

Warfarin i kombination med ASA imponerar

Anrika medel minskar reinfarkt- och strokerisk efter akut koronart syndrom



JOHAN HERLITZ, professor, PhD, område hjärta-kärl, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg
 johan.herlitz@hjl.gu.se

Warfarin som skydd mot tromboembolism är en behandling som varit tillgänglig sedan flera decennier. Alltsedan dess introduktion har dess värde för att förbättra prognosen vid akut koronart syndrom debatterats. Denna debatt tog ett stort steg framåt i början på 1990-talet då den norska studien Waris I (Warfarin Re-Infarction Study) publicerades [1]. Studien visade att warfarin givet till patienter som drabbats av hjärtinfarkt minskade dödlighet och risk för reinfarkt och stroke jämfört med placebo.

Eftersom placebogruppen inte hade behandlats med acetylsalicylsyra (ASA) och eftersom ASA något år tidigare på ett övertygande sätt visats förbättra prognosen vid hjärtinfarkt, kom Waris I-studiens resultat i skymundan. Ytterligare ett skäl till detta var de resultat som framkommit till stöd för ett tilläggsvärde av klopidogrel utöver ASA i prognosförbättrande syfte vid såväl instabil kranskärlssjukdom [2] som ST-höjningsinfarkt [3]. Klopidogrel är precis som ASA trombocythämmande, men via en annan mekanism (adenosindifosfat [ADP]-receptorblockerare).

Under det senaste decenniet, när ett flertal studier har dokumenterat tilläggsvärdet av klopidogrel till ASA, har omfattande studier visat ett tilläggsvärde även av warfarin till ASA vid akut koronart syndrom [4, 5].

Behandlingseffekter i metaanalys

I en aktuell översikt över detta tema har Rothberg och medarbetare i en metaanalys kritiskt granskat för- och nackdelar med tilläggsbehandling av warfarin till ASA [6].

Bland 656 potentiellt relevanta artik-

lar mellan 1990 och 2004 uppfyllde slutligen 10 kriterierna för inklusion i metaanalysen (5 938 patienter och 11 334 patientår).

Jämfört med behandling med enbart ASA halverade kombinationsbehandlingen såväl risken för reinfarkt (relativ risk 0,56; 95 procents konfidensintervall 0,46–0,69) som risken för stroke (relativ risk 0,46; 95 procents konfidensintervall 0,27–0,77). Behovet av revaskularisering minskade med 20 procent (relativ risk 0,80; 95 procents konfidensintervall 0,67–0,95). Risken för blödning mer än dubblades (relativ risk 2,5; 95 procents konfidensintervall 1,7–3,7). Mortaliteten påverkades inte.

Baserat på andra studier definierar Rothberg och medarbetare riskgrupper för hjärtinfarkt och stroke respektive blödning. Riskprediktorer för hjärtinfarkt och stroke är: ökande ålder, behandlad diabetes, kronisk hjärtsvikt, angina pectoris och kreatinin >124 µmol/l.

Prediktorer för ökad blödningsrisk är: ålder >65 år, tidigare stroke, tidigare gastrointestinal blödning, komorbiditet (njursvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt eller anemi) och förmaksflimmer.

Blödningsrisk kontra behandlingstvinst

Baserat på dessa riskprediktorer kunde Rothberg och medarbetare dela in sitt material i tre grupper (låg, måttlig respektive högrisk) utifrån risk för hjärtinfarkt och stroke samt risk för blödning.

Rothberg och medarbetare visade att för individer med hög risk för hjärtinfarkt och stroke samt låg risk för blödning (exempelvis en 58 år gammal man med diabetes och hjärtsvikt) kan tillägg av warfarin förhindra 83 hjärtinfarkter och 43 stroke per 1 000 patientår till ett pris av 6 större blödningar.

Antalet patienter som behöver behandlas för att under de första tre månaderna förhindra 1 kardiovaskulär händelse är 16, medan antalet behandlade



Foto: Science Photo Library

Warfarin uppfanns för över 60 år sedan av amerikanen Karl Paul Link. Nu har visats att warfarin tycks förstärka effekten av acetylsalicylsyra rejält vad gäller risk för reinfarkt och stroke vid akut koronart syndrom.

patienter för att ge 1 stor blödning under samma tidsperiod är 333.

Subgruppsanalyser behövs

Resultaten talar för att det, även när det inte är möjligt att med säkerhet skilja

SAMMANFATTAT

Akut koronart syndrom är förenat med en klar risk för återfall.

Ett flertal läkemedel har visats minska risken för återfall, t ex betablockerare, acetylsalicylsyra (ASA), lipidsänkare och ACE-hämmare.

Stort intresse har visats för att på olika sätt påverka proppbildningen genom hämning av dels aktiveringen av trombocyter, dels koagulationskaskaden för att därigenom minska risken för återfall.

I en metaanalys har visats att warfarin som tillägg till ASA ger imponerande vinster vad gäller återfallrisken. Flera forskningsfrågor kvarstår dock.

mellan ökad risk för blödning och ökad risk för kardiovaskulär händelse, är till patientens fördel att ge warfarin – så länge man utelämnar patienter med klart ökad blödningsrisk.

Resultaten tyder på att behandlingens längden kan påverkas av risken för kardiovaskulära händelser. Om denna risk är liten kanske behandlingen bara behöver pågå tre månader, medan den hos patienter med hög risk bör kvarstå i flera år.

Rothberg och medarbetare slår fast att ytterligare studier behövs för att studera olika subgrupper, inklusive dem med diabetes och hjärtsvikt. Det skulle kunna vara så att warfarin är mindre gynnsamt vid diabetes och att ASA är mindre gynnsamt vid hjärtsvikt.

Författarna vill tona ner den ökade risken för blödning enligt följande: Warfarin ökar risken för hjärnblödning med 1 på 1 800 patientår med behandling. Övriga stora blödningar ger sällan sequelae.

Nya medel på gång – warfarin finns nu

Huruvida de vinster som visats med warfarin som tillägg till ASA överväger de problem som är associerade med warfarinbehandling, dvs frekventa blodprov och dietära restriktioner, får värderas av patient och doktor i varje enskilt fall.

Den 23-procentiga reduktionen i hjärtinfarkt som visats med klopidogrel är betydligt mindre än den 44-procentiga reduktion som noterats med warfarin.

Inom en överskådlig framtid kommer sannolikt nyare orala antikoagulantia –

som inte kräver samma noggranna monitorering som warfarin – att ersätta warfarin. De fördelar som visats med warfarin finns dock redan idag tillgängliga för patienten.

Stora frågetecken finns

De terapeutiska vinster som visats med warfarinbehandling som tillägg till ASA vad gäller minskad risk för hjärtinfarkt och ischemisk stroke är imponerande. Det är viktigt att slå fast att vinsten gäller morbiditet, inte mortalitet.

Ett stort frågetecken, mot bakgrund av dagens behandlingsrekommendationer, är i vilken grad warfarin minskar risken för reinfarkt och stroke när det ges som tillägg till ASA och klopidogrel. Eftersom verkningsmekanismen är en helt annan, är det teoretiskt fullt möjligt att warfarin ger ytterligare fördelar till denna kombination.

En lika viktig, ännu bristfälligt dokumenterad fråga är hur väl kombinationen ASA, klopidogrel och warfarin tolereras.

Det finns alltså ett tomrum i kunskapen om värdet av denna trippelkombination.

Ett annat tomrum är följderna av det faktum att samtliga studier involverade i metaanalysen gjordes under en tidsperiod då stentbehandling vid perkutan koronar intervention sällan var klinisk rutin. Kunskapen om värdet av warfarin som tillägg till ASA i denna patientgrupp är alltså bristfällig.

Innan vi har kunskap om huruvida

warfarin är bättre än klopidogrel som tillägg till ASA kan jag bara poängtera följande:

När vi av andra skäl överväger att ge warfarin som skydd mot tromboemboliska komplikationer (exempelvis vid förmaksflimmer) till patienter som utvecklat akut koronart syndrom bör vi ha i åtanke att denna behandling på ett dramatiskt sätt förefaller minska risken för reinfarkt och att riskreduktionen för stroke förefaller lika uttalad.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1990;323:147-52.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Togno G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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(7):494-502. Erratum in: *N Engl J Med.* 2001;345(23):1716. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1506.
3. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1607-21.
4. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347:969-74.
6. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med.* 2005;143:241-50.