

## Trombocythämmande läkemedel vid aterosklerotisk sjukdom

REGIONALA MEDICINSKA RIKTLINJER. På uppdrag utarbetar regiongemensamma expertgrupper riktlinjer inom strategiskt viktiga diagnosgrupper. Riktlinjerna fastställs efter hörande av regionala läkemedelsrådet, medicinska sektorsråd och Strategiska läkemedelsrådet vid SU.

### Primärprevention

Primärpreventiv behandling med trombocythämmande läkemedel till patienter utan etablerad ateroskleros rekommenderas ej då de absoluta effekterna är små. En minskning av hjärtinfarkter har dokumenterats med acetylsalicylsyra (ASA), men samtidigt kan en överrisk för hjärnblödning inte uteslutas. Effekt på morbiditet/mortalitet av dipyridamol och klopidogrel har inte visats i primärpreventiva studier.

De absoluta vinsterna med ASA vid välbehandlad hypertoni är små och en ökad risk för hjärnblödning vid mindre välbehandlad hypertoni kan inte uteslutas. ASA rekommenderas därför inte vid okomplicerad hypertoni och avsaknad av generell ateroskleros.

Diabetiker utan etablerad ateroskleros har ofta hög risk att drabbas av hjärt-kärlkomplikationer. Det vetenskapliga stödet för att generellt rekommendera ASA som primärpreventiv behandling till patienter med diabetes är otillräckligt. För patienter med typ 2 diabetes och en påtaglig riskprofil kan, efter individuell bedömning, behandling med ASA 75 mg övervägas.

### Sekundärprevention

Alla patienter bör kartläggas vad avser riskfaktorer såsom rökning, blodtryck, blodfetter etc och behandling med såväl farmakologiska som icke farmakologiska metoder skall erbjudas enligt gällande riktlinjer.

I sekundärpreventiva studier har trombocythämmande läkemedel studerats i monoterapi och i kombinationsbehandling. Flera olika behandlingsstrategier har visats ge minskade risker för återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Läkemedlen ingår därför i standardterapin av aterosklerotisk sjukdom – särskilt vid kranskärlssjukdom, transitorisk ischemisk attack (TIA)/ischemisk stroke (IS) och perifer artärsjukdom.

### Acetylsalicylsyra (ASA)

Patienter med TIA/IS kräver snabbt akut omhändertagande. De patienter som akutbedöms för trombolysbehandling skall ej ges ASA innan trombolysbehandlingen. För övriga tidigare obehandlade patienter, skall efter säkerställd diagnos, ASA ges i en laddningsdos på 300 mg.

ASA har sekundärpreventiva behandlingseffekter i flera olika patientgrupper, bl a patienter med akut eller tidigare hjärtinfarkt, instabil och stabil angina pectoris, akut och tidigare IS/TIA, samt hos patienter med perifer artärsjukdom. Risken för insjuknande i vasculära komplikationer, såsom död, hjärtinfarkt och

### Rekommendationer

- **Primärpreventiv behandling med trombocythämmande läkemedel rekommenderas inte generellt.**
- Som sekundärprofylax till patienter med manifest aterosklerotisk sjukdom, såsom kranskärlssjukdom eller perifer artärsjukdom, ges ASA 75 mg om inte kontraindikationer föreligger.
- Patienter med TIA/ischemisk stroke kräver snabbt akut omhändertagande. Patienter som akutbedöms som kandidater för trombolys skall inte ges trombocythämmande läkemedel innan trombolysbehandlingen. För övriga patienter skall ASA ges i en laddningsdos om 300 mg.
- Som sekundärprofylax till patienter med TIA/ischemisk stroke kan kombinationsbehandling med ASA 75 mg och dipyridamol i depåform (200 mg x 2) ges. ASA 75 mg i monoterapi är ett alternativ för de patienter som ej tolererar dipyridamol.
- Vid återinsjuknande i TIA/ischemisk stroke under pågående trombocythämmande behandling skall den primära etiologin omprövas. Riskfaktorbekämpningen skall intensifieras. Behandlingen med trombocythämmande läkemedel kan i allmänhet bibehållas oförändrad om inte hållpunkter för embolisk sjukdom framkommer.
- Till alla patienter med akuta koronara syndrom och utan kontraindikationer, ges så snart som möjligt och helst inom 12 timmar från ankomst till sjukhus, laddningsdoser ASA 300 mg och klopidogrel 300 mg. Om intervention med PCI är trolig inom 4 timmar ges 600 mg klopidogrel som laddningsdos. Därefter rekommenderas kombinationsbehandling med ASA 75 mg och klopidogrel 75 mg dagligen under 6 månader oavsett om patienten genomgått revaskularisering eller inte. Kortare behandlingstid kan väljas vid hög risk för blödningskomplikationer. Vid insättande av klopidogrel skall behandlingstidens längd och planerat utsättningsdatum anges.
- Klopidogrel är ett alternativ till ASA hos patienter som fått allergiska symtom på ASA-behandling (rinit, urtikaria, astma). Klopidogrel är inget alternativ till ASA hos patienter med hög risk för magblödning.
- Klopidogrel skall inte kombineras med ASA vid TIA/ischemisk stroke pga ökad blödningsrisk.
- Inför elektiv koronarkirurgi rekommenderas utsättande av klopidogrel 5 dagar före operation. ASA bör behållas. Vid karotiskirurgi kan behandling med ASA/dipyridamol bibehållas, medan eventuell behandling med klopidogrel ska sättas ut 5 dagar före operationen.

stroke reduceras med cirka 25-35%. Jämfört med behandlingsvinsten är risken för allvarliga blödningskomplikationer acceptabel. Rekommenderad dos vid koronarsjukdom/ IS/TIA är 75 mg dagligen.

### Dipyridamol

Vid TIA/IS föreligger två studier där dipyridamol i depåform givits tillsammans med ASA 50-75 mg dagligen. Kombinationsbehandling synes vara något mer effektivt än ASA givet i monoterapi. Den är dock förknippad med en hög frekvens av biverkningar, ffa huvudvärk. Behandlingsavbrott pga biverkningar är vanliga (ca 17%). Baserat på klinisk erfarenhet kan behandlingen ofta bättre fördras om den startas med en halverad dos (200 mg) till natten de första dagarna för att sedan ges i normaldos 200 mg x 2. Som förstahandsalternativ rekommenderas ASA 75 mg + dipyridamol 200 mg x 2, men pga den höga frekvensen

biverkningar vid kombinationsbehandling, så är även ASA 75 mg en gång dagligen i monoterapi ett alternativ. Den fasta kombinationen Asasantin Retard rekommenderas inte eftersom den innehåller en för låg dos av ASA.

Vid återinsjuknande i TIA/IS under pågående trombocythämmande behandling skall den primära etiologin omprövas. Kirurgisk åtgärdbar karotisstenos och embolisk sjukdom skall uteslutas. Vid embolisk sjukdom skall antikoagulationsbehandling övervägas. Dokumentationen avseende effekt av ändrad trombocythämmande behandling vid recidiv under pågående behandling är mycket begränsad och inget läkemedel har övertygande visat effekt. Framkommer inga hållpunkter för embolisk sjukdom kan behandlingen med trombocythämmare i allmänhet bibehållas oförändrad. Behandling med dipyridamol ges med försiktighet till patienter med kranskärlssjukdom.

## Klopidogrel

I en studie hos patienter med nyligen genomgången TIA/IS sågs inga signifikanta terapivinsterna om ASA gavs som tillägg till klopidogrel jämfört med behandling med enbart klopidogrel. Frekvensen livshotande blödningar var vanligare vid kombinationsbehandling med ASA+klopidogrel. Kombinationsbehandling med ASA och klopidogrel skall därför inte ges vid TIA/IS.

I en stor studie har klopidogrel jämförts med ASA hos patienter med tidigare hjärtinfarkt, TIA/IS eller symtomgivande perifer artärsjukdom. Klopidogrel var något mer effektivt och gav upphov till färre blödningskomplikationer, men behandlingsvinsten var marginell jämfört med ASA. Den högre kostnaden för klopidogrel motiverar inte generell användning på dessa indikationer.

Klopidogrel 75 mg dagligen bedöms vara ett alternativ till patienter som fått symtom såsom astma, rinit eller urtikaria vid intag av ASA. Klopidogrel utgör inget alternativ till ASA vid ökad risk för blödning från mag-tarmkanalen.

Vid akuta koronara syndrom i form av instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt har kombinationsbehandling med ASA och klopidogrel visats reducera morbiditet/mortalitet, men samtidigt ökar risken för blödningskomplikationer. Den gynnsamma effekten var mest tydlig i initialskedet. Motsvarande behandlingsvinster gäller även för patienter med ST-höjningsinfarkt under akutfasen.

Mot bakgrund av studier som genomförts på patienter med akut hjärtinfarkt (med eller utan ST-höjning på EKG) och instabil angina rekommenderas att laddningsdoser ASA 300 mg och klopidogrel 300 mg ges vid akuta koronara syndrom. En högre laddningsdos klopidogrel, 600 mg, kan väljas för att i högre grad hämma trombocytaktiviteten till patienter som inom 4 timmar planeras genomgå PCI.

Vid en sammanvägning av möjliga terapivinsterna, behandlingsrisker och läkemedelskostnader rekommenderas följande:

- ASA ges till samtliga patienter (b-e)
- Patienter med stabil koronarsjukdom som genomgår PCI och erhåller metallstent (BMS) ges klopidogrel i 1 månad.
- Patienter med akuta koronara syndrom bör ges 6 månaders behandling med klopidogrel oavsett om patienten revaskulariserats eller inte. Kortare behandlingstid bör väljas när risken för blödning bedöms vara hög.
- Patienter som erhåller läkemedelsstent (DES) bör ges klopidogrel i 12 månader.
- Långtidsbehandling med klopidogrel, inklusive längre än 12 månaders behandlingstid vid DES, måste alltid kritiskt värderas för varje patient. Sådan behandling är förbehållet enstaka patienter som sköts av läkare med stor erfarenhet av denna typ av behandling.

Vid insättande av klopidogrel skall en behandlingsplan upprättas med angivande av behandlingstid och utsättningsdatum.

## ASA- resp klopidogrelresistens

Det finns hållpunkter för variabel effekt av trombocythämmare, ibland benämnd ASA-respektive klopidogrelresistens. Denna variabilitet kan mätas med olika laboratoriemetoder. För närvarande finns det inte någon metod som kan rekommenderas för klinisk användning. Betydelsen av resistens för dosering och långtidsutfall av kliniska händelser är ännu oklar.

Recidiv under pågående behandling med trombocythämmande läkemedel kan vara ett uttryck för en accelererande trombotisk process som ej är påverkbar med trombocythämmande behandling.

## Glykoprotein IIb/IIIa-receptorblockerare

GP IIb/IIIa-receptorblockerare används i samband med PCI för att minska risken för procedurrelaterade kranskärlstromboser.

## Komb trombocythämning och antikoagulationsbehandling

Behandling med warfarin och dubbel trombocythämning dvs både ASA och klopidogrel saknar vetenskapligt stöd och har visats vara förenat med en påtagligt ökad risk för allvarliga blödningar.

Det finns ett visst stöd för behandling med kombinationen warfarin och ASA efter hjärtinfarkt, men kombinationen är förenad med en ökad blödningsrisk och rekommenderas därför inte generellt. Kombinationsbehandling med trombocythämmande läkemedel och warfarin till patienter som skall behandlas med BMS får bedömas individuellt eftersom dokumentationen är begränsad. Kombinationsbehandling med enbart warfarin och klopidogrel saknar vetenskapligt stöd. DES bör inte användas till patienter som behandlas med warfarin. Hos patienter med akut koronarsyndrom och med stark indikation för warfarinbehandling (mekanisk klaff, förmaksflimmer med tidigare cerebral embolisering) kan tillägg av ASA 75 mg göras under högst 3 månader. Vid behov av intervention kan warfarinbehandlingen bytas mot lågmolekylärt heparin och kombinationsbehandling med ASA kan ges. Efter återgång till warfarinbehandling kan ASA ges i högst 3 månader. För patienter med akut koronarsyndrom och stark indikation för warfarinbehandling (mekanisk klaff, förmaksflimmer med tidigare cerebral embolisering) där behandling med PCI+ stent är aktuell kan trippelbehandling (warfarin, ASA och klopidogrel) övervägas. Behandlingstiden bör vara högst 1 månad, följt av behandling med warfarin+ ASA i ca 3 månader.

Vid behov av intervention vid akut koronart syndrom kan warfarinbehandlingen bytas mot lågmolekylärt heparin och kombinationsbehandling med ASA kan ges.

## Blödningskomplikationer

Behandling med ASA, även i låg dos, är behäftad med ökad blödningsrisk, framför allt i form av gastrointestinala blödningar. Kombinationen ASA och klopidogrel ger signifikant fler blödningar. Medelåldern på patienter som inkluderats i flera av de stora studierna har

varit 60-65 år. Om äldre patienter behandlas kan en högre blödningsrisk förväntas. Patienter som genomgår koronar bypasskirurgi får mer peroperativa och postoperativa blödningar om de står på ASA. Blödningskomplikationerna ökar ytterligare vid kombinationsbehandling med ASA och klopidogrel. Inför elektiv koronar kirurgi kan monoterapi ASA/klopidogrel behållas men vid kombinationsbehandling rekommenderas utsättande av klopidogrel 5 dagar före operation. För övriga patienter, inklusive de som erhållit ASA + klopidogrel för akut koronart syndrom eller i samband med PCI, bör klopidogrelbehandlingen avbrytas snarast inför koronaroperation, om denna beräknas ske inom de närmaste 5 dygnen.

Vid icke-kardiell kirurgi medför kombinationsbehandling med ASA+klopidogrel en påtagligt ökad blödningsrisk. Samtidigt är sådan kombinationsbehandling i regel tidsmässigt relaterad till en större kardiell händelse varför kirurgi i denna fas endast bör övervägas vid livshotande tillstånd, malignitet etc. I regel kan och bör ASA bibehållas vid icke-kardiell kirurgi till kardiiovaskulärt sjuka patienter, dock inte vid intraoculär eller intrakraniell kirurgi.

Vid karotiskirurgi bör behandling med ASA/dipyridamol bibehållas, medan eventuell behandling med klopidogrel skall utsättas 5 dagar för operationen.

Patienter med hög risk för övre gastrointestinala blödningar har till stor del varit exkluderade från de stora interventionsstudierna. En rimlig risk-nyttavärdering blir därigenom omöjlig. Samtliga trombocythämmande läkemedel skall användas med försiktighet till patienter med ökad blödningsrisk. Hos patienter med risk för övre gastrointestinal blödning är kombinationen av ASA och protonpumpshämmare ett säkrare alternativ än klopidogrel.

FÖR ARBETSGRUPPEN APRIL 2008

**Mikael Dellborg** - professor  
Kardiologsektionen SU/Östra  
**Bert Andersson** - överläkare  
Kardiologi SU/Sahlgrenska  
**Lennart Andrén** - överläkare  
Klinisk farmakologi, SU/Sahlgrenska  
**Per Albertsson** - överläkare  
Kardiologi SU/Sahlgrenska  
**Jan-Erik Karlsson** - överläkare  
Neurologi SU/Sahlgrenska  
**Lennart Persson** - överläkare  
Neurologi, SU/Sahlgrenska  
**Magnus Fogelberg** - överläkare  
Neurorehab, NU-sjukvården  
**Fariba Baghaei** - specialistläkare  
Koagulationscentrum, SU/Sahlgrenska  
**Stig Attvall** - överläkare  
Diabetescentrum SU/Sahlgrenska  
**Lena Gustafsson** - apotekare  
Klinisk farmakologi, SU/Sahlgrenska

### Referenser

Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård 2007. Det medicinska faktadokumentet.  
Socialstyrelsens riktlinjer för strokesjukvård 2005. Det medicinska faktadokumentet.  
Aspirin plus dipyridamol versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT); randomised controlled trial. The Lancet; 2006;367: 1665-1673