

# Acetylsalicylsyra tillsammans med dipyridamol minskar risken för ny TIA eller stroke

Det finns en påtaglig risk för patienter som insjuknat i transitorisk ischemisk attack (TIA) eller stroke att återinsjukna i stroke, hjärtinfarkt eller annan vaskulär händelse, och trombocythämmare, framför allt acetylsalicylsyra (ASA), används därför sedan länge i förebyggande syfte. Ett flertal studier har utvärderat om kombinationsbehandling med trombocythämmare kan minska risken för återinsjuknande ytterligare.

Kombinationsbehandling med ASA och klopidogrel (Plavix) hos patienter med TIA eller stroke har inte visat sig vara bättre än monoterapi med klopidogrel [1] eller ASA [2] när det gäller risken att drabbas av hjärtinfarkt, stroke eller död av kardiovaskulära orsaker. Kombinationen ASA och dipyridamol (Persantin) har jämförts med ASA i flera studier. I de tidigare, mindre omfattande, studierna kunde man inte påvisa någon riskminskning.

**I European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2)**, som inkluderade patienter med TIA och stroke, påvisades minskad risk för återinsjuknande i kardiovaskulär sjukdom om kombinationen ASA-dipyridamol användes [3]. Metaanalyser av kombinationen dipyridamol och ASA har givit olika resultat, beroende på om dessa inkluderat enbart patienter med TIA och/eller stroke eller om även patienter med andra vaskulära problem som hjärtinfarkt och perifer kärlsjukdom accepterats. Många har därför inte betraktat resultatet av ESPS2-studien som övertygande.

**Efter publiceringen** av ESPS2 inledde en av denna studie oberoende grupp en ny randomiserad prövning, the European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT). I denna studie jämfördes lågdos ASA (30–300 mg dagligen) med ASA i samma doser kombinerat med dipyridamol 200 mg två gånger dagligen [4]. Resultaten bekräftar

fynden i ESPS2-studien, dvs kombinationsbehandling med ASA och dipyridamol ger ökat skydd mot att återinsjukna i kardiovaskulär sjukdom jämfört med enbart ASA i jämförbar dos.

Patienterna inkluderades inom 6 månader efter en TIA eller lindrig (minor) stroke, och de följdes i snitt i 3,5 år. Utfallet var död av vaskulär orsak, icke-letal stroke eller hjärtinfarkt och större blödningskomplikation. 16 procent av de patienter som behandlas med enbart ASA insjuknade under uppföljningen jämfört med 13 procent av dem som fick ASA i kombination med dipyridamol 200 mg morgon och kväll. Blödningskomplikationerna var inte större i kombinationsbehandlingsgruppen, snarare var tendensen den motsatta. Däremot var andelen som avbröt behandlingen betydligt högre i gruppen som fick ASA-dipyridamolbehandling, främst på grund av hudvårksproblem [4].

**En fråga som** kommer att diskuteras ingående är att doserna av ASA varierade avsevärt, och i många fall var låga. Mediosdosen var 75 mg, men den lägsta dosen ASA, 30 mg, användes av 42 procent i kombinationsgruppen och av 46 procent i gruppen som fick enbart ASA.

Doser under 75 mg har i en tidigare metaanalys ansetts mindre väl underbyggda. I Holland, varifrån studien utgick, har 30 mg ASA dagligen varit standardbehandling efter publiceringen av Dutch TIA trial, där man inte fann någon skillnad i effekt mellan doserna 30 och 300 mg ASA dagligen. Grupperna har dock jämförts mot samma dos ASA i singel- och kombinationsbehandling utan att det påverkat resultatet [4]. Blodtrycket

kontrollerades inte i denna studie. I en tidigare studie fann man dock ingen skillnad i blodtryck med dipyridamolbehandling under de i snitt 15 månader som patienterna följdes [5].

En ytterligare invändning mot studiens uppläggning är att den inte var blindad. All uppföljning utfördes dock av personer som var blindade för behandlingsalternativen.

**Författarna drar slutsatsen** att resultaten av ESPRIT, i kombination med utfallet av tidigare studier i en förnyad metaanalys, ger tillräckligt stöd för att föredra kombinationsbehandling med ASA och dipyridamol framför monoterapi med ASA. Det är ju också intressant att två stora och av varandra oberoende studier kommer till så likartade resultat.

Hur dessa resultat ska omsättas till klinisk rutinverksamhet kommer att diskuteras med en större grupp strokeexperter på Karolinska Stroke Update 12–14 november 2006 i Stockholm (<http://www.strokeupdate.org>).

**Mia von Euler**

ST-läkare

**Nils Wahlgren**

professor, överläkare;

båda neurologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

1. Diener HC, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331-7.

2. Bhatt DL, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.

3. European Stroke Prevention Study 2. Efficacy and safety data. *J Neurol Sci*. 1997;151 Suppl:S1-77.

4. ESPRIT Study Group; Halkes PH, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9523):1665-73.

5. De Schryver EL; ESPRIT Study Group. Dipyridamole in stroke prevention: effect of dipyridamole on blood pressure. *Stroke*. 2003;34(10):2339-42.

.....  
**»Det är ju också intressant att två stora och av varandra oberoende studier kommer till så likartade resultat.«**

42 nummer per år.

Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30, och boka utrymme.

Utmanande saklig

**Läkartidningen**

## Aggressiv behandling säkrast vid instabil koronarsjukdom

Nytan av tidig, rutinmässigt invasiv handläggning vid instabil kranskärlsjukdom (dvs instabil angina och hjärtinfarkt utan ST-höjning) har nyligen debatterats, bl a i Läkartidningen [2006; 103:1747-9, 2240-3]. Det är därför intressant att ta del av en dagsaktuell systematisk översikt inom området från Cochran Collaboration, sammanställd av Hoenig och medarbetare. Vid instabil koronarsjukdom finns det förutom farmakologisk behandling två olika tillvägagångssätt. Vid rutinmässigt invasiv strategi utförs koronarangiografi i nära anslutning till insjuknandet och, om lämpligt, revaskularisering. Vid konservativ (eller selektivt invasiv) strategi görs angiografi endast vid fortsatta symtom eller tecken på kvarstående myokardischemi trots medicinsk behandling.

I den aktuella översikten inkluderades fem randomiserade prospektiva prövningar (med 7 818 patienter) som uppfyllde på förhand angivna krav. Som primära resultatmått användes död, hjärtinfarkt och refraktär angina (eller kombinationer av dessa) och som sekundära effektmått återinläggning på sjukhus och komplikationer till angiografi eller revaskularisering.

De viktigaste fynden var att risken för död och ny hjärtinfarkt efter den initiala sjukhusvistelsen minskade med ca 25 procent efter 2-5 år samt att återkomst av refraktär angina och behovet av ny sjukhusvård reducerades med ca 33 procent efter 6-12 månader med invasiv strategi. Under det initiala vårdtillfället tenderade dock mortaliteten att vara något högre, och fler (procedurrelaterade) infarkter och blödningar noterades vid ett invasivt tillvägagångssätt. Hoenig och medarbetare anger att de initialt ökade



Foto: Science Photo Library

Invasiv strategi, dvs koronarangiografi och revaskularisering i nära anslutning till insjuknandet, av störst nytta, särskilt för högriskpatienter.

riskerna vid en invasiv strategi måste vägas mot de potentiellt gynnsamma långsiktiga effekterna. Man poängterar också svårigheterna att dra säkra slutsatser på grundval av heterogena studiepopulationer och effektmått med olika definitioner, beräknade vid olika tidpunkter.

Inte oväntat är det i synnerhet högriskpatienter som har den största nytta av en invasiv strategi. Att förbättra riskstratifieringen är därför väsentligt. Värde av ett invasivt tillvägagångssätt kan dessutom visa sig minska om den medicinska behandlingen förbättras. Tillräcklig statistisk styrka saknas för mortalitets- och subgruppsanalyser, och fortfarande är nytta och risker med en invasiv strategi hos kvinnor otillräckligt belysta. Hoenig och medarbetare lämnar ett antal förslag för att undersöka dessa problemområden i framtida studier.

Författarnas slutsats blir, alla frågetecken till trots, att en tidig rutinmässigt invasiv strategi är överlägsen en konservativ vid instabil koronarsjukdom.

**Peter Eriksson**

docent, överläkare, Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Hoenig MR, et al. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3: CD004815.

## All typ av tobak dålig för hjärtat

THE LANCET Alla former av tobaksanvändning ökar risken för att drabbas av hjärtinfarkt. Det fastslår en multicenterstudie som slagit samman data från över 27 000 individer från 52 olika länder. Fall-kontrollstudien, som går under namnet Interheart, presenteras i tidskriften *Lancet*. Rökning, snusning och användning av tuggtobak har ingått, och författarna har justerat för faktorer som livsstil mellan de olika grupperna av tobaksanvändare.

Rökare löpte överlag trefaldigt ökad risk att drabbas av hjärtinfarkt jämfört med individer som inte använde tobak. Även individer som rökte bara fem till tio cigaretter per dag löpte en kraftigt ökad infarkt-risk. Det lönar sig verkligen att sluta röka, visar studien vidare.

Risken att drabbas av infarkt minskade nämligen med tiden efter ett rökstopp. Individer som rökte begränsat (mindre än tio cigaretter per dag) löpte inte någon ökad risk för hjärtinfarkt över huvudet 3-5 år efter rökstopp.

För före detta storrökare (mer än 20 cigaretter per dag) var risken för hjärtinfarkt däremot ökad med 22 procent hela 20 år efter rökstopp.

Användare av tuggtobak löpte sammantaget en mer än fördubblad risk att drabbas av hjärtinfarkt. Författarna konstaterar att tobak utgör en av de största riskfaktorerna för att drabbas av hjärt-sjukdom och att man bör avråda människor från all typ av tobaksanvändning.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

*Lancet.* 2006;368:647-58.

## Statiner minskar risken för ny stroke

Behandling med blodfettssänkande preparat av typen statiner kan minska risken för patienter som haft stroke eller TIA att drabbas av ännu en stroke. Det visar en studie som presenteras i *New England Journal of Medicine*.

Den dubbelblinda, placebokontrollerade studien, som genomförts vid ett flertal center i olika länder, omfattade 4 731 patienter som tidigast sex månader före studiens början haft stroke eller TIA och som inte hade känt kranskärlssjukdom. Deltagarna hade vidare ett LDL-ko-

lesterol mellan 2,6 och 4,9 mmol/l vid studiens början. En grupp erhöll atorvastatin i dosen 80 mg, medan den andra gruppen gavs placebo. Vid en uppföljning fem år senare visade det sig att risken att drabbas av en ny stroke sammantaget var 16 procent lägre i den grupp som statinbehandlats än i placebogruppen.

Det förelåg dock en skillnad i risken att drabbas av olika typer av stroke mellan grupperna. Risken för trombos/emboli minskade med 22 procent i den statinbehandlade gruppen, medan risken att

drabbas av blödning däremot ökade i den statinbehandlade gruppen. Forskarna konstaterar även att antalet patienter där stegrade levervärden noterades var större i den statinbehandlade gruppen. Medfinansier till studien var läkemedelsbolaget Pfizer, som tillverkar den aktuella statinen.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

*N Engl J Med.* 2006;355:549-59.

## Gynekologisk undersökning handlar om att öva lyhördhet – inte om benstöd

Kan patientföljsamheten vid cervixcancerscreening höra samman med på vad sätt provtagningen går till? Utgångspunkten för den aktuella studien var att gynekologisk undersökning i USA vanligtvis utförs med kvinnan i benstöd, medan benstöd inte används i England, Australien och Nya Zeeland. Forskningsfrågan var om gynekologisk undersökning utan benstöd kan förbättra kvinnans upplevelse av undersökningen [1].

På en familjeläkarmottagning i USA randomiserades en grupp kvinnor till undersökning med benstöd (n=97) och en annan grupp till undersökning utan benstöd (n=100). Sju av undersökarna var läkare och en var sjuksköterska. Fem var män och tre var kvinnor. Papperskjol/-lakan tillhandahölls. Rutinundersökning med cellprovtagning utfördes. Med 100 mm VAS-skala mättes känsla av sårbarhet, förlust av kontroll och fysiskt obehag.

Resultatet visade att kvinnor som undersöktes utan benstöd, jämfört med dem som undersöktes i benstöd, hade statistiskt signifikant lägre medelvärden för känsla av sårbarhet (13,1/23,6) och fysiskt obehag (17,2/30,4), medan det för känsla av kontroll inte fanns någon signifikant skillnad. Författarnas slutsats var att resultatet indikerade att undersökning utan benstöd innebär ett mer patientcentrerat förhållningssätt.

**Studien är onekligen** tankeväckande, särskilt vad gäller hur olika sedvänjor kan finnas inom samma kulturkrets och ge impulser till forskningsfrågor för att förbättra värden. Var hamnar svensk gynekologi i detta: Från den anekdotiska kunskapen – där svenska gynekologer verk-



Foto: Science Photo Library

Det medmänskliga mötet – att inge förtroende, förmedla deltagande, vara respektfull – är vad en gynundersökning handlar om.

samma i England kan beklaga sig över att undersöka utan benstöd och engelska kvinnor i Sverige som lättade utbrister »vad bekvämt man ligger« i benstöd – till studier om gynekologisk undersökning i vår del av världen?

Seehusens studieparametrar, fysiskt obehag, sårbarhet och kontrollförlust, är centrala vid undersökning och diagnostik, i synnerhet gynekologisk, där det handlar om att stödja och underlätta patientens medinflytande över situationen, minimera obehag och integritetsintrång och undvika kränkning.

Hur många gånger har man inte behövt avstå, backa eller avbryta och söka andra vägar till diagnostik och behandling, men hur får man reda på de tillfällen då man inte hade tillräckliga känslspröt? Visst kan man lära sig om riskfaktorer vad gäller upplevelse av kränkning eller dålig upplevelse inom gynekologi,

som sexuellt övergrepp som barn eller misshandel i vuxen ålder [2], mental ohälsa [3] och dåligt sexualliv [3], men i de allra flesta fall är det vad som händer i den aktuella situationen [2] och den emotionella kontakten med undersökaren [3] som är avgörande för upplevelsen av en gynekologisk undersökning. Preferens för kvinnlig undersökare kan finnas men är oftast av underordnad betydelse [4]. Det handlar om det medmänskliga mötet mellan läkare/barnmorska och patient, om att inge förtroende och om att kunna förmedla deltagande, vara stödjande, respektfull och engagerande [4, 5].

**Vad blir budskapet** från Seehusens studie att ta med sig hem? Benstöd eller inte – det handlar om att öva sin lyhördhet och sitt lyssnande så att den gynekologiska konsultationen kan individualiseras och det fysiska obehaget, sårbarheten och kontrollförlusten minimeras.

**Ulf Högberg**

professor, kvinnokliniken,  
Norrlands universitetssjukhus, Umeå

1. Seehusen DA, et al. Improving women's experience during speculum examinations at routine gynaecological visits: randomised clinical trial. *BMJ*. 2006; 333(7560):171-3.
2. Swahnberg K, et al. Women's perceived experiences of abuse in the health care system: their relationship to childhood abuse. *BJOG*. 2004;111(12):1429-36.
3. Hilden M, et al. Women's experiences of the gynecologic examination: factors associated with discomfort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(11):1030-6.
4. Larsen M, et al. Not so bad after all ..., Women's experiences of pelvic examinations. *Fam Pract*. 1997;14(2):148-52.
5. Wendt E, et al. Trust and confirmation in a gynecologic examination situation: a critical incident technique analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(12):1208-15.

## Hopp om vaccin mot fetma

Ett vaccin mot övervikt och fetma har rönt stor uppmärksamhet efter att ha prövats i djurstudier. Vaccinet bygger på hormonet ghrelin, som tros reglera bl a hunger och ämnesomsättning. Hormonet syntetiseras i magsäcken och upptäcktes i slutet av 1990-talet.

Djurstudier har visat att djur som får tillskott av ghrelin äter mer och går upp i vikt. Djur som saknar hormonet helt åter dock inte mindre än andra djur, däremot går de inte upp i vikt. Orsaken tros vara att ghrelin påverkar ämnesomsättningen, men mekanismerna genom vilket

detta sker är ännu inte fullständigt kända. Forskare i Kalifornien har utvecklat ett vaccin mot hormonet. Djurstudier visar att möss som vaccinerats bara gått upp en tredjedel i vikt jämfört med möss som inte fått vaccinet. Detta trots att djuren i grupperna åt lika mycket mat.

Forskarna uppger att vaccinet skulle innebära ett helt nytt sätt att behandla fetma men tonar också ned förhoppningarna. Bland annat skriver de att övervikt sannolikt är betydligt mer komplext reglerat hos människor än hos möss och att det är långt ifrån säkert att ett vaccin mot

ghrelin skulle fungera på människor. Därtill väntas vaccinet ge biverkningar, då det i djurstudierna visade sig påverka minne och inlärning.

I Schweiz har dock kliniska studier av ett ghrelinvaccin redan påbörjats. 112 överviktiga individer har fått vaccinet, och kliniska data väntas i november.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

Science. 2006;731:3.