

Rationel FARMAKOTERAPI

5

Farmakologisk behandling af patienter med apopleksi



Sidste år udkom »Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi«, udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer, bl.a. bestående af neurologer, en neuropsycholog, sygeplejesker samt ergo- og fysioterapeuter. Referenceprogrammet er baseret på de mange multicenterundersøgelser omkring behandling og forebyggelse, som er publiceret i de senere år. Følgende gennemgang tager sit udgangspunkt i referenceprogrammet.

Apopleksi er et folkesundhedsproblem af væsentlig størrelse. Der kommer 10.000-12.000 nye tilfælde af apopleksi hvert år i Danmark. 30.000-40.000 danskere lever med følger efter apopleksi, og dødeligheden er op til 20 % alene i den første måned. Sygdommen er den tredje hyppigste dødsårsag i den vestlige verden. Den samlede direkte apopleksiomkostning er anslået til i alt ca. 2,7 mia. kr. (2001 kroner), svarende til ca. 4 % af sundhedsvæsenets samlede udgifter. Indirekte omkostninger som produktionstab ved mistet erhvervsevne er ikke medtaget.

Apopleksi er defineret som pludseligt opståede fokalneurologiske symptomer af formodet vaskulær genese med en varighed på over 24 timer. Transitorisk Cerebral Iskæmi (TCI) eller Transitorisk Iskæmisk Attack (TIA) er defineret som fokalneurologiske symptomer med fuld remission inden for 24 timer. Subarachnoidalblødning medregnes sædvanligvis under apopleksibegrebet, men bliver ikke

berørt nærmere, da behandlingen oftest er neurokirurgisk og kvantitativt betyder mindre i denne sammenhæng.

Primær behandling

Indlæggelse og udredning

Ved nyopstået apopleksi eller TCI indlægges patienten. Aktuelt behandles 2 ud af 3 apopleksipatienter på apopleksiafsnit, hvilket har betydet et fald i indlæggelsestid fra 33 dage til 23 dage. En Cochrane-metaanalyse fandt, at behandling på apopleksiafsnit medførte en signifikant nedsat risiko for død (25,8 % til 21,5 %), død eller plejehjem (46,5 % til 40,0 %) og for død eller afhængighed (62 % til 56,4 %).

Der bør foretages CT- eller MR-skanning inden for det første døgn og helst straks ved indlæggelsen mhp. udelukkelse af blødning/hæmatom.

Den kliniske vurdering omfatter bl.a. en scoring, og herhjemme anbefales Scandinavian Stroke Scale pga. god interobservant overensstemmelse, hvorved patientens kliniske tilstand kan følges, selvom patienten ikke følges af den samme læge.

Der findes en kardiell årsag til 15-20 % af alle apopleksitilfælde, og AMI er registreret hos op mod 15 % af patienterne. Ved indlæggelsen anbefales derfor en kardiologisk anamnese samt ekg og evt. ekg-monitorering gennem et døgn.

Initial antihypertensiv behandling?
Blodtrykket er ofte højt i den

Maj 2004**Farmakologisk behandling af patienter med apopleksi side 1**

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

akutte fase hos apopleksipatienter, men falder som regel i løbet af 4-8 timer og følges af et beskedent blodtryksfald over de følgende døgn. Som hovedregel bør højt blodtryk ikke behandles akut. Et Cochrane-review viste, at calcium-antagonister og betablokkere signifikant reducerede blodtrykket hos de behandlede, men uden behandlingsgevinst, og med en øget dødelighed hos patienter behandlet med betablokkere. ACE-hæmmere blev også undersøgt. Her var der ingen data vedr. mortalitet, men man fandt en ikke-signifikant blodtryksreduktion. Et nyere studie med AT-2-antagonisten candesartan viste en overraskende gunstig effekt på mortalitet og vaskulære »events« (Odds ratio (OR)=0,475; 95 % sikkerhedsinterval (CI): 0,252-0,895). Man fandt dog ikke betydelende blodtryks-sækning, og man må fastholde, at *egentlig blodtryks-sækning i den akutte fase ikke kan anbefales*. Det er vigtigt at pointere, at hypertension hos patienter med dokumenteret hypertensiv encefalopati skal behandles efter vanlige retningslinjer.

Initial trombocythæmmende behandling
Ved akut apopleksi og TCI anbefales acetylsalicylsyre (ASA) 150-300 mg efterfulgt af 75 mg dgl. med start af behandling inden for 48 timer efter symptomdebut. Det har ikke været muligt at vurdere effekten af ASA givet præhospitalt, ligesom det ikke er muligt at estimere risikoen ved at give ASA, før cerebral hæmorragi er udelukket. Baggrunden for ovenstående anbefaling bygger på studier inkluderende mere end 40.000 patienter. Ved at

give ASA inden for 48 timer efter symptomdebut og med en gennemsnitlig behandlingstid på tre uger fandt man 1,9 flere tilfælde med hæmoragisk apopleksi mod 6,9 færre tilfælde af iskæmisk apopleksi per 1.000 behandlede. Desuden fandt man 5 færre tilfælde af vaskulær død per 1.000 behandlede. De anvendte doseringer i studierne varierer noget.

Initial antikoagulerende behandling
I den akutte fase er forekomsten af dyb venetrombose (DVT) uden profylaktisk behandling 50 % inden for de første 2 uger. DVT er oftest asymptomatisk, men kan resultere i letal/ikke-letal lungeemboli.

Forebyggelse af DVT er undersøgt i ni randomiserede undersøgelser med i alt 1.071 patienter. Sammenholdt med placebo fandtes en absolut risikoreduktion på 31-45 % for både lavdosis heparin, lavmolekylært heparin og intravenøst danaparoid (et heparinoid). Brug af støttestrømper er undersøgt i to små studier med i alt 123 patienter og har vist en tendens til, men ingen signifikant reduktion af DVT.

Forebyggelse af lungeemboli er beskrevet i en Cochrane-metaanalyse af 13 randomiserede undersøgelser omfattende 22.450 apopleksipatienter, hvor forskellige former for antikoagulantia blev påbegyndt inden for to uger. Den viste en signifikant reduktion af letal og ikke-letal lungeemboli på 4 tilfælde per 1.000 behandlede (OR=0,61; 95 % CI: 0,45-0,83), men med 9 tilfælde af intrakraniell blødning per 1.000 behandlede (OR=2,52; 95 % CI: 1,92-3,30). Lig-

nende resultat fandtes i IST-undersøgelsen (the International Stroke Trial) for højdosis heparinbehandling (12.500 IE × 2).

Effekten af hurtigt initieret antikoagulerende behandling på endepunkterne død samt død og afhængighed er undersøgt i randomiserede studier med næsten 30.000 patienter med sinusrytme. Der blev ikke fundet effekt af akut indsættende behandling med hverken ufraktioneret heparin, lavmolekylært heparin, heparinoider, orale antikoagulantia eller direkte trombinhæmmere.

Ved atrieflimren og apopleksi er effekten af akut indsættende behandling med lavmolekylært heparin undersøgt i forhold til ASA i et randomiseret klinisk studie, og der fandtes ingen effekt af heparinbehandling, men en tendens til flere blødningskomplikationer.

Konklusionen bliver, at *der anbefales profylaktisk behandling med lavmolekylært heparin, hvis patienten vurderes at have høj risiko for DVT/lungeemboli – fx immobilisering eller andre medicinske komplikationer*. Ved kontraindikationer anbefales støttestrømper. Rutinemæssigt iværksat AK-behandling inden for de første 48 timer efter apopleksi eller TCI og samtidig atrieflimren anbefales ikke.

Neurologisk forværring ses hos 20-35 % af de akutte apopleksipatienter inden for de første tre døgn. Der findes ingen RCT vedrørende AK-behandling af denne patientgruppe eller ved ophobede TCI-tilfælde. I praksis anbefales udredning for kardiell embolikilde, blodtryksfald, dehydrering mm.

Trombolyse

Ifølge et Cochrane-review øger trombolytisk terapi dødelighed og risiko for symptomatiske/letale intrakranielle blødninger (OR 1,31 henholdsvis 3,53 – med 95 % CI på henholdsvis 1,13-1,52 og 2,79-4,45) ved behandling inden for 6 timer efter symptomdebut. Disse risici udliges ved, at andelen af døde eller invaliderede reduceres efter trombolytisk behandling (OR 0,83,

Tabel 1. Akut behandling ved iskæmisk apopleksi.

- Blodtryksnedsættende medicin har ikke gavnlige effekt i den akutte fase, men hypertensiv encefalopati skal behandles.
- Ved højrisk for DVT/lungeemboli anbefales behandling med lavmolekylært heparin, ved kontraindikationer anbefales støttestrømper. Mobilisering anbefales, så snart almentilstanden tillader det.
- ASA 150-300 mg efterfulgt af 75 mg dgl. med behandlingsstart inden for 48 timer ved apopleksi (og TCI).
- Trombolyse med r-TPA anbefales iværksat inden for 3 timer hos udvalgte patienter.

95 % CI: 0,73-0,94). Samlet forøger trombolysebehandling således andelen af patienter, der enten overlever eller udskrives selvhjulpne. Trombolyse med intravenøs Recombinant Human Tissue Plasminogen Activator Complex (r-TPA) inden for de første 3 timer øger ikke dødeligheden, men reducerer risikoen for død og afhængighed af andre (OR 0,56, 95 % CI: 0,42-0,73). Denne behandling er godkendt til udvalgte patienter og registreres herhjemme i protokol. Behandlingen forudsætter udover tidskravet, at infarkt ved apopleksien ikke skønnes at involvere mere end $\frac{1}{3}$ af arteria cerebri medias forsyningsområde, og at andre patologiske processer er udelukket.

Depression og patologisk gråd

Depression og/eller patologisk gråd forekommer blandt ca. 50 % af patienterne det første år. Årsagen til depression er en blanding af organiske og psykologiske faktorer, mens årsagen til patologisk gråd er en forstyrrelse af den serotonerge neurotransmission pga. en destruktion af raphe nuclei i hjernestammen eller af deres ascendende projektioner til hemisfærerne. Fire randomiserede, placebo-kontrollerede undersøgelser har vist en signifikant effekt af antidepressiv behandling til post apopleksi-depression (59-63 % respons) sammenlignet med placebo (28-33 % »respons«). Man anbefaler SSRI med en behandlingsvarighed på 6 mdr. Endvidere er der evidens for, at patologisk gråd kan behandles effektivt og hurtigt med SSRI-præparater og med lidt langsommere indsættende effekt med nortriptylin.

Sekundær forebyggelse (Boks 2)

Ansvaret for tilrettelæggelsen af den forebyggende behandling ligger hos den behandlende hospitalsafdeling i samarbejde med den praktiserende læge, idet de færreste apopleksiafdelinger har et tilknyttet ambulatorium, hvor kontrol kan finde sted.

Tabel 2. Sekundær medikamentel forebyggelse og behandling ved apopleksi eller TCI.

- ASA 75 mg dgl. samt dipyridamol 200 mg retard $\times$ 2 ved aterotrombotisk apopleksi/TCI.
- Ved ASA-intolerans og/eller allergi anbefales clopidogrel 75 mg dgl. (uden dipyridamol) ved aterotrombotisk apopleksi/TCI.
- Ved bivirkninger til dipyridamol bør man som hovedregel fortsætte med ASA i monoterapi (se tekst).
- Ved samtidig atrieflimren anbefales peroral AK-behandling iværksat inden for 2 uger. Ved kontraindikationer for AK-behandling anbefales ASA 75 mg dgl.
- Ved hypertension bør antihypertensiv behandling iværksættes efter 1-2 uger med behandlingsmål $BT < 140/90$.
- Statinbehandling anbefales ved iskæmisk apopleksi/TCI uafhængigt af total-kolesterol ($> 3,5$ mM). Behandlingsmål er en 30 % reduktion og helst til total-kolesterol < 5 mM. Hos patienter med total-kolesterol < 5 mM, gerne mindst 20 % reduktion.
- Ved samtidig depression og/eller patologisk gråd anbefales behandling med SSRI-præparat.

Trombocythæmmende behandling

Ved trombocythæmmende behandling er formålet at hæmme dannelsen af den hvide trombe og dermed at reducere dødeligheden og antallet af nye vaskulære hændelser.

Acetylsalisylsyre: Forebyggende behandling med trombocythæmmere er undersøgt i 21 randomiserede kliniske undersøgelser, omfattende 18.270 patienter, hvor ASA blev anvendt i de fleste undersøgelser og givet i doser fra 50-1.300 mg dgl. Studierne viser konsistente resultater, uden at en dosisafhængig effekt er påvist. Den trombocythæmmende behandling giver en absolut risikoreduktion på 2,5 % færre ikke-letale apopleksier, 0,6 % færre ikke-letale AMI'er, 0,7 % færre tilfælde af vaskulær død og 1,5 % færre dødsfald over gennemsnitligt 29 mdr. Behandlingen giver en signifikant øget risiko for intra- (0,1 %) og ekstrakraniale (0,5 %) blødningsepisoder. ASA 75 mg dgl. anbefales hos patienter med aterotrombotisk apopleksi og TCI.

Dipyridamol: Der er gennemført én stor og flere små randomiserede undersøgelser med dipyridamol (Persantin). I den store undersøgelse – European Stroke Prevention Study 2, ESPS-2 – med 6.602 patienter behandlet i to år fandt man, at patienter behandlet med kombinationen ASA 50 mg og dipyridamol retard 200 mg $\times$ 2 dgl. havde en risiko for recidivapopleksi på 9,5 %,

svarende til en absolut risikoreduktion på 5,7 % i forhold til placebo. Tilsvarende absolutte risikoreduktion for ASA 50 mg dgl. som monoterapi var 3,0 %, og for dipyridamol 200 mg $\times$ 2 som monoterapi var 3,3 % begge sammenlignet med placebo. Alle resultaterne var statistisk signifikante. Bivirkninger til dipyridamolbehandling ses hos 15 % i form af hovedpine eller diaré. Kombinationen ASA 25 mg og dipyridamol 200 mg i depotformulering til dosering 2 $\times$ dgl. er i handlen, hvilket var den anvendte dosering i ESPS-2. Imidlertid er dokumentationsniveauet for ASA 50 mg dgl. ringe til forebyggelse af andet end recidivapopleksi, mens ASA i doseringen 75 mg dgl. forebygger recidivapopleksi, AMI og død. Da patienterne oftest har coeksisterende kardiell aterosklerose, anbefales ASA 75 mg dgl. samt dipyridamol 200 mg $\times$ 2 dgl. ved aterotrombotisk apopleksi og TCI. Til nød kan Asasantin Retard $\times$ 2 anvendes, men hjertebeskyttelsen er så mere usikker.

Clopidogrel: Effekten af clopidogrel (Plavix) er sammenlignet med ASA i et studie, der i gennemsnit varede 1,9 år og inkluderede knap 20.000 patienter med AMI, apopleksi eller perifer arteriosklerose. Der fandtes en signifikant, men beskeden absolut risikoreduktion i forhold til ASA for alle vaskulære events på 0,5 %, så denne dyrere behandling er rimelig som »second-choice« ved ASA-intolerans

og/eller allergi omend på et noget beskedent grundlag. Bivirkninger til clopidogrel omfatter hyppigst gastrointestinale gener i form af mavesmerter, dyspepsi, diaré og kvalme. Clopidogrel 75 mg dgl. anbefales ved ASA-intolerans og/eller allergi, men uden dipyridamol.

Til patienter med øget blødningsrisiko, som man nødig vil give ASA eller clopidogrel, kan dipyridamol anvendes som monoterapi.

Patienter med bivirkninger til dipyridamol bør som hovedregel fortsætte behandlingen med ASA som monoterapi. I specielle tilfælde kan kombinationen ASA+clopidogrel dog overvejes. Det kunne være ved bivirkninger til dipyridamol og recidiverende apopleksi, eller hvis patienten samtidig har iskæmisk hjertesygdom. Der foreligger dog ikke videnskabelig evidens for denne kombinationsbehandling. Resultaterne af en stor undersøgelse (MATCH-studiet) ventes offentliggjort ultimo maj, og imødeses med stor interesse mhp. de fremtidige anbefalinger.

Antikoagulationsbehandling

Formålet er at hæmme dannelsen af den røde trombe. Peroral AK-behandling med vitamin K antagonister er forbundet med signifikant øget blødningsrisiko og har ikke øget effekt sammenlignet med ASA hos patienter med ikke-kardioembolisk apopleksi eller TCI og anbefales derfor ikke.

Risikoen for ny apopleksi hos patienter med atrieflimren og apopleksi samt risikoen for apopleksi ved atrieflimren og TCI redu-

ceres fra 12 % uden antitrombotisk behandling til 4 % per år under peroral AK-behandling. Incidensen af alvorligere blødningskomplikationer er relativt lav – 2,8 % – i forhold til 0,7 % per år hos patienter uden antitrombotisk behandling. Alt i alt anbefales peroral AK-behandling overvejet ved TCI/apopleksi og atrieflimren med iværksættelse af behandlingen inden for to uger. Det optimale tidspunkt for initiering af oral AK-behandling i denne situation er ikke velundersøgt.

Effekten af ASA 300 mg dgl. til patienter med atrieflimren og apopleksi/TCI var i en undersøgelse ikke signifikant forskellig fra placebo hvad angår vaskulære komplikationer eller ny apopleksi. Alligevel anbefales ASA 75 mg dgl. ved kontraindikation for peroral AK-behandling.

Antihypertensiv behandling

Hypertension er den vigtigste risikofaktor for apopleksi, og kendt hypertension eller nydiagnosticeret hypertension hos apopleksipatienten er en af de vigtigste risikofaktorer for recidiv. Recidivapopleksi er undersøgt i tre randomiserede undersøgelser: PATS, HOPE og PROGRESS inkluderende i alt ca. 12.000 patienter fulgt i henholdsvis tre, fire og knapt fire år. I PATS fandtes en signifikant relativ risikoreduktion på 30 % og absolut risikoreduktion på 2,9 % ved sammenligning af indapamid med placebo. I HOPE sammenlignedes ACE-hæmmeren ramipril med placebo. I subpopulationen af patienter med tidligere apopleksi fandt man ikke signifikant risikoreduktion for endepunktet recidivapopleksi. I PROGRESS fandt man, at perindopril + indapamid gav en signifikant absolut risikoreduktion for recidi-

vapopleksi på 5,9 % i forhold til placebo, mens der ikke var signifikant effekt af ACE-hæmmeren i monoterapi. Da en del af studierne patienter var normotensive, var det den blodtryks-sænkende medicins effekt, og ikke den antihypertensive virkning af præparaterne i sig selv, der blev vurderet.

Ved hypertension efter apopleksi er det af største vigtighed, at antihypertensiv behandling startes efter 1-2 uger, mhp. at blodtrykket sænkes til <140/90. Den tilstedeværende evidens indikerer, at tiaziddiuretikum bør være førstevalgspræparat og ACE-hæmmer tillægspræparat. Muligvis er det vigtigste, at blodtrykket reelt bliver sænket, næsten ligegyldig med hvilket middel, men at et diuretikum bør være en bestanddel.

Kolesterolsænkende behandling

Rationel Farmakoterapi 2003/05 har behandlet emnet nøje, og de givne retningslinjer gælder også for patienter med apopleksi/TCI.

Ved iskæmisk apopleksi/TCI anbefales statinbehandling uafhængigt af total-kolesterol (>3,5 mM). Behandlingsmål er en 30 % reduktion og helst til total-kolesterol <5 mM. Hos patienter med total-kolesterol <5 mM, da gerne mindst 20 % reduktion.

Referencer

Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi. Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer, DADL, 2003. Referenceprogrammet kan læses og rekvireres på www.cemtv.dk. Her findes udtømmende litteraturhenvisning. Se endvidere litteraturliste på www.irf.dk.

Tomaas Ravn
Birgitte Lidgaard Frederiksen
Jens Peter Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi

Dine patienter kan læse om apopleksi på www.medicin-medfornuft.dk