid symptomduration längre än en timme.
- Har operabel karotisstenos med säkerhet uteslutits – finns t ex färsk ultraljudsundersökning?
- Finns kardiell embolikälla? Om ekokardiografi inte visar någon sådan kan arytmiutredning med långtidsregistrering av EKG vara motiverad (intermittent förmaksflimmer?). Kan en kardiell embolikälla påvisas finns indikation för antikoagulantiprofylax.

Tabell I. Handläggning av återfalls-TIA under pågående salicylikaprofylax. Procentuell svarsfördelning bland 71 kliniker.

Patient	Oförändrat	Högre ASA-dos	ASA+dipyridamol	Tiklopidin	Warfarin
Karotis-TIA, ingen embolikälla, 60 år	11	3	18	7	61
Karotis-TIA, ingen embolikälla, 80 år	23	17	35	10	15
Karotis-TIA, förmaksflimmer, 80 år	4	11	10	1	73
Vertebrobasilaris-TIA, ingen embolikälla, 80 år	31	13	38	7	11

lyser visat sig ha ungefär samma förebyggande effekter mot akut insjuknande i hjärt-kärlsjukdom som höga salicylikadoser har (500 mg dagligen eller däröver) [6, 7]. Dock finns exempel på hur enskilda patienter inte når maximal hämning av trombocytfunktionen vid låga doser salicylika [8]. Detta skulle möjligen kunna motivera att salicylikadoserna höjs när patienter med låg ASA-dos får nya TIA. Om »salicylikaresistensen» verkligen kan bemästras genom högre doser kan i regel inte avgöras hos individuella patienter. Denna behandlingsstrategi bygger, enligt vår uppfattning, mer på intuition än på vetenskapligt underlag.

Kombination av preparat har visat reducerad risk

Andra kliniker har valt alternativa strategier att påverka trombocytfunktionen när salicylika inte tycks hjälpa. Medan salicylika verkar trombocyt-hämmande via inhibition av cyklooxygenas, påverkar dipyridamol (Persantin) trombocyternas aggregationsförmåga via hämning av fosfodiesteras [9]. När enkäten genomfördes fanns bara indirekta indicier för att kombinationen salicylika + dipyridamol skulle vara överlägsen salicylika ensamt som profylax mot hjärninfarkt [10]. Nyligen publicerades resultaten från en mycket stor multicenterprövning, där man kunde visa att kombinationen 50 mg acetylsalicylsyra + 400 mg dipyridamol dagligen givet till patienter med TIA och lindrig hjärninfarkt klart reducerade risken för större hjärninfarkt jämfört med enbart acetylsalicylsyra eller enbart dipyridamol [11]. Hos 100 patienter med TIA/lindrig hjärninfarkt behandlade under ett år kunde hjärt-kärlinsjuknande och död undvikas hos fyra patienter.

Studien har kritiserats för att den salicylikados man valt varit alltför låg, och den har också utsatts för allvarlig kritik av forskningsetiskt slag [12]. Dock kvarstår att resultaten tämligen övertygande visar på en bättre förebyggande effekt av kombinationen lågdos salicylika + dipyridamol och att detta kan vara ett av flera logiska alternativ

när enbart salicylika inte förhindrar nya TIA – även om kombinationen inte prövats vid just denna indikation. Vid TIA hos äldre (80 år) utan kardiell embolikälla är detta det alternativ som föredras av de flesta av dem som svarat på enkäten.

Medel med sekundärpreventiv effekt har prövats

Tiklopidin (Ticlid) har också en dokumenterad sekundärpreventiv effekt hos patienter med TIA eller lindrig hjärninfarkt [13]. Tiklopidin hämmar trombocytfunktionen genom en irreversibel effekt på trombocytmembranet (grupp 2b/3a-receptorn) [14], dvs via en annan mekanism än de för salicylika och dipyridamol. Preparatet kunde därför vara ett alternativ vid »salicylikaresistent» TIA, något som också en mindre andel av svenska kliniker uppenbarligen anser, särskilt hos äldre patienter utan kardiell embolikälla. Tiklopidin är tämligen biverkningsbelastad, och särskilt allvarlig är den ökade risken för leukopeni [14]. Analogpreparatet klopidogrel har nyligen i en mycket stor randomiserad prövning visat sekundärpreventiva effekter som är marginellt bättre än de man når med 325 mg acetylsalicylsyra dagligen utan att ge samma biverkningar som moderssubstanten [15]. Klopidogrel har ännu inte registrerats i Sverige och har alltså inte utgjort något alternativ för dem som svarat på vår enkät.

Antikoagulantia förespråkas trots blödningsrisk

När TIA-patienten sviktar på salicylikaprofylax kan det förefalla logiskt att överge den trombocyt-hämmande principen och i stället gå över till antikoagulantia, något som också praktiseras vid den absoluta merparten av svenska kliniker när patienten har förmaksflimmer. Risken för allvarliga antikoagulantia-östa blödningar ökar påtagligt med stigande ålder [16]. Uppenbarligen anser ändå de flesta svenska läkare som behandlar patienter med slaganfall att denna risk mer än väl uppvägs av antikoagulantias förebyggande effekter

mot embolier till hjärnan, åtminstone i åldrar upp till 80 år.

Denna behandlingsstrategi har gott vetenskapligt underlag. I såväl primär- som sekundärprofylaktiska kliniska prövningar har man visat en mycket markant reduktion av risken för embolier till hjärnan [17, 18]. Effekten är klart överlägsen den man når med salicylika. Bland 100 patienter med förmaksflimmer som haft TIA eller lindrig hjärninfarkt och som behandlas med antikoagulantia förhindras tre slaganfall per år jämfört med lågdos salicylika och elva slaganfall jämfört med placebo [18].

I många situationer väljer svenska läkare som behandlar patienter med slaganfall att gå över till antikoagulantiprofylax vid »salicylikaresistens» också när en klar kardiell embolikälla saknas. Sålunda föredrar en majoritet warfarin hos relativt unga patienter (i exemplet 60 år) utan kardiell embolikälla och utan operabla halskärlsförändringar. Den ökande blödningsrisken med stigande ålder [16] avspeglas i att man enligt enkätsvaren är klart mer återhållsam med antikoagulantia hos äldre patienter (80 år) utan kardiell embolikälla.

Om antikoagulantiaalternativet väljs finns det mycket som talar för att behandlingen skall vara lågt-måttligt intensiv så att allvarliga blödningar undviks. I en nyligen genomförd holländsk studie, vars resultat ännu bara finns tillgängliga i abstractform [19], användes en högintensitetsstrategi (INR 3,0–4,5 = PK ca 11–17) för antikoagulantiprofylax hos patienter som haft TIA eller lindrig hjärninfarkt. Studien avbröts i förtid sedan oacceptabelt många patienter i den antikoagulerade gruppen fått allvarliga blödningskomplikationer. Å andra sidan minskar den emboliprofylaktiska effekten vid INR under 2,0 (= PK över ca 28) [20]. Det lägsta effektiva INR-intervallet tycks därför vara 2,0–3,0, dvs PK ca 17–28 – observera dock att översättningen från INR till PK vara variera något med analysmetoden.

Bästa handläggningen bör avgöras i klinisk prövning

Vår enkätundersökning har visat på mycket stora variationer mellan svenska sjukhus i uppfattningar om hur man bäst bör handlägga en patient med TIA som får återfall trots acetylsalicylikaprofylax. När stor osäkerhet råder bör frågan om den bästa handläggningen avgöras i den randomiserade prövningens form. Handläggningen av patienter med »salicylikaresistent» TIA eller lindrig hjärninfarkt (minor stroke) är ett gott exempel på detta.

En klinisk prövning bör dock utesluta sådana undergrupper av patienter där

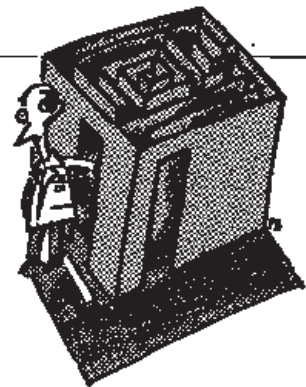
det redan idag finns vetenskapligt underlag för hur de bäst skall handläggas. Detta gäller främst de patienter som har förmaksflimmer eller annan kardiell embolikälla. För dessa är antikoagulantia förstahandsalternativet, en uppfattning som uppenbarligen delas av de allra flesta läkare som behandlar slaganfallspatienter.

Referenser

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99 percent) or with mild (0-29 percent) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
4. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire community stroke project. *Stroke* 1990; 21: 848-53.
5. Falke P, Lindgärde F, Stavenow L. Prognostic indicators for mortality in transient ischemic attack and minor stroke. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 78-82.
6. The SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-9.
7. Patrono C, Roth GJ. Aspirin in ischemic cerebrovascular disease. How strong is the case for a different dosing regimen? *Stroke* 1996; 27: 756-60.
8. Dyken LM, Barnett HJM, Easton DJ, Fields WS, Fuster V, Hachinski V. Low-dose aspirin and stroke. »It ain't necessarily so«. *Stroke* 1992; 23: 1395-9.
9. Best L, Martin T, McGuire M, Preston FE, Russell RG, Segal DS. Dipyridamole and platelet function. *Lancet* 1978; 2: 846.
10. European Stroke Prevention Study Group. European stroke prevention study. *Stroke* 1990; 21: 1122-30.
11. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
12. Enserinck M. Fraud and ethics charges hit stroke drug trial. *Science* 1996; 274: 2004-5.
13. Gent M, Blakeley J, Easton J, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW et al. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215-20.
14. Saltiel E, Ward A. Ticlopidine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in platelet-dependent disease states. *Drugs* 1987; 34: 222-62.
15. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
16. Gurwitz J, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J. Aging and the

anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 901-4.

17. Matchar DB, McCrory DC, Barnett HJM, Feussner JR. Medical treatment for stroke prevention. *Ann Intern Med* 1994; 121: 41-53.
18. European Atrial Fibrillation Trial Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
19. Gorter JW, Algra A, van Gijn J, Kapelle LJ, Koudstaal PJ, Tjeerdsma HC on behalf of the SPIRIT Study Group. SPIRIT: predictors of anticoagulant-related bleeding complications in patients after cerebral ischemia (abstract). *Cerebrovasc Dis* 1997; 7 (suppl 4): 3.
20. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540-6.



**enligt
min
erfarenhet**

Läkartidningens serie 1990-1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11-50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av
Enligt min erfarenhet

Namn

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19