

# PROFYLAX EFTER STROKE GER SAMHÄLLSVINST

**Sekundär medicinsk profylax bör ges till flertalet av de ca 26 000 patienter i landet som årligen överlever akutskedet efter ischemiskt stroke/TIA. Med antikoagulantia, karotiskirurgi och acetylsalicylsyra, ordinerat på strikta indikationer, kan man rädda 1 300 personer från kärlkatastrofer inom en tvåårsperiod.**

**Detta innebär en besparing på ca 228 miljoner kronor och en behandlingskostnad på ca 77 miljoner kronor – en kraftig vinst för samhället.**

Hos patienter som genomgått stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA) är risken ökad för nya kärlkatastrofer i form av vaskulär död, hjärtinfarkt eller förnyat stroke. Av detta skäl är förebyggande behandling indicerad. Den bör påbörjas på sjukhuset i samband med behandlingen av det akuta tillståndet och underhållas där eller av hushälsare eller motsvarande. Den förebyggande behandlingen omfattar såväl åtgärder mot riskfaktorer som speciella behandlingsmetoder.

## Attack mot riskfaktorer

Att intervensera mot riskfaktorer för arterioskleros är en betydelsefull åtgärd, och efter cerebrala blödningar ofta den enda möjliga åtgärden. Hypertoni, hyperlipidemi och rökning är de mest angelägna målområdena. Alkoholism, fetma, stress och dålig fysisk kondition bör sannolikt också attackeras för att man skall uppnå optimala resultat. Intensifiering av behandlingen hos pati-

## Författare

MONA BRITTON

docent, tidigare chefsöverläkare, medicinska kliniken, S:t Görans sjukhus AB, Stockholm, nu vid Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU.

enter med diabetes eller ischemisk hjärtsjukdom kan troligen bidra till en positiv utveckling [1].

## Specialbehandling efter ischemiska, cerebrala skador

### Förmaksflimmer/kardioemboliskt

*stroke.* Hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är det nu otvetydigt visat att antikoagulantibehandling är den mest effektiva, förebyggande behandling man kan ge (Tabell I). Den minskar risken för kärlkatastrofer från 17 till 8 procent per år [2]. Om patientens ålder, komplikationer eller andra omständigheter omöjliggör behandling med antikoagulantia är acetylsalicylsyra (ASA) det näst bästa, men mindre effektiva, valet (Tabell I).

Hos patienter med en ischemisk cerebral skada och en kardioembolisk källa, såsom artificiella hjärtklaffar, reumatisk mitralisstenos, kardiomyopati eller vänsterkammartromb i förening med hjärtinfarkt, föreligger stark indikation för antikoagulantibehandling. Den pågår sannolikt redan vid tiden för stroke/TIA-insjuknandet. Man kan då lägga till dipyridamol eller ASA för att öka effekten av den fortsatta behandlingen [3, 4].

*Karotisstenoser.* För patienter utan förmaksflimmer eller kardioembolisk genes spelar svårighetsgraden av sjukdomen en stor roll för vilka möjligheter till sekundärprofylaktisk behandling som föreligger.

Hos patienter med TIA eller ett mindre stroke inom karotidförsörjt område måste man undersöka förekomst av karotisstenos. Detta görs oftast med icke-invasiv dopplerundersökning. Om en stenos på mellan 70 och 99 procent av artärens diameter påvisas på den sida som svarar mot patientens symtom är kirurgisk behandling det mest effektiva alternativet (Tabell I). Detta förutsätter att riskerna sammantaget för angiografi och operation inte överskrider 5 procent [5-7]. Risken för framtida stroke minskar med denna åtgärd med 10–15 procent.

*Resterande ischemiska stroke.* För resterande patienter med TIA, mindre

eller större stroke men utan förmaksflimmer, kardioembolisk genes eller karotisstenos är ASA den bäst dokumenterade sekundärprofylaktiska behandlingen. Med denna minskar risken för kärlkatastrofer och död från 22 till 18 procent under de närmast följande åren [8]. En stor studie har nu visat att tillägg av dipyridamol till ASA ytterligare kan förhöja effekten av den profylaktiska behandlingen [9]. Tiklopidin är ett annat alternativ i speciella situationer.

## Doser och behandlingstid

ASA har visat sig vara effektivt i mycket låg (30–75 mg), låg (omkring 300 mg) och hög dos (1 000–1 500 mg) dagligen. De lägre doserna medför färre biverkningar och kan därför rekommenderas, åtminstone två-tre år efter stroke. Därefter minskar riskerna, och behandlingen blir därför troligen mindre effektiv. Emellertid saknas studier som säkert besvarar denna fråga.

När det gäller antikoagulantibehandling måste kvaliteten följas noga. Behandlingen är effektiv endast om man har en mycket låg frekvens av allvarliga biverkningar, dvs helst <1,3 procent letala och cerebrala blödningar. I bästa fall skulle denna siffra även inkludera alla blödningar som krävt slutenvård. Definitivt bör frekvensen allvarliga blödningar ej ligga över 2 procent. Av detta skäl bör man, som man oftast gjort i Sverige, ha en någorlunda låg intensitet på behandlingen med INR-värden omkring 2–3 (motsvarande t ex PK ungefärligen 15–25). Behandlingen bör fortsätta tills kontraindikationer uppstår.

## Nytta och kostnad

De speciella terapier som finns tillgängliga efter ischemiska cerebrala skador har varierande effekt när det gäller att förebygga kärlkatastrofer (vaskulär död, stroke och hjärtinfarkt). Eftersom strokepatienter med förmaksflimmer utgör en högriskgrupp och antikoagulantibehandling är mycket effektiv är det den behandling som räddar det största antalet patienter bland 1 000 behandlade på två år (Tabell I). Därnäst i effektivitet är kirurgisk behandling av svåra karotisstenoser.

I Tabell II presenteras det ungefärliga

**Tabell I.** Sekundärprofylaktisk behandling i prioritetsordning för patienter som genomgått stroke/TIA. Ungefärlig uppskattning av antalet räddade från kärlkatastrofer bland 1 000 behandlade under två år presenteras också.

	Speciell terapi	Antal räddade från kärlkatastrofer/1 000 behandlade/två år
Cerebral blödning	–	
Ischemiska lesioner		
Förmaksflimmer/kardioembolisk källa	Antikoagulantia	180
	ASA	80
TIA/stroke med mindre restsymtom	Karotisstenos 70–99 procent, relevant sida, symtom från karotisterritoriet	
	a. Kirurgisk endarterektomi + ASA/antikoagulantia	125
	b. Antikoagulantia eller ASA	40
	Resterande patienter	
	ASA	
Stroke med mer restsymtom	ASA	

ga antalet stroke som uppträder årligen i Sverige uppdelat på de olika diagnostiska undergrupperna. Inför en värdering av nytta och kostnad med sekundärprofylaktisk behandling har överlevande efter en månad också tagits fram som de potentiella kandidaterna för sådan behandling.

Med utgångspunkt från beräknat antal en månadsöverlevande inom varje kategori har grova beräkningar gjorts av hur många som kan komma att behandlas med de olika alternativen, hur många som räddas av denna behandling på två år i Sverige, den totala behandlingens kostnaden samt kostnaden för varje person räddad från kärlkatastrof (Tabell III). Naturligtvis är dessa uppgifter byggda på approximationer, som dock har erfarenhetsbakgrund och där resultat från olika centra utfallit likartat. Siffrorna måste tas med en »nypa salt» men när det gäller storleksordningen för såväl avvärdade kärlkatastrofer som kostnad per räddad person är siffrorna robusta.

Man har tidigare beräknat att det kan röra sig om drygt 1 000 patienter per år i landet som uppfyller kriterierna för karotisendarterektomi [10-12]. En kostnad på omkring 50 000 kronor per procedur skulle ge en kostnad per avvärdad kärlkatastrof på närmare 400 000 kro-

nor. Detta är den dyraste behandlingsformen men man måste då också ta hänsyn till att ett stroke kostar ca 180 000 kronor [13]. Detta gör att nettokostnaden inte kommer upp till mer än ungefär hälften av det nämnda beloppet.

När det gäller strokepatienter med förmaksflimmer har beräkningarna grundats på det faktum att ca 40 procent av dessa patienter kan klara av antikoagulantibehandling. Siffror på 30-45 procent har konstaterats på neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund [Bo Norrving, pers medd, 1995], Monica-studien i Norrland [Kjell Asp-lund, Umeå, pers medd, 1995] och på S:t Görans sjukhus i Stockholm. Varje räddad patient kommer då att kosta ca

55 600 kronor och blir således en ren vinst, eftersom sjukdomarna som patienterna räddats ifrån kostar betydligt mer (stroke 180 000 kronor, hjärtinfarkt 170 000 kronor) [14].

Behandlingskostnaderna per patient har beträffande antikoagulantia och ASA hämtats från beräkningar som gjorts utifrån svenska förhållanden [15].

Mycket kostnadseffektiv är också ASA-behandling av patienter med förmaksflimmer, när de inte tål antikoagulantia. Endast 80 procent av aktuella patienter med och utan förmaksflimmer har beräknats kunna tåla ASA-medicinering. För dem med TIA eller ischemiskt stroke utan förmaksflimmer har

**Tabell II.** Ungefärlig förekomst av de olika typerna av stroke samt av TIA i Sverige (8,6 miljoner invånare) under ett år. Antalet som överlever efter en månad presenteras också.

Stroked diagnos	Procent	Antal	Överlevande efter en månad	
			Procent	Antal
Cerebral blödning	8	2 800	55	1 500
Ischemiskt stroke + förmaksflimmer	20	7 000	65	4 500
Resterande ischemiska stroke	60	21 000	85	17 800
TIA	12	4 200	100	4 200
Totalt	100	35 000	80	28 000

**Tabell III.** Effekt och kostnad av sekundärprofylaktiska åtgärder för dem som överlevt en månad efter ischemiskt stroke och TIA i Sverige. Antal personer som räddats från kärlkatastrofer under två år, totala behandlingens kostnaden för samtliga samt kostnaden per avvärdad kärlkatastrof presenteras i kronor.

Sekundärprofylax	Behandlade, antal	Avvärdade kärlkatastrofer, antal	Behandlingskostnad, kronor	Kostnad/avvärdad kärlkatastrof, kronor
Karotisendarterektomi, 5 procent av TIA + ischemiska stroke 50 000 kr/patient	1 100	140	55 000 000	393 000
Förmaksflimmer + ischemiskt stroke				
Antikoagulantia				
10 000 kr/patient	1 800	324	18 000 000	55 600
ASA, 80 procent × 2 700				
200 kr/patient	2 160	173	432 000	2 500
Resterande ischemiska stroke och TIA 80 procent × 20 900, 200 kr/patient	16 720	669	3 344 000	5 000
Totalt	21 780	1 306	76 776 000	59 000

effekten av ASA-behandling beräknats enligt fynden i den stora metaanalysen av samtliga trombocythämmarstudier [8].

Med dessa behandlingar tillsammans förefaller man under två år kunna rädda 1 306 patienter från kärnkatastrofer med det lidande de därmed besparas. Om man ser till ekonomin och räknar med att varje sådan kärnkatastrof, dvs stroke, hjärtinfarkt och vaskulär död, kostar samhället 175 000 kronor blir besparingen drygt 228 miljoner kronor. Behandlingskostnaden om alla alternativ i Tabell III tillämpas ligger på ca 77 miljoner kronor. Således totalt sett en vinst för samhället.

## Referenser

1. SBU. Slaganfall. Stockholm: SBU, 1992: 33-41.
2. EAFT (European atrial fibrillation trial) study group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.

3. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med* 1968; 279: 576-80.
4. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524-9.
5. North American symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
6. ECST collaborative group. MCR European carotid surgery trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.
7. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA et al for the Veterans administration cooperative studies program 309 trialist group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991; 266: 3289-94.
8. Antiplatelet trialists' collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various cat-

egories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.

9. The European stroke prevention study (ESPS-2) working group. Secondary stroke prevention: Aspirin/Dipyridamole combination is superior to either agent alone and to placebo. *Stroke* 1996; 27: 32.
10. Carlsson A, Britton M. The need for Doppler investigations and carotid endarterectomy in patients with TIA and stroke. A Swedish national perspective. In: Carlsson A. Management of high blood pressure in stroke patients [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1993.
11. Wahlgren NG. Carotiskirurgi motiverad vid symtomgivande högradiga stenoser. *Läkartidningen* 1991; 88: 2203-6.
12. Asplund K. Carotiskirurgi som sekundärprofylax vid stroke. Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea 1992; 101(2): 387.
13. Slaganfall. Stockholm: SBU, 1992: 101.
14. Högborg M, Håkansson S. Hur kan hjärtinfarktvården göras mer kostnadseffektiv? I: Hjärtattack – akut eller hotande hjärtinfarkt. Konsensuskonferens 26-28 april 1995. Stockholm: Spri, 1995. Spri tryck 262.
15. Gustafsson C, Asplund K, Britton M, Norrving B, Olsson B, Marké LÅ. Cost effectiveness of primary stroke prevention in atrial fibrillation: Swedish national perspective. *BMJ* 1992; 305: 1457-60.

Tillägg i december 1996

## Möjligt alternativ till ASA

Sedan ovanstående arbete skrevs har två studier publicerats rörande behandling som profylax mot stroke. Dessa är ESPS-2 [1] och CAPRIE [2].

I ESPS-2 ingick 6 602 patienter som haft stroke eller TIA. De indelades i fyra behandlingsgrupper: Placebo, acetylsalicylsyra (ASA) 50 mg  $\times$  2, dipyridamol 200 mg  $\times$  2 eller ASA + dipyridamol i nämnda doser. Stroke eller dödsfall under två års uppföljning var de riskmätt man värderade behandlingen med. Risken för endera reducerades med ASA 13 procent, med dipyridamol 15 procent och med kombinationen 24 procent. Alla skillnaderna var statistiskt signifikanta i jämförelse med placebo, men inte inbördes. Däremot var kombinationsbehandlingen signifikant effektivare än endera medlet när det gällde att minska risken för stroke enbart. ASA medförde en ökad blödningsfrekvens och dipyridamol ökad huvudvärks- och diarréfrekvens. Totalt var biverkningarna endast lätt ökade jämfört med dem som rapporterades på placebo.

I CAPRIE prövades ytterligare en trombocythämmare, nämligen tiklopedinsläktingen clopidogrel. Här följde man upp 19 185 patienter i genomsnitt 1,9 år och studerade förekomsten av hjärtinfarkt, ischemisk stroke eller vaskulär död. Patienter med arteriosklerosmanifestationer i form av nyligen ge-

nomgången stroke, hjärtinfarkt eller perifer kärlsjukdom hade rekryterats och lottats till clopidogrel 75 mg  $\times$  1 eller ASA 325 mg  $\times$  1. Den årliga risken för nämnda kärnkatastrofer var med testmedlet 5,32 procent och med ASA 5,83 procent, en liten men statistiskt signifikant skillnad. Biverkningsfrekvensen var relativt lika mellan grupperna och det förelåg ingen ökad neutropenitens med clopidogrel.

Dessa resultat är lovande eftersom man först nu kan säga att det finns säkra och effektiva alternativ i form av såväl dipyridamol som clopidogrel till patienter som inte tål ASA som profylax. Emellertid gavs dipyridamol i studien i en sorts slow-release-beredning som inte är godkänd i Sverige än. Tabletter om 100 mg 2  $\times$  2 kostar för ett års förbrukning 2 300 kr. Den beredningsformen borde väl inte ha sämre effekt men möjligen en mindre fördelaktig biverkningsprofil än den studerade, som säkert också är dyrare.

Clopidogrel har ännu inte godkänts för den svenska marknaden och priset är därför okänt.

### Nya rekommendationer troliga

Av ännu större intresse är frågan om man primärt bör ge dipyridamol i kombination med ASA. Det förefaller ganska bestickande men innan man går ut

med en sådan allmän rekommendation bör alla sekundärprofylaktiska studier analyseras tillsammans för att ge säkrare resultat. Sådana analyser planeras inom ramen för Antiplatelet Trialists Cooperation.

Jämförelser bör också göras mellan kombinationen ASA/dipyridamol och clopidogrel inkluderande kostnadseffektivitet. Tills vidare verkar det rimligt att använda alternativindikationen när den behövs samt även kombinationsbehandling till patienter som fått återfall på enbart ASA. Jag håller det dock för troligt att nya rekommendationer snart kan bli aktuella.

## Referenser

1. 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 Sciences* 1996; 143: 1-13.
2. Caprie steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.