

Återinsättning av trombocythämmare **RESTART** ger oss (nästan) hela svaret

Återinsättning av trombocythämmare efter en spontan intrakraniell blödning ökar inte risken för en ny blödning jämfört med att avstå. Tvärtom. Återinsättning verkar till och med minska risken för framtida blödningar. Det är det oväntade resultatet av RESTART-studien som presenterades på den europeiska strokekongressen ESOC i Milano, maj 2019. I denna artikel sammanfattas RESTART av **Erik Lundström**, överläkare vid Akademiska sjukhuset. Pågående studier (RESTART-Fr och STATICH) kommer sannolikt att kunna ge oss ett definitivt svar på denna viktiga kliniska fråga.

Antitrombotiska läkemedel är en av grundbehandlingarna vid ischemisk hjärtsjukdom och stroke. Drygt 40 procent av patienterna som drabbas av en intrakraniell blödning står på dessa läkemedel vid insjuknandet.¹

Den svåra frågan man som kliniker ställs inför är om man vågar återinsätta ett läkemedel som kan orsaka blödningar,^{2,3} eller om man ska avstå och samtidigt öka risken för ischemisk stroke eller hjärtinfarkt.⁴ Konsensus för hur man ska agera saknas.

Observationsstudier anger att risken för blödning eller propp är lika stor, ungefär 2–3 procent per år för vardera intrakraniell blödning och tromboembolisk sjukdom.^{5,6} Men vi vet att resultat från observationsstudier inte ger oss hela sanningen. Bästa bevisen får vi från randomiserade kontrollerade studier.

Därför är RESTART (The REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial)⁷ viktig. Studien presenterades på den europeiska strokekongressen i år och är den första multicenterstudien som jämför återinsättning av trombocythämmare med att avstå återinsättning efter en spontan intrakraniell blödning. Studien inkluderade 537 patienter vid 122 sjukhus i Storbritannien [Tabell 1].

Patienter som randomiserades till återinsättning av antiaggregantia hade proportionellt (men inte statistiskt) färre intrakraniella blödningar (justerat hazard ratio 0,51 {95% konfidensintervall 0,25–1,03}; $p=0,060$), färre större blödningar och samma antal ocklusiva kärlhändelser, jämfört med individer som inte återinsattes på antiaggregantia [Tabell 2].

RESTART var en pragmatisk, prövarledd studie som randomiserade individer i två parallella grupper vid 122 sjukhus i Storbritannien. Studien pågick under 5 år (maj 2013 till 2018). Utvärderingen av blödningen var blindad.

Man inkluderade patienter över 18 år som hade överlevt minst 24 timmar och som hade drabbats av en intrakraniell blödning och som stod på antitrombotiskt läkemedel (antingen trombocythämmare eller antikoagulantia) vid insjuknandet för att förhindra ocklusiv vaskulär sjukdom och där man satt ut läkemedlet för att förhindra progress av blödningen.

Exklusionskriterierna var relativt få. Man avstod för att

inkludera individer där orsaken till blödningen var traumatisk och där det var ischemisk stroke med hemorragisk transformering samt graviditet och amning.

Allokeringen av läkemedlet, det vill säga om man fick eller inte fick trombocythämmare, var känt för patient, behandlande läkare och den lokala provaren. Däremot var de som bedömde biverkningar och utfallet omedvetna om allokeringen.

Studien hade ett rimligt representativt urval av patienter. Vid inkluderingen var medelåldern 76 år, 62 procent hade en lobär blödning, 88 procent hade en eller flera ocklusiva kärlsjukdomar (mestadels ischemisk hjärtsjukdom, ischemisk stroke eller TIA), tre fjärdedelar hade högt blodtryck, en fjärdedel diabetes och en fjärdedel hade förmaksflimmer. Andelen blödning var åt det lägre hållet, runt 1 procent per år. Det kan bero på god blodtryckskontroll, medianvärdet var 130 mmHg systoliskt. Även andelen gastrointestinala blödningar var låg och det kan bero på en hög andel protonpumpshämmare.

RESTART hade en mycket hög uppföljningsgrad (99,3 procent för all data). Följsamheten till behandlingen var också mycket hög: 99 procent vid utskrivning, 93 procent vid både 6 och 12 månader och 89 procent vid 2 år.

Patienterna randomiserades i median efter 76 dagar. Vid inkluderingen stod ungefär hälften på acetylsalicylsyra, en fjärdedel klopidoogrel och en femtedel medicinerade med antikoagulantia.

VILKA SVAGHETER HAR DÅ RESTART?

Man hade en långsam rekryteringstakt och nådde inte sitt mål om 720 patienter. Efter 5 år hade man inkluderat 75 procent (537/720) och man var tvungen att bryta studien på grund av att medlen för studien tog slut. Det visade sig svårare än beräknat att inkludera individer. Screeninglistorna visade att endast var tolfte patient som var möjliga att inkludera randomiserades. Varför randomiserades endast var tolfte individ? Det visade det sig att de behandlande klinikerna *inte var osäkra på* om man skulle återinsätta trombocythämmare eller inte. De flesta ansåg att risken var för stor. Trots att det saknar bevis.

efter spontan intrakraniell blödning?

HUR AGERAR VI NU EFTER RESULTATET FRÅN RESTART?

RESTART är den första randomiserade studien av återinsättning av antitrombotiska läkemedel efter intrakraniell blödning. För närvarande pågår två studier som påminner om RESTART: RESTART-Fr i Frankrike och STATICH i Skandinavien. Det är mycket angeläget att få ett klart svar på denna viktiga fråga och det bästa svaret får vi genom randomiserade studier.

I Sverige leds STATICH av dr Johanna Pennlert och dr Eva-Lotta Glader, båda Umeå universitet. Jag uppmanar alla strokeavdelningar att gå med i denna akademikerledda studie. Studien har en hemsida på adressen www.statich.no.



ERIK LUNDSTRÖM

Överläkare vid Akademiska sjukhuset, Adjungerad universitetslektor, Uppsala universitet
erik.lundstrom@neuro.uu.se

REFERENSER

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324:71–86.
2. Pasquini M, Ccharidimou A, van Asch CJ, et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral haemorrhage. *Stroke* 2014; 45:2643–48.
3. Khan NI, Siddiqui FM, Goldstein JN, et al. Association between previous use of antiplatelet therapy and intracerebral haemorrhage outcomes. *Stroke* 2017; 48:1810–17.
4. Hansen BM, Nilsson OG, Anderson H, Norrving B, Saveland H, Lindgren A. Long term (13 years) prognosis after primary intracerebral haemorrhage: a prospective population based study of long term mortality, prognostic factors and causes of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1150–55.

	Start av trombocythämmare (n=268)	Avstå trombocythämmare (n=269)
Män, n (%)	173 (65 %)	187 (70 %)
Ålder, median (IQR)	77 (69-82)	76 (69-82)
Supratentoriellt och lobar lokalisering	166 (62 %)	166 (62 %)
Median tid sedan intrakraniell blödning, dagar (IQR)	80 (30-149)	71 (29-144)
Val av trombocythämmare		
Acetylsalicylsyra, n (%)	149 (56 %)	150 (56 %)
Klopidogrel, n (%)	117 (44 %)	112 (42 %)
Övrigt, n (%)	2 (< 1%)	7 (2 %)

Tabell 1. Bakgrundsinformation om deltagarna i RESTART.

5. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:660–67.
6. Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain haemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial haemorrhage. *Neurology* 2001; 56:773–77.
7. Salman RA-S, et al "Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial" *Lancet* 2019; DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2.

	Start av trombocythämmare (n=268)	Avstå trombocythämmare (n=269)	Justerat HR (95%CI)	p-värde
Alla större blödningar, n	18	25	0,71 (0,39 – 1,30)	0,27
Alla större ischemiska händelser, n	39	38	1,02 (0,65 – 1,60)	0,92
Alla större blödningar eller ischemiska händelser, n	54	61	0,86 (0,60 – 1,24)	0,43
Större vaskulära händelser, n	45	65	0,65 (0,44 – 0,95)	0,025

Tabell 2. Blödningar som uppstod under uppföljningstiden.