

Andreas Terént, docent, sektionschef, strokesektionen, Medicincentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala
(andreas.terent@akademiska.se)

Medikamentell terapi efter slaganfall bör vara evidensbaserad

Organisatoriska, ekonomiska och etiska avgöranden styr valet av behandling

■ Från att ha varit en fråga enbart om trombocythämmare eller antikoagulantia har den medikamentella behandlingen för att förhindra ett nytt slaganfall blivit en strategisk fråga med organisatoriska, ekonomiska och etiska förtecken. Nya data om positiva effekter av blodtryckssänkning med ACE-hämmare och lipidreglering med statiner tvingar oss att ta ställning till vilka patienter som skall behandlas och av vem.

Patientgruppen är stor och heterogen vad beträffar etiologi, ålder och allmänt hälsotillstånd. Den behandling vi erbjuder bör vara evidensbaserad. Men det är inte alltid så lätt att urskilja vilka patientgrupper som omfattas av evidensen. Hur har patientprofilen sett ut beträffande ålder och andra sjukdomar? När sattes behandlingen in i förhållande till insjuknandet? Fanns det surrogatmål för behandlingen, t ex ett visst INR-, blodtrycks- och kolesterolvärde?

I de fall bevisen grundas på sammanställningar av många små studier kan det vara särskilt svårt. Lite lättare är det om evidensen härrör från enstaka stora studier med egen styrka. Då är det möjligt att i tabellerna i originalpublikationerna se hur patientpopulationen varit uppbyggd. Ibland går det också att utvärdera behandlingseffekten i på förhand specificerade kliniska undergrupper.

Avsikten med den här artikeln är att fokusera på några frågeställningar som är vanliga när vi i kliniken skall ta ställning till den enskilda patientens medikamentella behandling och i tabellform presentera data från originalstudier av betydelse. Av särskilt intresse är att ställa åldern på studerade patienter i relation till åldern hos svenska patienter, där medelåldern ligger mellan 75 och 80 år.

Trombocythämning

Ischemiskt slaganfall med blandad etiologi. När skall man sätta in trombocythämmare? Före eller efter datortomografi (DT)? Vilken dos av ASA skall användas under akutskedet och senare? Hur mycket bättre än ASA är andra trombocythämmare?

Den akuta effekten av trombocythämning med ASA har studerats i två stora undersökningar, IST (International Stroke Trial) och CAST (Chinese Acute Stroke Trial) [1, 2]. Vad gäller patientprofilen har både IST och CAST varit representativa för svenska förhållanden (Tabell I). Studierna kan därför ligga till grund för våra rekommendationer.

I dessa studier fick patienterna ASA inom 48 timmar oav-

SAMMANFATTAT

Fem typer av medikamentell terapi kan övervägas för att förhindra ett nytt slaganfall: trombocythämning, antikoagulation med heparin, antikoagulation med warfarin, blodtryckssänkning med ACE-hämmare och diuretika samt kolesterolsänkning med statiner.

Den behandling som är bäst dokumenterad för patienter med ischemiskt slaganfall är acetylsalicylsyra, ASA. Patienter med förmaksflimmer, som tillhör den yngre halvan av populationen och som inte har för högt blodtryck, bör ges warfarin. Heparin, ofraktionerat eller lågmolekylärt, har förknippats med allvarliga blödningar och har ingen plats i terapiarsenalen.

Blodtryckssänkning med en kombination av ACE-hämmare och diuretika reducerar risken för nytt insjuknande, både vid ischemiskt och vid hemorragiskt slaganfall. Bevisen gäller för den yngsta fjärdedelen av patientpopulationen.

Kolesterolsänkning med statiner bör ges till yngre patienter med slaganfall och känd kranskärslsjukdom. En ökad incidens av maligna tumörer har setts i en primärpreventiv studie hos äldre patienter. Detta utgör ett varningstecken.

Serie slaganfall/stroke

Gästredaktör: Per Wester

Se tidigare artiklar i serien i nr 44, 45 och 46/2003.

sett om DT hunnit göras eller ej. Detta ledde till att en del patienter med hjärnblödning fick ASA innan misstaget upptäcktes. Detta agerande ledde inte till påtagligt ökad risk [1] men kan trots detta inte rekommenderas. Rutinen för svensk sjukvård bör vara att ordinera ASA på akuten men att inte ge den första

Tabell I. Tidig sekundärprevention mot nytt slaganfall med ASA i två placebokontrollerade randomiserade kliniska prövningar.

	IST [1]	CAST [2]
Antal patienter, åldrar	19 435, 26 procent över 80 år	21 106, 28 procent över 70 år
Inkluderade	Symtomdebut inom 48 timmar	Symtomdebut inom 48 timmar
Exkluderade	Allvarligt funktionshinder	Liten nytta, stor risk
DT-frekvens	67 procent före läkemedel	88 procent före läkemedel
Fel diagnos	3 procent blödningar	1 procent blödningar
Testat läkemedel ¹	ASA 300 mg i 2 veckor	ASA 160 mg i 4 veckor
Andra läkemedel	20 procent behandlades redan med ASA	Ej redovisat
Effekt	9 färre ischemiska och hemorragiska slaganfall per 1 000 behandlade	2 färre ischemiska och hemorragiska slaganfall per 1 000 behandlade
Bieffekter	5 fler allvarliga blödningar per 1 000	3 fler allvarliga blödningar per 1000

¹ Vanligt ofraktionerat heparin givet subkutant testades också utan positiv effekt.

Tabell II. Sekundärprevention mot nytt slaganfall med klopidogrel och dipyridamol i två kontrollerade randomiserade kliniska prövningar.

	ESPS 2 [4]	CAPRIE [5]
Antal patienter, åldrar	6 602, medel 67 år	19 185, medel 63 år
Inkluderade	Slaganfall eller TIA högst 3 månader före	Slaganfall 1–26 veckor före ¹
Exkluderade	Livshotande tillstånd	Annan sjukdom med begränsad överlevnadstid
Inklusionssdiagnos	Slaganfall 77 procent, TIA 33 procent	Slaganfall 34 procent ²
Testat läkemedel	Dipyridamol 400 mg, dipyridamol 400 mg plus ASA 50 mg	Klopidogrel 75 mg
Kontroll	Placebo, ASA 50 mg	ASA 325 mg
Effekt	29 färre slaganfall (D vs P), 56 färre slaganfall (D+ASA vs P), 30 färre slaganfall (D+ASA vs ASA) per 1 000 behandlade efter 2 år	6 färre hjärt-kärlhändelser per 1 000 behandlade slaganfallspatienter efter 2 år (P=0,26)
Bieffekter	Samma frekvens blödningar med D+ASA som med enbart ASA	Samma frekvens blödningar men 7 färre mag-tarmblödningar per 1 000

¹ Alternativt hjärtinfarkt 0–35 dagar före, eller symtomgivande benartärsjukdom.

² Hjärtinfarkt 33 procent, benartärsjukdom 33 procent.

tabletten innan intrakraniell blödning utesluts med DT. Den ASA-dos som ordinerar bör ligga i nivå med den som givits i IST och CAST, dvs 160–300 mg under två till fyra veckors tid. För kortare s k laddningsdoser med omedelbar övergång till låg

underhållsdos har vi inget stöd i evidensbaserade studier av slaganfall. Efter akutskedet är 75–150 mg ASA standardbehandling på basen av en stor mängd studier [3].

Den additiva effekten av andra trombocythämmare, dipyridamol och klopidogrel [4, 5], är relativt marginell i förhållande till den betydligt högre kostnaden. Patientpopulationerna har varit relativt unga i de största studierna, ESPS 2 och CAPRIE (Tabell II). Dipyridamol 400 mg har i kombination med ASA 50 mg en bättre effekt på risken för icke-dödligt slaganfall än enbart ASA 50 mg. Men den sammanlagda effekten på slaganfall, hjärtinfarkt och hjärt-kärlöd är inte signifikant säkerställd [3]. Dessutom fick en del patienter (4 procent) uteslutas ur ESPS 2 på grund av oegentligheter, vilket rest frågetecken kring studien [4]. Klopidogrel har i jämförelse med ASA en signifikant effekt på risken för nytt slaganfall, 7 per 1 000 efter två års behandling [6], men ingen säkerställd effekt på den totala hjärt-kärlrisken hos slaganfallspatienter (Tabell II).

Data kring både dipyridamol och klopidogrel är svåra att tolka. Givet detta och den betydligt högre behandlingskostnaden bör användningen begränsas till särskilda grupper av patienter. En sådan grupp skulle kunna vara patienter med ökad risk för slemhinneskador i mag-tarmkanalen. Det finns mycket få studier av detta problem efter slaganfall. I en liten indisk studie av patienter med cerebrovaskulär sjukdom och normalt utgångsstatus enligt gastroskopi, sågs uppkomst av lesioner hos 60 procent av patienterna inom fyra veckor [7]. Vid matleda och viktneigång kan det därför vara värt att under observation av dessa faktorer ersätta ASA med klopidogrel 75 mg $\times$ 1, som ger en signifikant lägre frekvens av mag-tarmblödningar än ASA [6].

Ischemiskt slaganfall med förmaksflimmer. Är ASA-behandling effektiv för att förebygga återfall hos patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer?

Ja, sannolikt, men inte lika effektiv som behandling med warfarin [8]. ASA har bara använts i en enda renodlad sekundärpreventiv studie, EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) [9]. I denna gavs 782 patienter antingen ASA 300 mg per dag eller placebo. I den direkta jämförelsen mellan ASA och placebo förelåg, liksom i primärpreventiva studier [10], en tendens till färre insjuknanden i ASA-gruppen.

Antikoagulation med heparin

Ischemiskt slaganfall med blandad etiologi. Skall patienter med hjärninfarkt ordinerar heparin för att förhindra tidiga recidiv? Nej, varken vanligt ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin har någon dokumenterat positiv effekt annat än som profylax för djup ventrombos. Snarast är risken ökad med 20 fler dödsfall per 1 000 behandlade beroende på en fördubblad risk för intrakraniella blödningar [11]. De två senaste och bäst kontrollerade undersökningarna TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [12] och TAIST (Tinzaparin in Acute Ischemic Stroke Trial) [13] visade inga som helst skillnader i primära effektvariabler efter tre till sex månader, men däremot påtagligt ökad risk för allvarliga blödningar (Tabell III).

Ischemiskt slaganfall med förmaksflimmer. Skall patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer ges heparin i akutskedet? Nej, för detta saknas vetenskapligt stöd. Heparineffekten redovisas i två studier, dels som en efterhandsanalys i IST [14], dels som en randomiserad klinisk prövning, HAEST [15], som omfattade patienter med akut ischemiskt slaganfall och förmaksflimmer. Inga positiva nettoeffekter har setts av heparinbehandling vid förmaksflimmer (Tabell IV). I IST förelåg visserligen en dosberoende minskning av ischemiska

Tabell III. Tidig sekundärprevention mot nytt slaganfall med lågmolekylärt heparin i två kontrollerade randomiserade kliniska prövningar.

	TOAST [12]	TAIST [13]
Antal patienter, åldrar	1 281, medel 65 år	1 486, medel 74 år
Inkluderade	Symtomdebut inom 24 timmar	Symtomdebut inom 48 timmar
Exkluderade	Lätta och svåra fall	Lätta och svåra fall
DT-frekvens	100 procent före läkemedel	100 procent före läkemedel
Skada synlig på DT	25 procent	60 procent
Testat läkemedel	Danaparoid i 7 dagar ¹	Tinzaparin i 10 dagar ²
Kontroll	Placebo	ASA 300 mg
Andra läkemedel	40 procent behandlades med ASA	38 procent behandlades med trombo-cytmåmare
Effekt	Ingen skillnad i utfall efter 3 månader	Ingen skillnad i utfall efter 6 månader
Bieffekter	58 fler större blödningar per 1 000	6–18 ³ fler större blödningar per 1 000

¹ Dosjusterat.

² Ej dosjusterat.

³ Mellan- respektive högdos.

Tabell IV. Tidig sekundärprevention med heparin i två kliniska prövningar hos patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer.

	IST [1, 14]	HAEST [15]
Antal patienter, åldrar	3 169, medel 78 år	449, median 80 år
Inkluderade	Symtomdebut inom 48 timmar	Symtomdebut inom 30 timmar
Exkluderade	Allvarligt funktionshinder	Svårt slaganfall
DT-frekvens	67 procent före läkemedel	100 procent före läkemedel
Fel diagnos	3 procent blödningar	1 procent blödningar
Testat läkemedel	Heparin 10 000 E/dag s c Heparin 25 000 E/dag s c i 14 dagar	Dalteparin 200 E/kg/dag s c i 14 dagar
Kontroll	ASA 300 mg/dag eller placebo	ASA 160 mg/dag
Andra läkemedel	20 procent behandlades redan med ASA	45 procent behandlades redan med ASA
Effekt	Färre ischemiska men fler hemorragiska slag-anfall	Samma frekvens ische-miska och hemorragis-ka slaganfall
Bieffekter	9 fler allvarliga blödningar per 1 000	45 fler allvarliga blöd-ningar per 1 000

slaganfall, men denna riskminskning motverkades av en lika stor riskökning för hemorragiskt slaganfall [14].

Antikoagulation med warfarin

Ischemiskt slaganfall med blandad etiologi. Vilken plats har

perorala antikoagulantia i behandlingen av slaganfallspatienter utan påvisad kardiell embolikälla?

I dagsläget blir svaret: ingen alls [16]. En nyligen publicerad undersökning, WARSS [17], som tidigare kommenterats i Läkartidningen, visade inte någon signifikant skillnad i vare sig behandlingseffekt eller biverkningsfrekvens mellan warfarin och ASA (Tabell IV). De behandlingsintensiteter som jämfördes var för warfarin INR 1,4–2,8 och för ASA 325 mg dagligen. Dessutom är det möjligt att blödningsrisken i WARSS blev underskattad eftersom patienterna var unga, endast 62 år i genomsnitt.

Ischemiskt slaganfall med förmaksflimmer. Skall alla patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer ha warfarin? Hur tidigt in på insjuknandet kan behandlingen sättas in?

Efter akutskedet rekommenderas att patienter med förmaksflimmer och hjärninfarkt får perorala antikoagulantia i första hand [8]. Bevisen grundas på en enda randomiserad klinisk prövning, EAFT, omfattande 455 patienter som randomiserades till warfarin eller ASA [9]. Baserat på denna jämförelse reduceras antalet slaganfall av antikoagulantia med 60 per 1 000 behandlade per år (Tabell V). Risken för större blödningar ökade visserligen trefaldigt men inte tillräckligt för att förta den positiva effekten i övrigt. Dessutom var behandlingsintensiteten högre, INR 2,5–4,0, än vad som i allmänhet rekommenderas på basen av primärpreventiva studier, nämligen INR 2–3.

Vad gäller tidpunkten för insättande i relation till insjuknandet finns inga randomiserade försök med olika latens till slaganfallet. Dock torde behandlingen kunna sättas in relativt tidigt med ledning av EAFT. Där inkluderades 40 procent av patienterna inom två veckor från insjuknandet räknat. Åldern utgör ytterligare en osäkerhetsfaktor. Hur skall man välja mellan warfarin och ASA när patienten är gammal? I EAFT skedde en selektion av patienterna vid inklusionen på basen av ålder och blodtryck. För åldern gällde den enskilde provarens bedömning, för blodtrycket fanns en fast gräns på 180/100 mm Hg [9]. I den direkta jämförelsen mellan warfarin och ASA var medelåldern 71 år, i jämförelsen mellan ASA och placebo 73 år [9]. Patienterna tillhör således den yngre halvan av den svenska slaganfallspopulationen, men i övrigt är EAFT representativ för patienter med ischemiskt slaganfall och förmaksflimmer. Bristen på fler sekundärpreventiva studier, som bekräftar resultaten från EAFT, gör dock att valet av behandling i det enskilda fallet måste bli beroende av den samlade bilden. Någon stark rekommendation att behandla de äldsta patienterna och dem med höga blodtryck med antikoagulantia kan inte utfärdas på basen av föreliggande studier.

Blodtryckssänkning med ACE-hämmare och diuretika

Är det rimligt att rekommendera blodtryckssänkning med ACE-hämmare till i stort sett alla patienter? Är det enbart kombinationen av ACE-hämmare och diuretika som visats ha sekundärpreventiv effekt? Går det lika bra med diuretika? När kan behandlingen sättas in i förhållande till slaganfallet? Skall man ange ett målblodtryck? Dessa är några av de vanligaste frågor som ställts efter publikationen av en stor sekundärpreventiv studie, PROGRESS [18], som även kommenterats i Läkartidningen.

Svaret på den första frågan blir både ja och nej. Både vid ischemiskt och vid hemorragiskt slaganfall minskar risken för ett nytt insjuknande vid blodtryckssänkning med ACE-hämmare i kombination med diuretika [18]. Generaliserbarheten av PROGRESS begränsas dock av att patienterna var unga i förhållande till svenska patienter med slaganfall, 64 år i genomsnitt (Tabell VI). Detta motsvarar den nedersta kvartilen av vår patientpopulation. Svaret på den andra frågan blir att

ANNONS

ANNONS

Tabell V. Sekundärprevention mot nytt slaganfall med warfarin i två placebo-kontrollerade randomiserade kliniska prövningar.

	WARSS [17]	EAST [9]
Antal patienter, åldrar	2 206, medel 63 år	1 007, medel 73 år
Inkluderade	Icke-emboliskt slag-anfall inom 30 dagar	Förmaksflimmer inom 24 månader
Exkluderade	Planerad karotisopera-tion	Planerad karotisopera-tion
DT-bild	Infarkt 72 procent	Infarkt 74 procent Vitsubstansförändring 17 procent
Blodtryck	Hypertoni 68 procent	Medel 148/86 mm Hg
Testat läkemedel	Warfarin med INR 1,4–2,8, ASA 325 mg	Warfarin med INR 2,5–4,0, ASA 300 mg, placebo
Effekt	Ingen signifikant skillnad i död eller nytt slaganfall	W vs ASA: 60 färre slag-anfall per 1 000 behandlade per år
Bieffekter	Ingen signifikant skillnad i större blödning	W vs ASA: 19 fler blöd-ningar per 1 000 be-handlade per år

Tabell VI. Sekundärprevention mot nytt slaganfall med ACE-hämmare enbart eller i kombination med diuretika i PROGRESS, en placebokontrollerad randomiserad klinisk prövning [16].

PROGRESS	Kombination av ACE-hämmare och diuretikum ¹	Enbart ACE-hämmare ¹
Antal patienter, åldrar	3 544, medel 63 år	2 561, medel 65 år
Inkluderade	Ischemiskt slaganfall 71 procent, hemorragiskt 11 procent, TIA 22 procent	Ischemiskt slaganfall 70 procent, hemorragiskt 11 procent, TIA 23 procent
Exkluderade	Hjärtsvikt som krävde ACE-hämmare	Hjärtsvikt som krävde ACE-hämmare
Hypertoni ²	54 procent	40 procent
Blodtryck	Medel 149/87 mm Hg	Medel 144/84 mm Hg
Diabetes	12 procent	13 procent
Testat läkemedel	Perindopril 4 mg plus indapamid 2 mg, placebo	Perindopril 4 mg, placebo
Erhållen blodtrycks-sänkning	Medel 12/5 mm Hg under 4 år	Medel 5/3 mm Hg under 4 år
Effekt	71 färre nya slaganfall per 1 000 efter 5 års behandling	Ingen signifikant skillnad
Bieffekter	Ej redovisat	Ej redovisat

¹ Patienterna kunde ges antingen singelterapi med ACE-hämmare eller kombination. Valet gjordes av enskild provare. Ingen randomisering således.

² Lika med eller över 160/90 mm Hg.

effekten erhålls enbart vid en påtaglig blodtryckssänkning och att denna sänkning i PROGRESS endast uppnåddes genom att kombinera ACE-hämmaren med ett diuretikum (Tabell VI). På tredje frågan blir svaret att det finns få andra sekundärpreventiva studier med enbart diuretika. Det diuretikum som användes i PROGRESS har också använts som singelterapi i en kinesisk studie. Den har presenterats i en preliminär rapport [19]. Studiens resultat var positivt men kan på grund av nämnda omständigheter inte ligga till grund för svenska rekommendationer. Svaret på den fjärde frågan om tidpunkten för behandlingsstart vet vi inte. I PROGRESS kunde behandlingen startas så fort patientens tillstånd var stabilt. Den borte gränsen för insättande av terapin var dock ett år, och i genomsnitt hade åtta månader gått efter slaganfallet [18]. Den sista frågan om målblodtryck kan utifrån PROGRESS besvaras med ett nej. I PROGRESS inkluderades både patienter med hypertoni och patienter med normala tryck. I båda grupperna sänktes blodtrycket, och i båda grupperna minskade risken för ett nytt slaganfall.

Summa summarum bör yngre patienter med genomgången ischemiskt eller hemorragiskt slaganfall erbjudas blodtrycks-sänkning med ACE-hämmare och diuretika i kombination så att en avsevärd blodtryckssänkning erhålls. Den årliga inciden-sen av slaganfall var dock relativt låg i PROGRESS, ca 3 procent bland dem som fick aktiv behandling och ca 4 procent bland dem som fick placebo [18]. Detta gör att det antal som måste behandlas blir högt liksom kostnaden (Tabell VI).

Kolesterolsänkning med statiner

Skall patienter med ischemiskt slaganfall erbjudas statiner? Vilka patienter bör i så fall väljas?

Sannolikt skall i dagsläget en begränsad grupp patienter med slaganfall erbjudas terapi. Det gäller yngre patienter med känd kranskärslssjukdom. Sammantaget föreligger en signifi-kant minskning av slaganfallen med cirka en fjärdedel i den-na grupp [20]. För patienter med slaganfall och med okänd komorbiditet är situationen mer oklar. På senare tid har HPS (Heart Protection Study) och PROSPER bidragit till kunnan-det på detta område [21, 22]. Genomgången slaganfall eller TIA var ett av inklusionskriterierna i dessa studier. Dock var det en minoritet av patienterna, 16 procent i HPS och 11 procent i PROSPER, som hade cerebrovaskulär sjukdom i anam-nesen. I HPS medförde behandling med simvastatin en signi-fikant minskning av slaganfallen liksom av andra kardiovas-kulära händelser. Effekten på risken för ett nytt slaganfall hos patienter med tidigare cerebrovaskulär sjukdom går dock inte att utläsa av originalpublikationen. I PROSPER minskade inte slaganfallsfrekvensen under pravastatinbehandling. Den absoluta frekvensen av slaganfall i HPS var låg, ca 1 procent per år, vilket gör att det antal som måste behandlas blir högt liksom priset i kronor räknat. I PROSPER var incidensen nå-got högre, 1,4 procent per år.

Ett relativt stort problem med resultaten från PROSPER är det ökade antalet cancerfall [22]. Totalt sett inträffade 46 fler fall av maligna tumörer i pravastatingruppen än i placebo-gruppen. Detta skall jämföras med 65 färre primära kardio-vaskulära händelser hos pravastatinbehandlade. Patienterna som inkluderades i PROSPER var äldre än i andra studier, 75 år i medeltal. I HPS hade man ingen ökning av maligna sjuk-domar, men endast 23 procent av patienterna var 70 år och däröver [21]. Dessa iakttagelser bör leda till att statinbehand-ling för närvarande inte kan rekommenderas till äldre patien-ter med hög kardiovaskulär risk inklusive slaganfallen.

Mer kunskap om effekten hos patienter med slaganfall och avsaknad av koronarsjukdom kommer att erhållas när ytterli-gare en undersökning blivit klar. SPARCL (atorvastatin in stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol le-

ANNONS

ANNONS

vels) är en sekundärpreventiv studie av patienter med slaganfall eller TIA som randomiseras till behandling en till sex månader efter symtomdebuten. Patientinklusionen har avslutats, och de första resultaten beräknas föreligga om två till tre år.

Idag finns ingen evidens för att statinbehandling förhindrar nytt slaganfall hos dem som redan drabbats. Yngre slaganfallspatienter med känd koronarsjukdom bör dock handläggas enligt riktlinjerna för kranskärslsjukdom.

Perspektiv i framtiden

Den medikamentella behandlingen för att förhindra ett nytt slaganfall har blivit en strategisk fråga med organisatoriska, ekonomiska och etiska förtecken. Vem skall ansvara för att sekundärpreventionen bygger på evidens och att behandling som inte gör det ifrågasätts och seponeras, den läkare som handlagt patienten inom slutenvården eller primärvårdens läkare? Hur skall framtida ekonomiska vinster med prevention balanseras mot nutida stora kostnader för nya läkemedel? Kan man motivera prevention i de högsta åldersgrupperna, de som inte undersökts i grundläggande studier? Skall man sätta ut bevisbaserad prevention när patienten blir riktigt gammal med tanke på eventuellt ökad risk för t ex blödningar och malignitet? Det är många frågor som kommer att behandlas när arbetet med de nya nationella riktlinjerna tas upp igen i år.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. International Stroke Trial Collaborative Group. The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
2. Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
4. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at high risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
6. Hankey G, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software; 2002.
7. Chowdhury A, Ganguly G, Chowdhury D, Santra A, Gupta JD, Roy T. Gastro-duodenal mucosal changes associated with low-dose aspirin therapy: a prospective endoscopic study. *Indian J Gastroenterol* 2001;20:227-9.
8. Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
9. 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.
10. Segal JB, MacNamara RL, Miller MR, Powe NR, Goodman SN, Robinson KA, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
11. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software; 2002.
12. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid) and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-72.
13. Bath P, Lindstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, et al. Tinzaparin in acute ischemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-10.
14. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock P, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3 169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:2333-7.
15. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low-molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: a double blind randomised study. *Lancet* 2000;355:1205-10.
16. Algra A, De Schryver ELLM, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral antithrombotic versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient attack or minor stroke of presumed arterial origin (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software; 2002.
17. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
19. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J* 1995;108:710-7.
20. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:85-92.
21. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
22. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Evidence-based therapy after stroke

Andreas Terént

Läkartidningen 2003;3860-6

Five types of drug therapy can be considered after stroke: antiplatelet therapy, anticoagulation with heparin or warfarin, blood-pressure-lowering therapy with ACE-inhibitors and diuretics, and finally cholesterol-lowering with statins. Aspirin therapy is the best-documented treatment to avoid another stroke, both in the acute and the long-term perspective. Warfarin treatment is fairly well documented for stroke patients with atrial fibrillation. Heparin therapy increases the risk for serious haemorrhage. Blood-pressure-lowering with a combined ACE-inhibitor and diuretic regimen has been shown to reduce the recurrence rate in younger patients with hemorrhagic as well as ischemic stroke. Statin therapy could be offered to younger stroke patients with a history of coronary heart disease. The increased occurrence of malignant diseases during statin therapy in elderly patients in one study deserves further investigations.

Correspondence: Andreas Terént, Dept of Medicine, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden (andreas.terent@akademiska.se)