

2.4 Profylax vid akut hjärtinfarkt

Slutsatser*

- Äldre studier visar att heparin reducerar dödligheten och risken för lungemboli och asymtomatisk DVT vid akut hjärtinfarkt men att effekten är blygsam vid samtidig behandling med ASA (2).
- Hög dos heparin ökar risken för allvarlig blödning (speciellt om det ges tillsammans med ASA) (1).
- Låg dos heparin ökar inte risken för allvarlig blödning (2).
- Underlag saknas för att värdera effekten av låg dos lågmolekylärt heparin inom ramen för modern hjärtintensivvård (4).

Inledning

Vid akut hjärtinfarkt (AMI) är det visat i den stora ISIS-studien att tidig behandling med ASA förbättrar prognosen och vid ST-höjning eller skänkelblock minskar dödligheten med trombolysbehandling [1,5]. Vid instabil kranskärslsjukdom (instabil kärlkramp eller hjärtinfarkt utan ST-höjning eller skänkelblock) kan behandling med ofraktionerat heparin (UFH) och lågmolekylärt heparin (LMWH) minska risken för reinfarkt och död [4,6]. Vid AMI utan antitrombotisk behandling anger studier från 1970-talet incidensen av asymtomatisk venös tromboembolism (VTE) till 24 procent [9,10,11].

* Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde. Graderingen görs i fyra nivåer; (1) starkt vetenskapligt stöd, (2) måttligt stöd, (3) svagt stöd eller (4) vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt. Se vidare Kapitel 1.8.

Metod

Litteratursökning

I en metaanalys söktes studier med datorsökning (databaser inte angivna) och sökning i referenslistor av funna studier, förfrågan till kollegor och läkemedelsindustrin [8]. Tiden för när sökning gjordes är inte angiven.

Inklusions- och exklusionskriterier

Studier uteslöts om behandlingen kunde styras av undersökare (t ex via alternering eller historiska kontroller) även om studien beskrevs som randomiserad. Man uteslöt även studier som jämförde två olika typer av antikoagulantia eller där man avsiktligt hade annan intervention än standardbehandling med eller utan antikoagulantia. Studierna indelades efter UFH-dosen i låg dos (10 000–20 000 IE/dygn) och hög dos (mer än 20 000 IE/dygn), samt om man samtidigt givit ASA eller inte. För att klassificeras som DVT krävdes att diagnosen bekräftats med fibrinogen-upptagstest (FUT) eller flebografi.

Resultat

I en metaanalys där UFH, utan samtidig behandling med ASA, jämfördes med placebo eller ingen behandling var dödligheten efter 10 dagars uppföljning lägre med hög dos UFH, men inte med låg dos, jämfört med kontrollgruppen [8]. Man måste behandla 29 personer med UFH för att förebygga ett dödsfall. I studierna där UFH plus ASA jämfördes med enbart ASA var dödligheten 0,6 procentenheter lägre i behandlingsgruppen ("number needed to treat", NNT=167).

Lungemboli hos UFH-behandlade, utan samtidig ASA-behandling, redovisades för knappt 5 000 patienter. I många av studierna var UFH-behandlingen öppen och diagnostiken söktes inte systematiskt. I interventionsgruppen drabbades 2 procent av lungemboli mot nästan dubbelt så många i kontrollgruppen (3,9 procent) (OR 0,51; 95 procents KI 0,35 till 0,72). Risken för lungemboli var mycket liten vid samtidig ASA- och UFH-behandling [2,5,7]. Hos de som behandlades med ASA och UFH minskade risken (0,3 procent) jämfört med kontrollgruppen

(0,4 procent) (OR 0,70; 0,53 till 0,93). Nästan alla ingående personer deltog i öppna studier som inte hade lungemboli som primärt effektmått, vilket kan ha lett till underrapportering av denna händelse. Resultaten innebär att man måste behandla 1 000 patienter för att förebygga en lungemboli. Två av dessa studier var mycket stora och hade inte planerat att studera effekten på lungembolier varför detta kan innebära att sådana händelser underrapporterades.

I studier där man systematiskt undersökte deltagarna med FUT var asymtomatisk DVT mindre vanlig med UFH, 4,7 procent mot 16,1 procent hos kontrollgruppen (OR 0,26; 0,16 till 0,42). Ungefär hälften av personerna deltog i dubbelblinda kontrollerade studier. Effekten på asymtomatisk DVT var ungefär lika stor i studier där låg dos som där hög dos av UFH använts.

I de studier, omfattande totalt 633 patienter, där man använt låg dos UFH rapporterades inga allvarliga blödningskomplikationer. I studier där hög dos UFH utan ASA använts, omfattande 2 643 patienter, drabbades 2,3 respektive 1,1 procent av allvarlig blödning (OR 2,24; 1,19 till 4,23). Risken för blödning ökade med nästan 50 procent (OR 1,4; 1,24 till 1,73) när hög dos UFH adderades till ASA-behandling (1,0 respektive 0,7 procent), vilket motsvarar 3 per 1 000 behandlade. Blödningsrisken var likartad oavsett om hög dos UFH hade givits subkutant eller intravenöst.

Sammanfattning

Handläggningen av akut hjärtinfarkt har genomgått en omfattande förändring och i dag är immobiliseringstiden för flertalet patienter mycket kort liksom vårdtiden på sjukhus. De allra flesta behandlas med ASA och ofta med trombolys eller LMWH. Därför är studier från 1970- och 1980-talet av begränsat värde. I dessa studier finner man att hög dos UFH minskar dödlighet och risken för lungemboli men ökar risken för allvarlig blödning. Ingen studie med låg dos UFH är publicerad på 1990-talet eller senare. Om man ger hög dos UFH som tillägg till ASA och trombolys minskas risken för lungemboli med 1 per 1 000 behandlingar till priset av tre allvarliga blödningar.

Tabell 1 Profylax med heparin och lågmolekylärt heparin vid akut hjärtinfarkt.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Collins, 1996 [8]	Systematisk översikt av 26 RCT (73 000) Databaser och år inte angivna Datorsökning Referenslistor Forskare Läkemedelsföretag	Akut hjärtinfarkt Fokus på annat effektmått (reinfarkt eller död) Studier på kliniska lungembolier vid samtidig ASA-behandling; GISSI-2 [2,3] (italienska centrala) [5,7]	I1 UFH utan ASA (2 289) i flera studier var behandlingen öppen K1 (2 335) I2 UFH med ASA (33 968) för dödlighet och blödning 28 888 för LE) öppna studier K2 ASA (33 991 för dödlighet och blödning 28 890 för LE) UFH iv eller sc Låg dos (10–15 000 IE/d) Hög dos (≥20 000 IE/d) FUT utfördes på I (528) K (533) Ungefär hälften i dubbelblinda studier Blödning rapporterad för I (1 322) K (1 321)

FUT = fibrinogenupptagstest; F = flebografi; **I** = interventionsgrupp; **K** = kontrollgrupp

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet	a) I1 284 (11,4%)	Blödningsrapportering inkomplett och olika definitioner i olika studier Inga rapporterade allvarliga blödningar vid låg dos UFH En del studier utan ASA var öppna. Om dessa exkluderades fick man samma resultat som om de var med. Asymtomatisk DVT minskade ungefär lika mycket vid hög- som lågdos UFH
b) symtomatisk LE inte alltid objektivt verifierad, inte systematiskt undersökt	K1 378 (14,9%) OR 0,74 (0,62; 0,87)	
c) asymtomatisk DVT (FUT, F)	I2 2 932 (8,6%) K2 3 092 (9,1%) OR 0,94 (0,90; 0,99)	
d) allvarlig blödning vid hög dos UFH	b) I1 46 (2,0%) K1 91 (3,9%) OR 0,51 (0,35; 0,72)	
Uppföljningstid inte angiven	I2 82 (0,3%) K2 117 (0,4%) OR 0,70 (0,53; 0,93)	
	c) I1 25 (4,7%) K1 86 (16,1%) p<0,0001	
	d) I1 31 (2,3%) K1 14 (1,1%) OR 2,24 (1,19; 4,23)	
	I2 342 (1,0%) K2 234 (0,7%) OR 1,47 (1,24; 1,73)	

Referenser

1. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;1:397-402.
2. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1990;336:65-71.
3. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet* 1990;336:71-5.
4. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990;336:827-30.
5. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992;339:753-70.
6. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996;347:561-8.
7. Col J, Decoster O, Hanique G, et al. Infusion of heparin conjunct to streptokinase accelerates reperfusion of acute myocardial infarction: results of a double blind randomized study (OSIRIS). *Circulation* 1992;86:259.
8. Collins R, MacMahon S, Flather M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996;313:652-9.
9. Emerson PA, Marks P. Preventing thromboembolism after myocardial infarction: effect of low-dose heparin or smoking. *BMJ* 1977;1:18-20.
10. Handley AJ. Low-dose heparin after myocardial infarction. *Lancet* 1972;2:623-4.
11. Warlow C, Terry G, Kenmure AC, et al. A double-blind trial of low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after myocardial infarction. *Lancet* 1973;2:934-6.