

Medikamentell sekundærprofylakse etter transitorisk cerebral iskemi eller hjerneinfarkt

Sammendrag

Bakgrunn. Hjerneslag er den tredje viktigste dødsårsak i Norge og er en meget hyppig årsak til uførhet. Forebyggende tiltak er derfor av meget stor betydning både for individ og samfunn. Det hersker stor usikkerhet om verdien av ulike intervensjoner.

Materiale og metode. Oversikten bygger på klinisk erfaring og et litteratursøk på databasene Cochrane Library og Medline.

Resultater. Viktige tiltak er behandling av hypertensjon til målområde 140/90 mm Hg, antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer og annen antatt kardial embolikilde, og for øvrig behandling med blodplatehemmere i form av acetylsalisylsyre, antakelig helst med tillegg av dipyridamol. Man bør også overveie lipidsenkende behandling.

Fortolkning. Adekvat sekundærprofylakse etter transitorisk cerebral iskemi (TIA) eller hjerneinfarkt kan redusere omfanget av residivslag, hjerteinfarkt og tidlig vaskulær død. Standardiserte retningslinjer kan bidra til en mer enhetlig praksis, men disse må jevnlig oppdateres og dessuten tilpasses den enkelte pasient.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter: Ingen

Rolf Salvesen

rolf.salvesen@nlsh.no
Nevrologisk avdeling
Nordlandssykehuset
8092 Bodø

Insidensen av hjerneinfarkt i Norge er ca. 2,3 tilfeller per 1 000 innbyggere per år og øker betydelig med økende alder (1). Hjerneinfarkt utgjør 85 % av alle hjerneslag (2), og ca. 10–15 % av disse forutgår av en forbigående episode med cerebral iskemi (TIA = transitorisk iskemisk anfall) (3).

Risikoen for hjerneslag det første året etter et TIA kan være hele 12 % (4), og innen fem år etter en slik episode har 15–35 % fått hjerneslag, mens 30–45 % vil være rammet av enten slag, hjerteinfarkt eller vaskulær død (5). Etter et førstegangs hjerneinfarkt er risikoen for et nytt hjerneslag i løpet av en femårsperiode 20–40 % (6–9), og henimot 20 % av pasientene med et nytt slag dør innen en måned etter sitt residiv (6). Den årlige risiko i en del undergrupper fremgår av figur 1 (10).

Effektiv sekundærprofylakse kan derfor innebære betydelige gevinster i form av bl.a. færre hjerneslag. Viktige tiltak er røykestopp og andre livsstilsendringer, samt operativ behandling av carotisstenoser. Diskusjonen i denne artikkelen vil være begrenset til den medikamentelle delen.

Metode

En del av de tilgrunnliggende artikler er kjent for forfatteren fra tidligere. Det ble så utført et litteratursøk i databasen Medline under søkeordene «stroke and secondary prevention and drugs» (162 treff) med det formål å finne flere originale rapporter om intervensjonsstudier. For metaanalyser og oversiktsartikler ble det utført et søk i databasen Cochrane Library med søkeord «antiplatelets and TIA and stroke», «anticoagulants and TIA and stroke», «lipids and TIA and stroke», «hypertension and TIA and stroke» og «stroke recurrence».

Blodtrykksbehandling

Hypertensjon ble ansett som en tilskrivbar risikofaktor for over halvparten av slagtilfellene hos menn og for $\frac{2}{3}$ av hjerneslag hos kvinner i Framingham-undersøkelsen (11). Tilskrivbar risiko («attributable risk») er et mål for den andelen av sykdomstilfellene som teoretisk kunne unngås dersom den an-

gjeldende risikofaktoren var fullstendig eliminert. Man har beregnet en økning i risiko på 22 % for hver 10 mm Hg økning i systolisk blodtrykk (12). Imidlertid gjelder nesten alle publiserte data for behandlingseffekt primærprofylakse (13–17).

Det er antakelig bare én større randomisert, kontrollert, blindet studie som omhandler blodtrykksbehandling som sekundærprofylakse etter TIA/slag; PROGRESS (perindopril PROtection aGainst REcurrent Stroke Study)-undersøkelsen, som inkluderte over 6 000 pasienter (18). Denne viste en relativ risikoreduksjon (RRR) for residivslag på 28 % i løpet av en fireårsperiode hos pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med en ACE-hemmer (perindopril) og et diuretikum (indapamid). Den absolute risiko ble redusert fra 14 % i kontrollgruppen til 10 % i intervensjonsgruppen. Den årlige risikoen for slag var 3,8 % for kontrollpersonene og 2,7 % for behandlingsgruppen. Effekten var tilsynelatende uavhengig av utgangsbloodykk, og monoterapi med perindopril medførte ikke en signifikant reduksjon av risiko for nytt slag.

Siden effekten var uavhengig av blodtrykk, har det vært diskutert om «vaskulære risikopasienter» burde settes på ACE-hemmer og diuretikum uavhengig av eventuell hypertensjon. Resultater fra HOPE-studien (14) (Heart Outcome Prevention Evaluation) der ACE-hemmeren ramipril også reduserte risikoen for slag hos høyrisikopasienter, uavhengig av hypertensjon, kan trekke i samme retning.

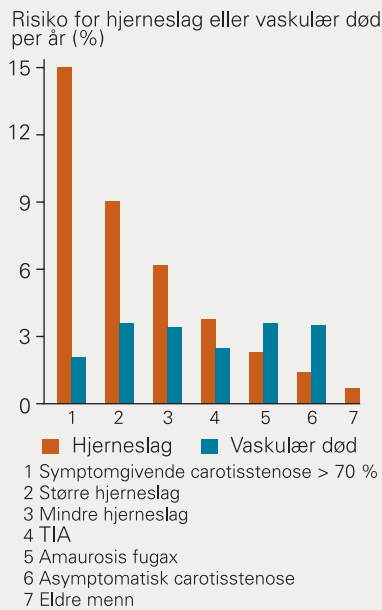
Den gjennomsnittlige alder for pasientene i PROGRESS-studien var 66 år, mens norske slagpasienter i gjennomsnitt er ti år eldre.

Fakta

Sekundærprofylaktiske tiltak etter slag/TIA:

- Behandling av hypertensjon til blodtrykk < 140/90 mm Hg
- Behandling av høyt kolesterolnivå med et statin
- Antikoagulasjon ved atrieflimmer og annen kardial embolikilde, mål for INR 2,5 (men 3,5 ved kunstig hjerteklaff)
- Ved fravær av kardial embolikilde: platehemmere; acetylsalisylsyre, antakelig kombinert med dipyridamol

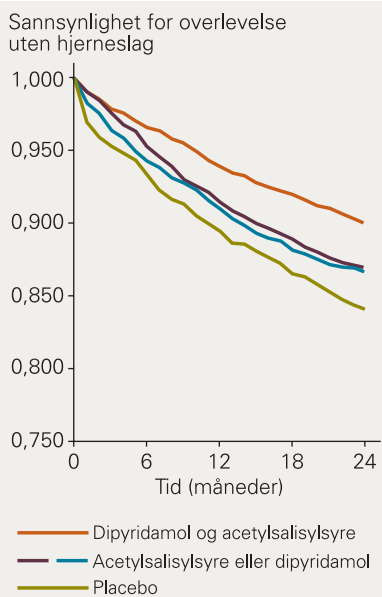
Figur 1



Årlig risiko for hjerneslag eller vaskulær død i ulike grupper av pasienter med høy risiko. Fra (10)

Overførbarheten til en uselektert gruppe slagpasienter må derfor tolkes med forsiktighet. Den nitide oppfølging av deltakerne som fant sted i så vel PROGRESS- som

Figur 2



Kaplan-Meiers overlevelseskurve som viser at gruppen som fikk kombinasjon av acetylsalisylsyre og dipyridamol har større sannsynlighet for å overleve uten slag enn de øvrige pasientgruppene i ESPS 2-studien, og at forskjellen blir større med økende varighet av behandlingen. Fra (42)

HOPE-studiene kan også vise seg vanskelig å implementere i norske fastlegers kliniske hverdag.

Likevel taler resultatene for at «den terapeutiske nihilisme» til blodtrykksbehandling etter slag bør opphøre (19). Det er usikkert hvor ambisiøst behandlingsmålet for eldre slagpasienter bør være, men mye taler for at man bør tilstrebe blodtrykk < 140/90 mm Hg for alle under 80–85 år og muligens enda lavere hos diabetikere (19, 20).

Hyperkolesterolemi

Bruk av statiner hos koronarsyke pasienter er assosiert med en signifikant reduksjon i risiko for førstegangs hjerneslag (21), men det er sparsomt med tilsvarende data for eldre pasienter uten koronar hjertesykdom. En metaanalyse fra Cochrane-databasen viste ikke gevinst av lipidsenkende behandling hos pasienter som har gjennomgått slag eller TIA, men som ikke har kjent koronarsykdom (22). Forfatterne uttalte at bruk av slike midler ikke kunne anbefales som rutine for denne pasientgruppen, men at pågående studier, bl.a. HPS (Heart Protection Study), kunne gi kunnskapsgrunnlag for slik intervensjon. For pasienter med samtidig koronarsykdom anbefales det å senke kolesterolnivået til < 5,0 mmol/l eller med 25 % hvis utgangsnivået er lavt (23).

Etter at denne metaanalysen var utarbeidet, er resultater fra HPS blitt publisert. Dette var en randomisert, blindet og kontrollert studie som inkluderte over 20 000 pasienter med høyrisiko for karsykdom (24). Man analyserte effekten av simvastatin 40 mg daglig på risikoen for hjerteinfarkt, slag, revaskulariserende inngrep og død. 3 280 pasienter hadde TIA eller slag før inklusjonen, og 1 820 av disse hadde ikke hjertesykdom. Resultatene i denne undergruppen er derfor relevante for vurdering av sekundærprofylakse etter TIA eller slag hos pasienter uten koronarsykdom.

I denne gruppen ble risikoen for et endepunkt (hjerteinfarkt, slag, revaskulariserende inngrep eller død) i løpet av fem år redusert fra 23,6% til 18,7% (RRR 21%). I gruppen med forutgående slag/TIA og i tillegg hjertesykdom ble risikoen for ett av disse endepunkter i løpet av fem år redusert fra 29,8% til 24,7% (RRR 17%). I begge pasientgruppene sparer man altså fem slag, hjerteinfarkt, dødsfall eller revaskulariserende inngrep per 100 behandlede pasienter på å bruke simvastatin 40 mg daglig som sekundærprofylakse i fem år. Effekten var like god uavhengig av kolesterol- og LDL-nivå. Bivirkninger i form av signifikant ALAT-stigning eller myopati var meget sjeldne. Undersøkelsen indikerer at simvastatin 40 mg daglig gir en relativ beskyttelse mot alvorlige vaskulære komplikasjoner hos pasienter som har hatt TIA eller slag også når det ikke foreligger koronar hjertesykdom. Siden effekten var uavhengig av kolesterolnivå, er mekanismen usikker; muligens

har statiner neuroprotektive eller antiinflammatoriske egenskaper.

Også for denne medikamentgruppen blir overførbarheten til norske slagpasienter noe usikker, fordi nytten av statiner stort sett er dokumentert for pasienter under 75 år, mens halvdel av slagpasientene er eldre enn dette.

Antikoagulasjonsbehandling

Det er overbevisende dokumentert at behandling med warfarin gir lavere risiko for hjerneslag enn acetylsalisylsyre hos pasienter som har atrieflimmer og som har gjennomgått TIA eller slag (25). Den relative risikoreduksjon er antakelig 60–70% (26). Anbefalt målområde for INR er 2,5 (2,0–3,0). Warfarin anbefales også ved andre kardiale embolikilder enn atrieflimmer, dog med mindre solid dokumentasjon (27). Ved mekanisk hjerteclaff, ferskt hjerteinfarkt, trombe i venstre ventrikel og dilatert kardiomyopati anbefales warfarin, mens forholdene er mer usikre ved åpentstående foramen ovale og atriaseptumaneurisme. Det synes derimot rimelig avklart at mitralklaffeprolaps ikke er assosiert med økt slagrisiko (28).

Utover disse indikasjonene er det ikke grunnlag for å benytte warfarin som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt (29). Tvert imot påfører man pasienten en økt risiko; 11 flere fatale intrakraniale blødninger og 25 flere andre større blødninger per år per 1 000 behandlede pasienter, uten at risikoen for nytt slag eller vaskulær død reduseres (29). SPIRIT-studien Stroke Prevention Irreversible Ischemia Trial med høydose warfarin (INR-målområde 3,0–4,5) etter TIA eller slag (30) ble avsluttet pga. høy insidens av blødningskomplikasjoner. I Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS 2001) sammenliknet man warfarin (INR-målområde 1,4–2,8) med acetylsalisylsyre 325 mg per dag til pasienter som hadde gjennomgått hjerteinfarkt. Man fant flere iskemiske slag, flere vaskulære dødsfall og større blødninger i warfaringruppen (31). En stor sammenliknende studie mellom warfarin (INR-målområde 2,0–3,0) og kombinasjonen av acetylsalisylsyre og dipyridamol til pasienter som har hatt TIA eller et mindre slag (ESPRIT-studien – European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial) pågår, og skal etter planen inkludere 4 500 pasienter (32). Inn til resultatene av denne studien foreligger er det ikke grunnlag for å benytte warfarin som sekundærprofylakse etter ikke-kardioemboliske slag.

Behandling med blodplatehemmere

En stor metaanalyse fra 2002 viste at bruk av platehemmere i to år etter gjennomgått slag eller TIA medfører 36 færre vaskulære endepunkter (slag, hjerteinfarkt eller vaskulær død), herav 25 færre residivslag, per 1 000 behandlede pasienter sammenliknet med placebo (p < 0,0001) (33). Den økte blød-

ningsrisikoen var beskjeden; 1–2 store ekstrakraniale blødninger per 1 000 pasienter per år. Ved å starte slik behandling umiddelbart kan man i løpet av de første tre ukene unngå sju iskemiske slag per 1 000 behandlede pasienter, prisen er to flere hjerneblødninger (33).

Acetylsalisylsyre

Langt de fleste undersøkelsene av platehemmere er utført med acetylsalisylsyre. Midlet er minst like effektivt i doser på 75–150 mg som i høyere doser. Risikoreduksjonen kan tenkes å være større for doser 75–150 mg enn for høyere doser (33–36). Det er rimelig å starte umiddelbart etter et hjerneinfarkt eller TIA med en «metningsdose» på 300 mg acetylsalisylsyre (37) og deretter fortsette med 75–150 mg daglig (33).

Klopidogrel og tiklodipin

Mens acetylsalisylsyre hemmer enzymet syklooksygenase, er de nyere platehemmere tiklodipin og klopidogrel ADP-antagonister som hemmer blodplatenes binding til fibrinogen.

Blant pasienter med hjerteinfarkt, slag eller perifer arteriell sykdom er det små forskjeller i risikoreduksjon for hjerteinfarkt, hjerneslag og vaskulær død mellom acetylsalisylsyre og disse nyere midlene. Ifølge CAPRIE-studien (Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events) har klopidogrel 10 % større RRR enn acetylsalisylsyre (38) mens tiklodipin ifølge TASS-studien (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) har 12 % større RRR (39). Siden tiklodipin har flere alvorlige bivirkninger (diaré, nøytropeni, trombotisk trombocytopenisk purpura), er midlet lite brukt. Klopidogrel har imidlertid en tilfredsstillende sikkerhetsprofil (40) og kan være et alternativ ved intoleranse for eller terapivikt ved inntak av acetylsalisylsyre.

Dipyridamol

Det er fortsatt kontroversielt hvorvidt en kombinasjon av dipyridamol og acetylsalisylsyre gir større risikoreduksjon for hjerneslag enn acetylsalisylsyre alene. En metaanalyse i Cochrane-databasen konkluderer med at kombinasjonen ikke er bedre enn acetylsalisylsyre alene på endepunktet vaskulær død, men noe bedre på endepunktet hjerteinfarkt og slag for pasienter som har hatt cerebral iskemi, med en relativ risikoreduksjon på 22 % i forhold til bruk av acetylsalisylsyre alene (41). Denne forskjellen skyldes resultatene av den store ESPS 2-studien (European Stroke Prevention Study) (42).

ESPS 2-studien benyttet kombinasjonen acetylsalisylsyre 25 mg × 2 og dipyridamol retard 200 mg × 2 og inkluderte over 6 500 pasienter som hadde hatt iskemisk slag eller TIA innenfor de siste tre månedene (42). 58 % var menn, gjennomsnittsalderen var 67 år, 60 % hadde hypertensjon, 35 % iskemisk hjertesykdom og 15 % diabetes

mellitus. Ved å behandle 1 000 pasienter i to år unngikk man slag hos 29 ved bruk av acetylsalisylsyre, hos 26 ved bruk av dipyridamol og hos 58 pasienter ved å behandle med kombinasjonen. Dette betyr at man for å unngå ett residivslag i løpet av to år, må behandle 34 pasienter med acetylsalisylsyre, 38 med dipyridamol, men bare 17 med kombinasjonen av disse midlene. 8 % av pasientene seponerte dipyridamol pga. hodepine (42).

Det har vært rettet kritikk mot ESPS 2-studien bl.a. fordi dosen av acetylsalisylsyre var lavere enn i de fleste andre studier. Den pågående ESPRIT-studien (32) vil kunne bringe ytterligere klarhet i dipyridamols plass i sekundærprofylaksen.

Overførbarhet til klinisk hverdag

De gjengitte data er alle fremkommet ved nøyaktig gjennomførte behandlingsstudier av selekterte pasienter fulgt av leger som igjen selv er nøye fulgt opp. Det er ikke gitt at alle konklusjoner er direkte overførbare til en travel klinisk hverdag der mange pasienter har sammensatte lidelser som ville medføre eksklusjon fra slike undersøkelser. Klinikeren må derfor anvende skjønn når de omtalte prinsipper skal omsettes i handling, og særlig ta stilling til om resultatene kan antas å ha gyldighet for den aktuelle pasienten. Stikkord her er høy alder, komorbiditet og bruk av flere andre medikamenter. Anbefalingene er derfor veiledende og vil dessuten antakelig ha begrenset gyldighet i tid.

Når skal man eventuelt seponere sekundærprofylakse? De fleste behandlingsstudier har strukket seg over en periode på to til fem år, og grunnlaget for å fortsette utover en slik periode er ikke strikt kunnskapsbasert. For de fleste tiltak gjelder det likevel at Kaplan-Meiers overlevelseskurver fortsatt divergerer når studiene avsluttes (fig 2). Igjen må man anvende skjønn. Alder, komorbiditet og mulighet for medikamentetterlevelse vil da være vesentlige faktorer.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke* 1997; 28: 2180–4.
2. Boysen G, Kure A, Enevoldsen E, Møller G, Schou G, Greve E et al. Apopleksi – den akute fase. *Nord Med* 1993; 108: 224–7.
3. Asplund K, Liliequist B, Fodstad H, Wester PO. Long-term outcome in cerebrovascular disease in relation to findings by aortic cervical angiography. A 12-year follow-up. *Stroke* 1981; 12: 307–12.
4. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. Prognosis of transient ischaemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990; 21: 848–53.
5. Hankey GJ, Dennis MS, Slattery JM, Warlow CP. Why is the outcome of transient ischaemic attacks different in different groups of patients? *BMJ* 1993; 306: 1107–11.
6. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994; 25: 333–7.
7. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke: the Framingham study. *Stroke* 1982; 13: 290–5.
10. Lip GY, Kamath S, Hart RG. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. *BMJ* 2002; 325: 1161–3.
14. The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
15. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
19. Messerli FH, Hanley DF, Gorelick PB. Blood pressure control in stroke patients. What should the consulting neurologist advise? *Neurology* 2002; 59: 23–5.
22. Manktelow B, Gillies C, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, 1, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
23. Sandercock P. Statins for stroke prevention? *Lancet* 2001; 357: 1548–9.
24. Heart Protection Study Collaborative 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.
25. EAFT Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–62.
26. Koudstaal P. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attacks. I: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software, 2001.
27. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks. A statement from the ad hoc committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 2502–11.
28. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, Leavitt M, Marshall JE, Kistler JP et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 8–13.
29. Sandercock P, Mielke O, Liu M, Counsell C. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, 1, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
31. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischaemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 350: 1444–51.
32. De Schryver EL. Design of ESPRIT: an international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 147–50.
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
41. De Schryver ELLM, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, 1, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
42. 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 Sci* 1996; 143: 1–13.