

## »Trippelterapi« med warfarin, klopidogrel och acetylsalicylsyra

# Högriskbehandling med oklar vinst



**HÅKAN WALLÉN**, docent, överläkare, hjärtkliniken, Danderyds sjukhus AB  
h.n.wallén@telia.com  
**ANNA ÅGREN**, biträdande överläkare, koagulationsmottagningen, Hematologiskt centrum

**MICHAEL NEKLUDOV**, avdelningsläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken; båda Karolinska Universitetssjukhuset Solna; samtliga Stockholm

Kombinationsbehandling med antitrombotiska läkemedel har blivit allt vanligare, och den kanske mest extrema formen av peroral antitrombotisk kombinationsbehandling är »trippelterapi« (acetylsalicylsyra och klopidogrel i kombination med warfarin), som används i allt större omfattning. Utifrån en fallbeskrivning diskuterar vi här denna terapiforms allvarligaste biverkning – blödning.

### FALLBESKRIVNING

Vår patient var en 56 år gammal man med kardiovaskulära riskfaktorer i form av hypertoni, hyperlipidemi och kostbehandlad diabetes mellitus.

Under en vistelse i USA drabbades mannen av en hjärtinfarkt. Han behandlades akut med trombolys. En koronarangiografi genomfördes under vårdtiden, och man genomförde en perkutan koronarintervention (PCI) med inläggande av vanlig metallstent i den vänstra främre nedåstigande koronarartären (LAD). Han erhöll sedvanlig daglig behandling med klopidogrel 75 mg och acetylsalicylsyra (ASA) 75 mg. Ekokardiografisk undersökning visade måttligt nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion med ett akinetiskt område i vänster kammars framvägg. Dessa fynd föranledde tillägg av warfarin i syfte att motverka bildning av mural vänsterkammartromb. Behandlingen planerades fortgå under sex månader.

Vår patient behandlades således med kombinationen ASA, klopidogrel och warfarin, dvs två trombocythämmande medel och ett peroralt antikoagulantium.

Drygt sex månader efter hjärtinfarkten insjuknade patienten akut med illamående, kräkning och allmänpåverkan. Akut datortomografi av hjärnan visade en stor frontal högersidig blödning med upp till 2 cm medellinjeöverskjutning (Figur 1). Blodprov visade PK-INR 4,1 (international normalized ratio), och patienten erhöll intravenös behandling med koagulationsfaktorer, K-vitamin och plasma. Han opererades akut med partiell utrymning av högersidigt frontalt intracerebralt hematoma och flyttades därefter till intensivvårdsavdelning. Postoperativt blodprov visade ett nästan normaliserat PK-INR-värde (1,4).

Först efter något dygns vård uppdagades att patienten förutom warfarin även behandlades med trombocythämmande medel, dvs klopidogrel och ASA, och han erhöll därför – under flera dagar – 2 enheter trombocytkoncentrat dagligen samt även plasma och K-vitamin. Det framkom också att patienten behandlats med ett SSRI-preparat (venlafaxin), statin (atorvastatin) och ACE-hämmare (ramipril). Patienten var hela tiden



**Figur 1.** Datortomografi av hjärnan. I höger frontallob ses en cirka 75–80 ml stor blödning med omgivande ödem, överskjutning av medellinjestruturer och blod i ventriklarna.

djupt sederad med tiopentalinfusion, och han vårdades i respirator.

Efter några dagar tillstötte komplikationer i form av pneumoni, och patienten utvecklade också en ny anteroseptal hjärtinfarkt och lungembolism. Trombolys eller aggressiv antikoagulantbehandling bedömdes inte vara genomförbart på grund av patientens allvarliga tillstånd. Han avled efter två veckors vård på neurokirurgisk intensivvårdsavdelning.

### DISKUSSION

Det beskrivna patientfallet är tragiskt, men också lärorikt ur flera aspekter. Fallet illustrerar dels risken med en idag inte

### SAMMANFATTAT

**Kombinationsbehandling** med olika antitrombotiska medel blir allt vanligare. »Trippelterapi«, dvs kombinationen av två trombocythämmande medel (acetylsalicylsyra och klopidogrel) ihop med warfarin, ges idag till vissa patienter efter genomgången perkutan koronarintervention (PCI) med koronarstent och där samtidig stark indikation för warfarin föreligger. **Dokumentationen** för denna behandlingsform är emeller-

tid svag, och blödningsrisken är sannolikt betydande.

**Trippelbehandling** med warfarin, acetylsalicylsyra och klopidogrel bör därför endast startas efter en noggrann individualiserad vinst–riskanalys, och patienten bör informeras och kontrolleras noggrant.

**Mot bakgrund av** bristen på dokumentation bör durationen för trippelbehandling inskränkas till en kortare tids behandling, förslagsvis cirka 1–3 månader.

helt sällsynt, men bristfälligt dokumenterad, behandlingsform – kombinationsbehandling med ASA, klopidogrel och warfarin (i litteraturen ofta benämnd trippelterapi), dels vikten av att i akuta situationer snabbt erhålla information om patientens medicineringsform, dels den problematiska situation som kan uppstå när en kranskärslsjuk patient med koronarstent utvecklar svår blödning och då antitrombotisk medicineringsform måste avbrytas och dess effekter reverseras.

## Trippelterapi

Det är väl dokumenterat att kombinationen av två trombocyt-hämmande medel (ASA plus ADP[adenosindifosfat]-blockad med ett tienopyridinpreparat) är den optimala behandlingsformen för att undvika trombotiska komplikationer efter PCI med koronarstent [1-3].

Denna kombinationsbehandling är emellertid inte riskfri, och den årliga andelen allvarliga blödningar med denna läkemedelskombination kan vara upp till 2 procent enligt stora randomiserade läkemedelsstudier (se t ex [4]), men hur stor risken är i klinisk rutin är oklart.

Hos en inte obetydlig andel av patienter med indikation för PCI och stent föreligger samtidig indikation för behandling med warfarin. Exempel på tillstånd indicierande warfarinterapi är förekomst av mekanisk klaff, förmaksflimmer, hög risk för venös tromboembolism, vänsterkammareaneurysm och mural tromb [5]. Risken för blödning med warfarin i singelterapi är som bekant långt ifrån obetydlig, och kan enligt nya rön under det första året av warfarinterapi vara så hög som upp till drygt 7 allvarliga blödningar per 100 patientår i äldre patientmaterial [6].

Solid vetenskaplig dokumentation för trippelbehandling saknas, och litteraturen erbjuder härvidlag endast fallbeskrivningar eller retrospektiva undersökningar [7-12]. Förekomsten av allvarliga blödningar med trippelterapi har i litteraturen varierat mellan cirka 2 och 9 procent, men data är osäkra på grund av variationer avseende blödningsdefinition och behandlingsduration och generellt bristfällig kvalitet hos studierna.

## Samtidig läkemedelsbehandling

Vår patient behandlades förutom med trippelterapi även med en typ av SSRI-preparat (venlafaxin). Det är känt att denna preparatgrupp kan öka risken för blödning genom att hämma serotoninmedierad trombocytaktivering [13, 14]. Effekten är vanligen lindrig, men den förstärks vid samtidig behandling med andra trombocyt-hämmande medel [15]. Patienten behandlades också med ett statinpreparat, vilket hämmar trombinbildningen [16]. Mekanismen är oklar, liksom den kliniska betydelsen av detta fynd. Det är emellertid sannolikt att blödningsrisken ytterligare ökar om man vid trippelterapi samtidigt behandlar med SSRI-preparat.

## Läkemedelsanamnes och information viktig

Att behandlande läkare enkelt kan få information om patientens läkemedelsbehandling är av yttersta vikt. Ett observandum i det aktuella fallet är att man först sent i det akuta förloppet (efter något dygn) fick kännedom om att patienten förutom warfarin även medicinerades med dubbla trombocyt-hämmande läkemedel, vilket medförde att man kunde reversera även dessa preparats effekter med trombocyt-koncentrat.

Det är oklart om detta påverkade förloppet, men det manar dock till eftertanke och motiverar en diskussion kring hur patienter som behandlas med kraftfull antitrombotisk behandling skall informeras. I vårt fall var patienten medvetlös och kunde inte delge vårdpersonalen sin medicineringsform. En modifierad

**»Framför allt känns det angeläget att betona att vi behöver mer dokumentation om behandlingsformen trippelterapi, vilken i nuläget måste betraktas som en starkt riskfylld behandling.«**

»warfarinbricka« som visar att patienten samtidigt medicinerar med andra antitrombotiska medel utöver warfarin skulle vara en enkel åtgärd.

I det aktuella fallet visade det sig att patienten hade en planerad behandlingstid för warfarin på sex månader. Denna hade vid insjuknandet överskridits med tre veckor beroende på att patienten inte fått tid hos sin doktor, vilken han uppmånats konsultera i samband med seponeringen av warfarin.

## Blödning hos kranskärslsjuk patient med koronarstent

Vårt fall illustrerar också den komplicerade situation som uppstår när en patient med protrombotisk sjukdom utvecklar svår blödning. Blödning hos patienter med akuta koronara syndrom är associerad med ökad mortalitet [17]. Bidragande orsaker till att dessa patienter löper hög risk kan vara att man tvingas seponera antitrombotiska läkemedel på grund av blödningen, men också negativa effekter av blodtransfusion och att patienter som blöder har andra samtidiga sjukdomstillstånd som medför sämre prognos [17].

I samband med operation eller blödningstillstånd är patienter med nyinsatt koronarstent sålunda att betrakta som en riskgrupp, och de bör handläggas i samråd med kardiolog eller kardiologiskt intresserad internmedicinare [18]. Detta torde vara särskilt viktigt om patienten har läkemedelsavgivande stent, vilket dock inte var fallet hos vår patient.

I vårt fall hade sex månader förflutit sedan patienten insjuknade i hjärtinfarkt, och inga uppgifter i anamnesen fanns om anginösa besvär. Patienten var sålunda vid tillfället för det aktuella insjuknandet att betrakta som stabil i sin kranskärslsjukdom, men kranskärslsjukdom med koronarstent i LAD i kombination med diabetes mellitus, reversering av antikoagulation och trombocyt-hämning och samtidig infektion kan ha haft betydelse för patientens reinfarcering av vänster kammare.

## Rekommendation om trippelterapi – mer dokumentation krävs

Det vetenskapliga underlaget för behandlingsformen trippelterapi är, som ovan nämnts, mycket bristfälligt, men en begränsad tids sådan behandling är sannolikt indicerad till patienter som genomgår PCI med koronarstent och som samtidigt löper hög risk att drabbas av tromboemboliska komplikationer utan warfarin (t ex patienter med mekanisk hjärtklaff eller med förmaksflimmer och hög risk för tromboemboli). I vårt patientfall var indikationen för warfarinterapi akinesi i delar av vänster kammare, vilket får betraktas som osäkert eftersom det saknas vetenskapligt stöd för att warfarin är av värde på denna indikation.

Vidare saknas det dokumentation för lämplig duration av trippelbehandling, även om förslag på detta återfinns i litteraturen [19].

I bedömningen av patienter med stark indikation för warfarin och samtidig indikation för PCI bör noggrann vinst-riskanalys göras innan PCI-åtgärden genomförs, särskilt med tanke på den efterföljande antitrombotiska behandling som patienten bör erhålla och som i sig innebär ökad risk (se ovan). I en retrospektiv studie av patienter som vårdats för hjärtinfarkt och som gavs sekundärprofylax med antitrombotiska läkemedel befanns följande kliniska karakteristika medföra en ökad

risk för sjukvårdskrävande blödning (oddskvot inom parentes): njursvikt (2,01), ulcussjukdom (1,80), blödning under vårdtillfället för hjärtinfarkt (1,79), ålder >75 år (1,56), tidigare stroke (1,40) och diabetes mellitus (1,17) [8].

En inte obetydlig andel av patienter med indikation för PCI lider av förmaksflimmer, och det förtjänar här att påpekas att kombinationen ASA och klopidogrel inte tycks vara fullgott skydd mot kardioemboliska stroke [20]. Seponering av warfarin till förmån för behandling med ASA och klopidogrel till patienter med förmaksflimmer och hög risk för stroke efter PCI med stent kan på basis av befintlig dokumentation inte rekommenderas [12, 20]. Enligt riktlinjer från Europeiska kardiologsällskapet kan kombinationen warfarin och klopidogrel övervägas. Denna behandlingsregim stöds av en nyligen publicerad finsk registerstudie [12].

Läkemedelsstent bör undvikas till patienter med samtidig indikation för warfarin, och ASA bör förskrivas i dosen 75 mg/dag för att minska risken för blödningar [21, 22].

Det är rimligt att patienter sköts på mottagning med särskilt intresse och hög kompetens för antikoagulantibehandling under den tid trippelbehandlingen pågår. Sannolikt bör också

terapiintervallet för warfarin sänkas under denna tid (t ex PK-INR 2,0–2,5). God blodtrycks kontroll är viktig, och patientens PK-INR bör kontrolleras med täta intervall (förslagsvis en gång/vecka). Patientens övriga medicinering bör gås igenom noga redan vid behandlingens start. Samtidig medicinering med SSRI-preparat och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) bör undvikas, liksom preparat som interagerar med warfarin och gör behandlingen svårstyrtd. Statiner är indicerat till denna patientgrupp.

Framför allt känns det angeläget att betona att vi behöver mer dokumentation om behandlingsformen trippelterapi, vilken i nuläget måste betraktas som en starkt riskfylld behandling. Det är också viktigt att allvarliga blödningsbiverkningar av antitrombotiska medel anmäls till Läkemedelsverket så problemets omfattning kan bedömas med större säkerhet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

## REFERENSER

- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996;334:1084-9.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339:1665-71.
- Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation.* 1998;98:2126-32.
- Verheugt FW. Good old warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet.* 2006;9526:1877-8.
- Spencer FA, Becker RC. When guidelines collide. *Am Heart J.* 2004;147:395-7.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-96.
- Orford JL, Fasseas P, Melby S, Burger K, Steinhubl SR, Holmes DR, et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J.* 2004;147:463-7.
- Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2005;165:784-9.
- Konstantino Y, Iakobishvili Z, Porter A, Sandach A, Zahger D, Hod H, et al. Aspirin, warfarin and a thienopyridine for acute coronary syndromes. *Cardiology.* 2006;105:80-5.
- Khurram Z, Chou E, Minutello R, Bergman G, Parikh M, Naidu S, et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:162-4.
- Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, Shachar L, Battler A, Hasdai D. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:56-61.
- Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaitinen MA, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J.* 2007;28:726-32.
- Sarma A, Horne MK. Venlafaxine-induced ecchymoses and impaired platelet aggregation. *Eur J Haematol.* 2006;77:533-7.
- Yuan Y, Tsoi K, Hunt RH. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding? *Am J Med.* 2006; 119:719-27.
- Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:287-94.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006;114:774-82.
- Lip GY, Karpha M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. *Chest.* 2006;130:1823-7.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1903-12.
- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003;108:1682-7.
- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol.* 2005;95:1218-22.

**Nytt på vår webbplats: Läsarkommentar**

Gå in på [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se) och ge dina kommentarer i direkt anslutning till våra artiklar.

Utmanande saklig **Läkartidningen**