

Gäller för: Verksamhet Neurosjukvård, Verksamhet Akutmedicin och geriatrik

Giltig från: 2026-04-20

Innehållsansvar: David Åberg, (davab1), Universitetssjukhusöverläkare

Giltig till: 2028-04-20

Granskad av: Annika Nordanstig, (annno71), Sektionschef

Godkänd av: Åsa Lundgren Nilsson, (asalu3), Verksamhetschef

Stroke - trombocythämning vid ischemisk stroke

Innehållsförteckning

Stroke - trombocythämning vid ischemisk stroke	1
Innehållsförteckning	1
Syfte – avgränsning – nytt 2023-2024	2
Bakgrund.....	2
Läkemedelsnamn och övriga förkortningar	3
Figur 2 – förenklat flödesschema för trombocythämning	4
Terapival – trombocythämning vid AIS/TIA (kortfattad vägledning)	5
Steg 1: Akut inom 24 timmar från symtomdebut (oavsett förstagångs- eller recidivinsjuknande):	5
Steg 2: Subakut (inklusive DAPT), 6-24 timmar från symtomdebut, eller senare (oavsett förstagångs- eller recidivinsjuknande):.....	7
Subakut vid recidivinsjuknande (möjliga terapibyten):.....	8
Vetenskapligt underlag och kommentarer för terapival.....	9
Laddningsdos	10
Dubbel trombocythämning (DAPT)	11
Trombocythämning vid dissektion, stentinläggning & karotiskirurgi.....	12
Subakut – andra alternativ och blödningsrisk.....	13
Terapibyte vid recidiv	15
Antikoagulation, insättning, uppehåll och TH-bryggterapi.....	15
Hjärnblödning – återinsättning av TH eller NOAK?.....	15
ASA -och Clopidogrelresistens	16
Trombocythämningstest (THT).....	16
Andra faktorer som påverkar trombocythämning.....	17
Praktiskt om trombocythämningstest (THT) inklusive tolkning	18

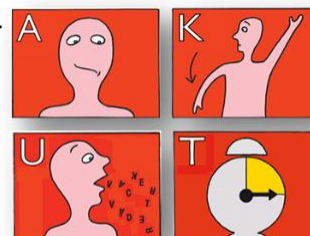
Uppföljning, utvärdering och revision.....	19
Dokumentation - referenser:	19
Revideringar i denna version:	23

Syfte – avgränsning – nytt 2023-2024

Vi vill ge en vägledning för behandling med trombocythämning vid akut ischemisk stroke (AIS) eller transitorisk ischemisk attack (TIA) vid förstagångsinsjuknande samt vid recidiv inklusive trombocythämningstest. Antikoagulation berörs endast i relation till trombocythämning (TH).

Rutinen vänder sig både till akutprimärjourer och strokeläkare, och vi har därför delat upp rutinen i en lättläst Figur 1, följt av kortfattade råd, och en genomgång av det vetenskapliga underlaget, inklusive andra faktorer som påverkar trombembolism och blödningsrisk.

Uppdateringen 2023 jämfört med 2021 och 2019, berör aktuella varunamn, uppdatering om förkortningar, några förtydliganden, bryggterapi till NOAK-behandling, tolkning av trombocythämningstest och det vetenskapliga underlaget. När det gäller rena TH rekommendationer har vi 2024 inte några nya riktlinjer. Med det nya luftigare utseendet för rutiner i SOFIA STY 2024 så gör det större typsnittet och smalare kolumner att sidantalet ökat kraftigt och man kan då välja att bara skriva ut sidorna 1-8 för att sätta upp på expeditioner.



Figur 1.
Akut
-
teste
t
upp
märkt

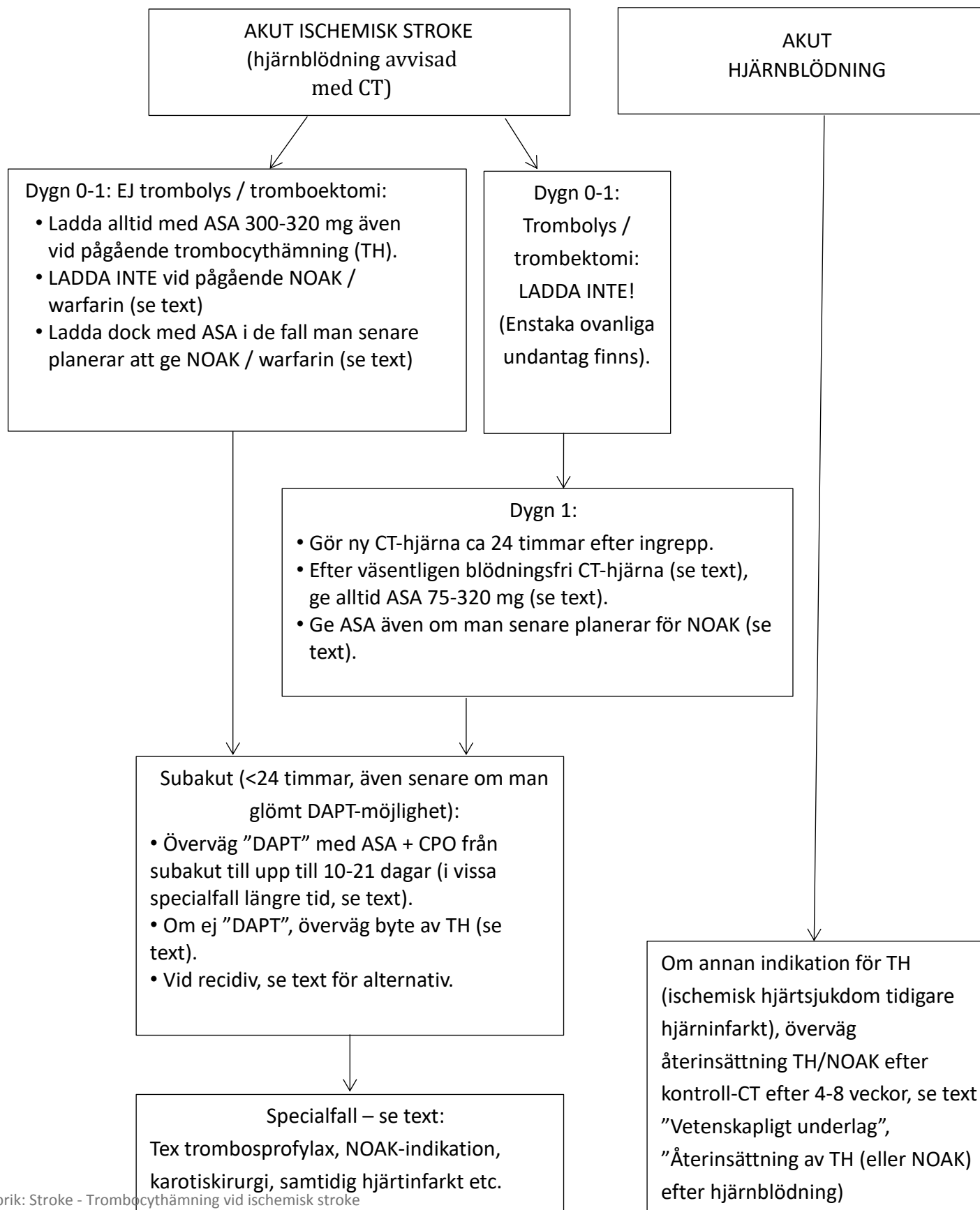
Bakgrund

Det finns flera alternativa farmakologiska trombocythämningssbehandlingar, med sina för- och nackdelar, vilket är skälet till detta dokument. De vanligaste begreppen vid litteratursökning är på svenska trombocythämning, TH, på engelska oftast poststroke ”antiplatelet therapy”, APT. Det finns också en del särskilda beaktanden av TH i det akuta (<1 dygn) och det subakuta skedet (efter 1 dygn) i synnerhet då man genomför trombolys eller trombektomi. I det subakuta skedet finns flera relativt likvärdiga alternativ. Till sist finns TH som har andra huvudindikationer men som i vissa lägen kan användas för AIS/TIA. Trombocythämningstest (THT) för värdering av cerebral arteriell trombembolism är mindre beskriven men kan användas undantagsvis.

Läkemedelsnamn och övriga förkortningar

- Acetylsalicylsyra (ASA, Trombyl®, Aspirin®, Treo®, Bamyl®, apotekstillverkad (APL) suppositorium, samt även som intravenöst licenspreparat).
- Cilostazol (CLZ, Pletal®) med huvudindikation perifer arteriell insufficiens.
- Clopidogrel (CPO, flera märken under namn Clopidogrel®, Plavix®, Grepid® och Cloriocard®).
- DAPT (Dual antiplatelet therapy, Svenska: dubbel trombocythämning): Engelsk vedertagen förkortning som hänvisar till ASA+CPO eller ASA+TCG dubbelbehandling. Ibland anges ASA+DPM vara DAPT, vilket inte är korrekt i litteraturen.
- Dipyridamol (DPM, Dipyridamol Alternova® som enda märke 2023). Diprasorin®, Persantin® och Asasantin® är avregistrerade sedan 2022 och 2018.
- Eptifibatid (EPT, Integrilin®). Intravenös kortvarig peroperativ behandling vid stentinläggning.
- Prasugrel (PRG, Efient®).
- SAPT (Single antiplatelet therapy. Svenska enkel trombocythämning). Enbart t ex ASA eller CPO.
- Ticagrelor (TCG, Brilique®), Finns även som intravenöst (licens).
- Tirofiban (TFB, Aggrastat ®). Intravenös kortvarig peroperativ behandling vid stentinläggning.
- Övriga förkortningar:
 - AIS; akut ischemisk stroke.
 - APT; antiplatelet therapy. Begrepp för all terapi med trombocythämning.
 - ESO; European stroke organization.
 - FASS; Farmaceutiska specialiteter i Sverige.
 - NOAK; Non-vitamin K orala antikoagulantia.
 - TIA; transitorisk ischemisk attack.
 - TH; trombocythämning (motsvarar det engelska ”APT”).
 - THT; trombocythämningstest.
 - # Se mer omfattande kommentar i vetenskapligt underlag.

Figur 2 – förenklat flödesschema för trombocythämning



Terapival – trombocythämning vid AIS/TIA (kortfattad vägledning)

Steg 1: Akut inom 24 timmar från symtomdebut (oavsett förstagångs- eller recidivinsjuknande):

Så fort CT-hjärna avvisat intracerebral blödning (mindre sekundär hemorrhagi kan få föreligga).

Utan trombolys:

- Förstagångsinsjuknande: Ladda med 300-320mg ASA (peroralt eller suppositorium) så snabbt det går.
- Recidivinsjuknande: Ladda med 300-320mg ASA även om pat redan har trombocythämning (oavsett CPO, ASA el DPM).
- Om patient redan har NOAK el warfarin: **Grundregel:** Var återhållsam med ASA-laddning#, dock råder stort inslag av individuella bedömningar.
 - **Vid TIA och warfarin:** Grundregeln är att inte ladda med ASA, men om $PK < 1,5$, kan man överväga ASA-laddning (särskilt vid svår ateroskleros) och Warfarin måste då sättas ut#. Ofta sätts warfarin ut pga indikation för NOAK.
 - **Vid AIS och warfarin:** Samma regel som för TIA och warfarin, dock ännu större återhållsamhet med ASA-laddning då större AIS-volym ger större blödningsrisk#.
 - **Vid TIA och NOAK.** Undvik ASA-laddning, överväg hellre byte av NOAK (t ex Dabigatran dvs Pradaxa™). Undantag: Om det gått mer än två halveringstider efter intag av NOAK, ibland lite mindre (6-24 timmar), kan man överväga ASA-laddning vid hög indikation (svår ateroskleros)#.
 - **Vid AIS och NOAK:** pausa NOAK som regel 2-6 dygn (se nedan) och leta andra embolikällor. Kunskapsläget är oklart#, men många väljer att ladda med ASA efter 6-24 timmar (som ovan), och sedan stå på ASA 75mg tills återinsättning av, eller byte till annan, NOAK.

Vid trombolys:

- Ge inte ASA innan trombolys! Ett dygn efter genomförd trombolys, efter att kontroll-CT-hjärna (ca 1 dygn efter ingrepp) avvisat större sekundär hemorrhagi, ge 75-320mg ASA.
- Ge heller ingen annan tromboprofylax (LMWH, gäller alla doser), antikoagulation, eller andra preparat med blodförtunnande verkan (t ex NSAID) innan kontroll-CT genomförts.

Vid trombektomi:

- Liknande praxis som för trombolys, dvs ASA 75-320 mg efter kontroll-CT hjärna med dubbelenergi-protokoll ca 1 dygn efter ingrepp. TH har här ett ännu större inslag av individuell bedömning av neurolog/interventionist. Till exempel kan interventionist bedöma att ASA ändå bör ges vid s k tandemokklusion eller då stent har behövt sättas#.
- **Obs – ladda inte med enbart CPO** som inte har någon påvisad akuteffekt vid AIS (undantag ASA-allergi).
- **Obs – vänta inte med att ladda med ASA**, bara för att man kanske kommer att upptäcka ett förmaksflimmer som senare kan kräva terapibyte till NOAK. Praxis är att ge ladda med ASA, och senare gå över till NOAK.
- **Trombocythämning (TH) som ”brygningsterapi”** vid NOAK-indikation vid kardiell emboli (oftast förmaksflimmer). Vi rekommenderat att TH pågår fram till att NOAK inleds efter 2-6 dygn (efter hjärnfarktens storlek, ²), och att trombocythämning avslutas samtidigt som NOAK sätts in. Endast i undantagsfall bör TH läggas ovanpå NOAK (se även ovan) och helst under så kort tid som möjligt (t ex vid ischemisk stroke och samtidigt koronart stent och förmaksflimmer).

Steg 2: Subakut (inklusive DAPT), 6-24 timmar från symtomdebut, eller senare (oavsett förstagångs- eller recidivinsjuknande):

- **Alt 1 – DAPT med CPO + ASA.** Om mindre AIS (NIHSS 0-3), dvs med låg risk för blödning eller högrisk-TIA (ABCD2 score 4-8 poäng¹, se även Figur 3, överväg DAPT-behandling inom 24 tim från

insjuknandet.

DAPT innebär att utöver ASA 75mg per dygn, lägga till CPO (laddningsdos 300-600 mg, därefter 75mg per dygn) i upp till 10-21 dagar, (se vetenskapligt underlag nedan

Figur 3. ABCD2 score (Johnston-SC 2007).

Ålder: 1p = >60 år, 0p = <60 år

Blodtryck: 1p = >140/90, 0p = <140/90

Klinisk bild under aktuell TIA/stroke

2p = hemipares, även i kombination med andra symtom

1p = talsvårigheter utan svaghet

0p = övriga symtom

Symtomens varaktighet

2p = >60 minuter

1p = 10-59 minuter

0p = < 10 minuter

Diabetes: 1p = diabetes (tidigare eller ny), 0p = ingen diabetes

baserat på POINT-³, CHANCE-studien⁴, dessa båda poolade⁵).

DAPT måste dock alltid ske efter en individuell bedömning.

Ibland konstateras dessa poäng senare i förloppet än 24 timmar efter insjuknande, och detta har evidens för upp till 72 timmar⁶.

Om trombolys har skett, är det index NIHSS-poängen (studerat för NIHSS 0-5 poäng) som ska räknas ⁷, och att kontroll-CT ska ha genomförts.

- **Alt 2 – DAPT med TCG + ASA.** Om mindre AIS (NIHSS 0-5), eller högrisk-TIA (6-8 poäng på ABCD2 score). Ej studerat om trombolys eller trombektomi gjorts först. Ladda med TCG 2 tabl à 90mg (dvs 180mg), sedan 90mg, 1x2 t o m dag 30 ⁸. Detta kan övervägas om pat tagit Omeprazol och därför inte bör ta Clopidogrel pga interaktion.
- **Alt 3.** Avsluta ASA, och gå över till CPO 75 mg per dygn.
- **Alt 4.** Fortsätt med ASA, lägg i så fall även till DPM (depot) 200 mg till kvällen som efter en vecka höjs till 200 mg 1x2.
- **Alt 5.** I enstaka specialfall med svår recidivrisk (dvs utanför algoritmerna i Alt 1-2); t ex ful ateromatosis i kärlen, vissa dissektioner: Fortsätt med ASA 75 mg per dygn och överväg DAPT med CPO 75mg/dygn i 1-3 mån. Blödningsrisken ökar med tiden och framför allt är längre tid av DAPT än 3mån är svår att försvara. DAPT baseras alltid på en individuell bedömning

och någon gång kan tiden förlängas ytterligare. Hela Alt 5 har låg evidens, och mycket av rekommendationerna grundas på praxis.

- **Alt 6.** Fortsätt med enbart ASA 75 mg per dygn (eller supp ASA 60 mg per dygn). Alt 1-4 är dock bättre.
- **Vid karotis- eller vertebralisdissektioner.** DAPT i 3 veckor till 3 månader, följt av SAPT i 3 månader eller livslångt#.
- **Stentinläggning.** Dessa är dels på vitalindikation oftast med föregående trombektomi, eller enstaka subakuta elektiva. Ordinationer är i hög grad individanpassade av interventionist. Dock som regel DAPT med ASA 75 mg per dygn samt CPO 75 mg eller TCG 90 mg (1x2) per dygn i 3 månader. Härefter enbart ASA eller CPO 75 mg per dygn i ytterligare 3 månader, oftast livslångt#.
- **Karotiskirurgi.** Ofta ges DAPT med ASA+CPO före planerad karotiskirurgi med fortsättning till 1 månad efter kirurgi#.
- **Vid såväl dissektion, stent och karotiskirurgi där samtidig kardiell embolikälla finns,** ska antikoagulation övervägas, eventuellt med tillägg av SAPT#. Detta kräver individuella beslut av specialist med vana av dessa tillstånd (oftast neurolog).

Subakut vid recidivinsjuknande (möjliga terapibyten):

Vid akut recidiv-AIS, ladda som ovan, I det subakuta förloppet ska överväga utredning av annan etiologi än vid första insjuknandet och även försöka optimera riskfaktorer (rökning inklusive passiv rökning, lipider, blodtryck, fysisk aktivitet). Vad gäller TH, kan man överväga följande relativt likvärdiga TH-alternativ (alt 1-4).

- **Alt 1.** Om tidigare enbart ASA, byt till CPO.
- **Alt 2.** Om tidigare CPO, byt till ASA + DPM eller byt till enbart ASA.
- **Alt 3.** Om tidigare ASA + DPM, byt till CPO.
- **Alt 4.** Om tidigare enbart ASA, lägg till DPM (som ovan).
- **Ytterligare alternativ:** Om alla tidigare alternativ prövats så finns specialfall med lägre evidensgrad:

- **Ticagrelor** (TCG, Brilique®, Tabl 90mg, 1x2, laddningsdos 180mg) som singel-TH har ingen rekommenderad indikation vid AIS/TIA⁹. Dock har TCG indikation som del av DAPT dag 0-30, se ovan⁸, och vid samtidig hjärtinfarkt/ instabil angina¹⁰ oftast som tillägg till ASA under 3 månader eller 12 månader. Vidare finns indikation vid AIS pga höggradig (upp till 50%) icke-signifikant carotis-ateroskleros¹¹. Vid avslutande av TCG efter 1 år, tänk på att byta till CPO och/eller behålla ASA). TCG kan också övervägas om CPO är olämplig pga dess interaktion med omeprazol (FASS). TCG-behandling är i hög grad en individuell riskbedömning, eventuellt i samråd med kardiolog.
- **Cilostazol** (CLZ, Pletal ®, Tabl 100mg, 1x2) som monoterapi eller som tillägg till ASA eller CPO. Det finns en del interaktioner, läs om det i FASS. Det finns god evidens för stroke-prevention i asiatiska populationer men studier har inte gjorts i USA eller Europa och är inte godkänt i FASS för stroke-prevention.
- **Trombocythämningstest** (THT) avråder vi från men kan göras i specialfall, se nedan för tillvägagångssätt och tolkning.
- **Prasugrel** (PRG, Efient ®, Tabl 10mg 1x1, laddningsdos 60mg), PRG är kontraindicerad för behandling av AIS/TIA i FASS efter originalstudien för AKS¹², men man kan ändå i specialfall överväga behandling efter en nyare studie¹³, se vetenskapligt underlag nedan. Behandling innebär en individuell bedömning, gärna i samråd med kardiolog.
- **ASA med rivaroxaban 2,5mg 1x2**. Detta har ingen primär indikation för AIS/TIA men Compass-studien¹⁴ visade 2018att patienter med perifer artär sjukdom eller samtidig uttalad karotis-ateroskleros har nytta av denna behandling (se vetenskapligt underlag). Behandling innebär en individuell bedömning, gärna i samråd med kärlkirurg.

Vetenskapligt underlag och kommentarer för terapival

Eftersom många enskilda studier har gjorts på trombocythämning vid stroke, och då detta underlag inte tillåter en fullständig rapport av alla referenser, så refererar vi i första hand till stora meta-analyser och riktlinjer, framför allt ESO guidelines. I dessa kan man finna referenser till enskilda kliniska originalstudier. I några fall har vi valt att ta med enskilda viktiga originalreferenser.

Laddningsdos

ASA är det enda läkemedlet som har visat sig ha egen akut insättande klinisk TH-effekt, medan andra TH är långsammare¹⁵⁻¹⁷ eller inte studerade. I en akutsituation är det därför alltid ASA läkemedlet som ska sättas in. Eftersom patienterna ofta är hypertromboga akut så finns det skäl att ladda med ASA 300-320mg, även om pat haft ASA 75 mg tidigare (som patienten ju också kan ha missat att ta). Om ASA inte kan ges (t ex vid allergi) och CPO är enda alternativet, så bör man ladda med 300mg CPO (laddningsdosen vid instabil angina är 300mg och vid genomförd PCI är den 600mg). Vid ASA-allergi är även numer TCG ett alternativ i laddningsdosen 180mg (2 st 90mg tabl)⁹, se även stycket om TCG längre ner.

Om patienten har **warfarin eller NOAK** så finns det lite evidens för hur man ska göra. Vid warfarin brukar man anse att det är säkert att göra likvortappning vid PK <1,5 (rutin på Sahlgrenska sjukhuset) och även i litteraturen¹⁸. Därför kan man hävda att det inte är farligt att ladda med ASA om PK <1,5. Vid absolut warfarin indikation (t ex mitralstenos, mekanisk klaff, kammartromb eller svår hjärtsvikt), måste man behålla warfarin, men i övriga fall bör man överväga byte till NOAK. Vilken NOAK som har bäst data kliniska data behandlas inte här, men det kan vara värt att beakta Dabigatran har en specifik antidot och även viss TH-effekt in vitro¹⁹. Sedan är det värt att notera att ASA har använts ovanpå Warfarin vid hjärtinfarktbehandling²⁰. Det medför att det förmodligen är ganska säker att ladda med ASA ovanpå warfarin om patienten bara haft en TIA, och man har stark ASA-indikation, t ex svår ateroskleros.

Vid TIA kan man byta **från warfarin till NOAK** så fort PK <2,0 (gäller Apixaban enligt FASS), och mellan olika NOAK från den ena dagen till den andra. Vid AIS har man blödningsrisken att beakta som ökar med större infarkt, varför man både för NOAK och warfarin ska pausa i 2-6 dagar (se nedan, ”Antikoagulation, insättning, uppehåll och TH-bryggterapi”). När det gäller likvor-punktion kan det vara bra att ha som jämförelse att man vill ha pausning för NOAK med en halveringstid (ca 12 timmar) vid nödindikation och två-fyra halveringstider vid elektiv indikation, om man inte reverserar¹⁸. Detta ger en viss indikation att det kan betraktas som säkert att ge TH efter 12-72 timmar efter utsättning av NOAK. Här finns också allmänna råd att läsa från Svenska Sällskapet för trombos och hemostas (<https://www.ssth.se/>).

Vid trombolys och trombektomi ges laddningsdoser efter kontroll-CT-hjärna gjorts efter ca 24 timmar²¹. Någon gång vid mycket svår ateroskleros, t ex vid tandemokklusioner (stenos eller ocklusion i både carotis och intrakraniellt), så måste man ibland ladda med ASA under

trombektomi-ingreppet och även ge intravenös trombocythämning²². Då man givit intravenös kontrast vid trombektomi eller försök till trombektomi behövs i regel CT-kontroll med dubbelenergi protokoll, vilket skiljer ut vad som är postinfarktblödning och kontrastläckage²³. I sådana fall kan också CT-kontrollen behöva utökas med CT-angio för att veta att man inte har retrombos i stentet. Detta är undantagsfall för specialister och neurointerventionister.

Dubbel trombocythämning (DAPT)

Det kan vara så att CPO har en egen akut effekt om det ges inom 24 timmar, det är bara det att man inte studerat CPO givet ensamt på det sättet, utan i akutsituationen har CPO alltid givits som tillägg till ASA (som i CHANCE⁴ och POINT-studien³). I en kinesisk population (CHANCE-studien⁴) laddade man med 300mg CPO vid TIA och minor stroke inom 24 timmar, men då har man samtidigt givit ASA 75mg. I den senare POINT-studien har man laddat med 600mg CPO+ASA inom 12 timmar³. I POINT-studien visade post-hoc analys betydligt sämre effekt av CPO givet inom 6 timmar, jämfört med efter 6 timmar. Detta indikerar att det inte är viktigt att ladda med CPO inom 6 timmar post-stroke, men däremot inom 12 timmar (givet de andra villkoren, se ovan alternativ 1). I den meta-analys där man poolat data för CPO+ASA såg man att då dessa givits i genomsnitt 7,4 timmar post-stroke, så var nyttan av CPO+ASA störst dag 0-7, som sin tur var något bättre än dag 0-30 medan för dag 31-90 inte visade man ingen signifikant nytta⁵. När man ser på kurvorna (Figur 2 i publikationen), syns att nyttan kulminerar omkring dag 21, varför rekommendationen har blivit att man kan dubbelbehandla med ASA+CPO upp till dag 10–21, med återhållsamhet vid stor blödningsrisk, t ex stora stroke (t ex mediainfarkter) eller magsår. Meta-analysens⁵ konklusion är att DAPT insatt inom 24 timmar under definierade betingelser (se ovan, alternativ 1) är av nytta om den pågår upp mellan dag 1 till dag 21, med störst nytta dag 1-10. Nyligen har man också i en observationsstudie prövat om DAPT kan ges efter trombolys (vid NIHSS 0-5p)⁷, dvs ungefär som i CHANCE⁴ och POINT-studierna³. Man såg framför allt att det inte gav fler blödningar, och en liten tendens till bättre funktionellt oberoende efter 3 månader⁷. Under 2020 kom även THALES-studien med TCG + ASA givet vid högrisk-TIA (ABCD2 score 6–8 poäng) eller vid mindre AIS (NIHSS 0–5 poäng) under dag 0-30, och visade signifikant mindre recidiv vid 30 dagar⁸. TCG+ASA kan särskilt framhållas om man har samtidigt protonpumpshämmare, eftersom TCG inte har någon interaktion med protonpumpshämmare, som CPO de facto har med omeprazol (FASS, samt janusinfo - interaktioner). Trippelterapi med CPO+DPM+ASA har

prövats men dessa har ingen signifikant nytta pga den ökade blödningsrisken²⁴.

Frågan har några gånger kommit upp om akut insättning (inom 24 timmar) och varför man har olika tidsfönstren för DAPT vid ASA+CPO och ASA+TCG. Svaret är att studierna är gjorda sådana, men att man bör göra individuella bedömningar efter biologisk nytta-risk och ibland t o m våga ändra behandlingstiderna. Det finns exempelvis stark anledning att insätta DAPT även efter 24 timmar, om har rätt ABCD2 och NIHSS (t ex om någon missat att ge DAPT vid en helgrondning). Detta är nyligen visat i en kinesisk studie där man tillät insättning upp till 72 timmar efter högrisk TIA (ABCD2>4p), dock bara upp till 24 timmar efter minor stroke (NIHSS 0-5), båda med krav av signifikant påvisad storkärlsjukdom⁶. Det ska nämnas att påvisad storkärlssjukdom inte var ett krav för inklusion i nämnda CHANCE⁴ och POINT³-studierna. I den kinesiska studien⁶ gavs Clopidogrel ovanpå Trombyl under 21 dagar, precis som CHANCE och POINT. I Sveriges kommuner och regioners rapport ”Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp. Stroke och TIA - tidiga insatser och vård”, utgivet 2022-09-15, finns också en något förenklad algoritm med färre hänsynstagande till specialsituationer för DAPT.

Trombocythämning vid dissektion, stentinläggning & karotiskirurgi

Riktlinjerna för dessa situationer har måttlig men inte omfattande evidens och har därför hög grad av individuell riskbedömning, och operatörerna gör ofta specialordinationer. Viktigt är också att beakta de stora infarktens högre blödningsrisk, i synnerhet kortikala infarkter över 1,5 cm diameter och tidigt i förloppet 2-6 dagar efter insjuknande (se ”Antikoagulation, insättning, uppehåll och TH-bryggterapi”). Detta gör att man ibland måste avstå från DAPT och bara ha SAPT-behandling.

När en dissektion uppstått betraktas den som högtrombogen, i synnerhet om man påvisat embolisering med synliga infarkter eller tromber. Även utan påvisade embolier brukar man rekommendera DAPT i minst 3 veckor. Enligt lokal praxis på Sahlgrenska sjukhuset brukar vi rekommendera DAPT i 3 månader (både med påvisad och ej påvisar emboli), därefter ytterligare 3 månader på SAPT. Detta grundas på en anpassning från riktlinjer från ESO 2021 som rekommenderar DAPT i 3 veckor vid artärdissektioner, följt av SAPT utan särskild tidsrekommendation²⁵. ESO framhåller också att NOAK kan ges, men med lite lägre rekommendationsgrad än för DAPT²⁵, vilket utgår från

data i en citerad nyckelartikel²⁶. En annan ESO guideline från 2022 som egentligen berör intrakraniell ateroskleros rekommenderar 3 mån DAPT²⁷, vilket har bidragit till att även extrakraniella dissektioner får lite längre DAPT än 3 veckor, och därför rekommenderar vi oftast DAPT i 3 mån. En annan intressant några år äldre studie data för olika typer av dissektioner (intrakraniella, extrakraniella, spontana, traumatiska), där traumatiska dissektioner och intrakraniella dissektioner har sämre utfall²⁸. I nämnda något äldre studie var TH givet som SAPT eller NOAK eller NOAK+SAPT, där sistnämnda gruppen hade sämre utfall.

Ibland måste stenoser eller dissektioner trombektomeras och det kan gå till att stent måste sättas. I alla normalfall är det ett s k ”bare metal stent”, som kräver DAPT men inte så lång tid som för koronara ”drug-eluting stent”. Ofta laddar man med ASA 500mg iv under ingreppet. Då det är viktigt med tidig DAPT tidigareläggs kontroll-CT hjärna med dubbelenergi-protokoll till omkring 12 timmar. Om man då inte har blödning så laddar man med ytterligare CLO eller TCG^{29, 30}. I regel har man då 3 månader med DAPT, varefter många fortsätter med SAPT i 3 månader eller oftast t o m livslångt^{29, 30}.

I samma studier beskrivs även situationen med karotiskirurgi, där DAPT följt av SAPT ges i nästan samma grad som för dissektioner^{29, 30}. I lokala riktlinjer på Sahlgrenska sjukhuset ges DAPT i regel fram till karotisoperation och 1 månad efteråt, därefter oftast livslång SAPT.

För både dissektion²⁵, stent, och karotisoperation²⁵ finns alternativet att ge antikoagulation istället för DAPT eller SAPT, om man har kardiell embolikälla, allt efter en individuell bedömning. Antikoagulation med SAPT är också ett alternativ som kan övervägas i specialfall, dock med låg evidensgrad.

Subakut – andra alternativ och blödningsrisk

I det subakuta skedet efter 24 timmar finns **andra TH-alternativ** där också **blödningsrisk** kan behöva beaktas. Man anser att ASA + DPM är likvärdigt med CPO, medan båda alternativen är lite bättre än ASA monoterapi^{4, 16}. ASA + CPO har en bättre effekt på att förhindra generell arteriell tromboembolism men har också en ökad blödningsrisk³¹, varför man bör ge den regimen enbart till utvalda grupper (ful ateromatos, dissektioner, nylig carotisoperation, multipla recidiv, patienter med stent).

Vad gäller **specifik blödningsrisk**, ser man i de nämnda CHANCE och POINT-studiernas meta-analys⁵, såg man 0,3% i DAPT-gruppen mot

0,2% för singel-ASA-gruppen får hjärnblödningar med 3 månaders behandling. All blödningsförekomst var 2.5% i DAPT-gruppen mot 1,3% i singel-ASA-gruppen. Detta visar tydligt att vid stor blödningsrisk är det extra viktigt att inte ge dubbel trombocythämning (t ex stora infarkter som mediainfarkt eller vid amyloid angiopati), och att helst inte sträcka ut behandlingstiderna för DAPT mer än vad som tydligt är vetenskapligt belagt. Att ASA + DPM inte förlorat sin plats, stöds av en svensk observationsstudie som visar att recidiv-stroke förebyggs lite bättre av ASA + DPM än enbart CPO^{32,33}. Att ASA + DPM har en plats som sekundärprevention efter ischemisk stroke, visas även i nyliga meta-analyser där man ser en likvärdig sekundärpreventiv effekt jämfört med enbart CPO^{33,34}. Man ser dessutom en relativt gynnsam risk-nytta profil vad gäller blödningsrisk för ASA + DPM.

Ticagrelor (TCG) singelbehandling har prövats för AIS/TIA men har inte bättre effekt än singel-ASA⁹, och rekommenderas inte som laddningsdos eller singel-behandling. TCG har dock indikation som del av DAPT, se ovan⁸, samt vid samtidig hjärtinfarkt/ instabil angina¹⁰. Vidare finns indikation vid AIS pga höggradig (upp till 50%) icke-signifikant carotis-ateroskleros¹¹, oftast som tillägg till ASA under 3 månader och 12 månader vid samtidig hjärtinfarkt/instabil angina.

Prasugrel (PRG) är kontraindicerad för behandling av AIS/TIA i FASS då man i originalstudien för AKS såg sämre utfall med PRG än med CPO¹². Man kan ändå i specialfall överväga behandling i enlighet med en nyare studie där man vid tidigare AIS och samtidig hjärtinfarkt/instabil angina¹³, såg en minskning av stroke hos dem under 75 år, framför allt vid behandling över tre månaders tid. Behandling innebär en individuell bedömning, gärna i samråd med kardiolog.

ASA med rivaroxaban 2,5 mg 1x2. Detta har ingen primär indikation för AIS/TIA men Compass-studien¹⁴ visade 2018 att patienter med perifer artär sjukdom eller samtidig uttalad karotis-ateroskleros (ej symtomgivande >50% stenosis eller symtomgivande tromboembolierad/stentad) har nytta av denna behandling. Behandling kan alltså vara indicerad men är en individuell bedömning, gärna i samråd med kärlkirurg.

Tiklopidin (250mg 1x2) i monoterapi var tidigare ett alternativ som trombocythämning. Tiklopidin avregistrerades dock 2003 men finns som parallellimporterad Ticlid®, dock utan vanlig FASS-text. Eftersom det finns allvarliga biverkningar, bl a benmärshämning bör vita blodkroppar kontrolleras under de första 3 månaderna. Av denna anledning används det numer knappast vid AIS/TIA, inte ens i specialfall.

Terapibyte vid recidiv

I en nylig meta-analys med 5 ingående studier har man utan värdering med TH från början haft ASA och sedan **vid recidivet bytt till eller lagt till CPO** (4 studier) eller TCG (1 studie)³⁵. I denna meta-analys uppnåddes en för återinsjuknande relativ risk på 0,7. Man kan rikta kritik mot urvalet och olikheter i byte eller tillägg av TH, men studien visar att det troligen finns skäl att överväga byte av TH vid recidiv. Det kan finnas skäl att även byta till andra TH än de som i det aktuella skedet hunnit studeras (se våra förslag ovan).

Antikoagulation, insättning, uppehåll och TH-bryggterapi

Nyinsättning av NOAK utan tidigare hjärnblödning är aktuellt vid kardiella embolikällor. Tidigare rekommenderade vi TH pågår fram till att NOAK inleds efter 1-3-6-12 dygn (efter hjärninfarktens storlek, Figur 9 i referensen³⁶. Under 2023 kom emellertid en investigator-initierad, randomiserad open-label studie vid 103 kliniker i 15 länder med 2013 deltagare, den s k ELAN-studien². Den visade att tidigarelagd antikoagulation inom 2 dygn för mindre AIS (<1,5cm), samt för mellanstora AIS inom mediakärlområdet och 6-7 dygn för major AIS (>1,5cm inom posterior- samt anteriorkärlområdena samt för hela mediakärlområdet), inte gav fler hjärnblödningar än den tidigare rutinen med 3-6-12 dagar³⁶. Man såg t o m en tendens till bättre risk-nytta förhållanden med tidigare insättning². Detta har hösten 2023 inte slagit igenom till riktlinjer, men på Stroke Sahlgrenska tillämpar vi 2 och 6-dagars regeln vid insättning av NOAK, oftast föregått av några dagar med TH-bryggningsterapi. TH-bryggningsterapin fram till NOAK är dock mer av praxis och har ingen tydlig evidens.

Hjärnblödning – återinsättning av TH eller NOAK?

Återinsättning av TH (eller NOAK) efter hjärnblödning kan vara aktuellt vid hög indikation (ischemisk hjärtsjukdom eller tidigare ischemisk stroke). Tidigare har man varit mycket återhållsam med detta och dessutom ganska långt efter hjärnblödning 10-30 veckor³⁷, men idag sker detta regelmässigt efter kontroll-CT omkring 4-8 veckor efter hjärnblödning enligt ESC guidelines (2016)³⁶. Risken för recidivblödning är störst vid amyloid angiopati, kortikala blödningar och några andra specialfall (se Figur 10, ESC³⁶) och i de fallen bör man fortfarande avstå från TH, oftast livslångt. Dock såg man i en nylig studie att

hjärnblödningarna var något färre i gruppen (median 80 dagar för behandlingsstart) där man återinsatte TH än de som inte fick TH³⁸.

ASA -och Clopidogrelresistens

Det finns rapporterad ”resistens” mot ASA och CPO, ända upp till runt 30-83% i vissa studier³⁹. Dock kan man räkna med resistensen förmodligen till en del är partiell och att det i dessa lägen kan vara bra med dubbel trombocythämning³⁹. Vid flera TIA eller stroke-recidiv på TH-behandling är det oftast viktigare att utöka letandet efter embolikällor (eller etiologier), även om THT-test också kan ha ett värde (nedan). ASA- och CPO-resistens m a p AIS/TIA är mestadels publicerat som laboratoriedata utan koppling till klinik. CPO-resistens lär öka vid samtidig användning av vissa läkemedel, t ex PPI-preparat. I detta sammanhang har det rapporterats att Pantoprazol är det bästa preparatet att använda, även om det vetenskapliga underlaget inte är så starkt. Ranitidin (H2-blockerare) är också en ett alternativ till PPI i dessa lägen.

För CPO finns även genetisk testning av CYP2C19 loss-of-function, dvs för CPO:s omvandling till aktiv trombocythämmare. Här har studier gjorts på AIS/TIA som visar att man har ökad risk för recidiv vid både heterozygot och homozygot ”loss-of-function”⁴⁰. För patienter med minor AIS eller högrisk-TIA och heterozygot eller homozygot loss-of-function medför TCG+ASA lägre risk för ischemisk stroke inom 90 dagar än CPO+ASA, med ökad risk för alla allvarliga och mindre blödningar men ej enbart allvarlig blödning⁴¹. Huruvida detta beror på att TCG men inte CPO funkar för just dessa patienter eller för att TCG är generellt bättre än CPO är dock oklart. Fördel med gentest är också att man slipper svårigheten med funktionella THT-test som påverkas av infektioner och inflammation. Det är emellertid dyrt och hälsoekonomiskt har man inte bedömt det lönsamt att införa sådan genetisk testning.

Trombocythämningstest (THT)

Vid recidiv av AIS/TIA kan det vara tilltalande att genomföra THT. Dock har THT som ovan beskrivits dålig evidens på arteriell trombembolism, i synnerhet vad det gäller cerebral sådan. Det finns lite bättre data på när det gäller att värdera blödningsrisk och THT-test används därför som rutin inför vissa thoraxkirurgiska ingrepp. I en ganska ny studie på en asiatisk population har man visat nytta av THT-test där man hittat CLO-resistens 3 månader efter PCI⁴², Man lade då till CLZ till ASA+CPO, och observerade bättre utfall i ett kombinerat utfallsmått av kardiella och cerebrovaskulära händelser, medan för

utfallet enbart stroke hade man alltför få fall för att uppnå signifikans. Detta indikerar att man i vissa lägen kan ha nytta av THT-test. THT har också kommit i bruk för att säkerställa följsamhet till att patienter verkligen tar TH-läkemedel inför interventioner där det är extremt viktigt att ta dessa läkemedel (t ex inför stent-inläggning).

Andra faktorer som påverkar trombocythämning

Man kan också beakta att många **serotonin-återupptagshämmare (SSRI)** har rapporterats öka blödningsbenägenhet (via minskat serotonin i trombocyter som ger sämre trombocytfunktion⁴³), vilket särskilt kan beaktas om man överväger DAPT. En metaanalys vid Göteborgs universitet påvisar också att ASA ovanpå SSRI-behandling kan öka allmän blödningsbenägenhet med runt 25%⁴⁴. Tyvärr redovisade denna studie inte den minskade frekvensen av trombemboliska händelser, och heterogeniteten var ganska hög och få studier kunde inkluderas. Dessutom visades ingen ökad blödningsbenägenhet om SSRI adderades till ASA, vilket gör att helhetsbilden inte kan tolkas vara särskilt negativ för kombinationen SSRI och ASA. I linje med ökad blödningsbenägenhet av SSRI kan man i teorin kan man alltså tänka sig att SSRI skulle kunna ha en egen preventiv effekt mot trombembolisk AIS – men i den sk TALOS-studien visade man ingen nytta citalopram ovanpå standard-TH⁴⁵. En viktig observation var att man inte bekräftade någon allvarlig ökad blödningsrisk. Ett annat problem är att flera SSRI (fluoxetine and fluvoxamine) hämmar CYP2C19, vilket hämmar CPO:s omvandling till aktiv metabolit⁴⁶. I linje med detta har dubbelbehandling med CPO och nämnda fluoxetine eller fluvoxamine visat sig öka stroke-recidiv⁴⁶.

Man kan också ha i beaktande att det finns en ökad endogen trombocythämning (dvs. färre tromboser och mer blödningsbenägenhet) vid **intag av föda med OMEGA-3** men även vid intag av olivolja, vitlök, tomater, vissa svampsorter, drycker polyfenolrika (=vin eller vindruvor), samt flavonolrik kakao, se översiktsartikel⁴⁷. De data som finns är i regel på allmän kardiovaskulär primärprevention men det finns faktiskt en del data om hur detta kan användas för prevention av stroke⁴⁸. I sistnämnda meta-analys framkommer en icke-signifikant trend för att förebygga stroke (blödning/infarkt) vid primärprevention, medan en icke-signifikant trend för fler stroke (blödning/infarkt) finns vid sekundärprevention. Dock är det bra att ha i beaktande om trombocyttaggregationen kan minska påtagligt vid de relativt höga doser som kan finnas i kapslar med OMEGA-3. Effekten av detta kan bli att t

ex en ordinerad ASA-behandling tillsammans med en okänd konsumtion av OMEGA-3 kan ge en påtagligt ökad icke önskvärd blödningsbenägenhet.

Praktiskt om trombocythämningstest (THT) inklusive tolkning

Om THT-test ska genomföras så kan singelprov vara svårtolkade och därför vara mindre värde – det finns helt enkelt väldigt lite data på att ett värde predicerar en behandlingseffekt på klinisk TH³⁹. THT ska därför användas enbart vid recidiv. Optimalt tages före- och eftervärde då man lägger till en ny terapi. Förslagsvis bör man ta prov 1, någon gång under post-stroke dag 2-10 och sedan prov 2 efter ytterligare 3-7 dagar med ny terapi. Anledningen att man bör vänta en vecka efter insjuknandet är att man tidigt i förloppet oftast har en akut stress som ger missvisande värden (falskt låg trombocythämning), vilket efter några dagar stabiliserar sig. Man bör också ta i beaktande om patienten under mellantiden (prov 1 och prov 2) har något annat som stör trombocythämningen, t ex en infektion. Det ska erkännas att det i praktiken med i regel korta vårdperioder, oftast bara blivit ett singelvärde taget, vilket försvårar tolkningarna lite.

Multiplate utförs med olika trombocytagonister³⁹ och tolkningen av dessa finns i Tabell 1.

Tabell 1. Typ av test på Multiplate	Obehandlad (Referens)#	Behandling – bra svar – “responder”	Behandling – måttligt svar – “intermediate responder”	Behandling – dåligt svar – “low responder”
ADP, för Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel, Tiklopidin.	33-177 U	<30 U	30-80 U	>80 U
ASPI, (arachidonic test) för Acetylsalicylsyra (ASA)	47-122 U	<30 U	30-45 U	>45 U
TRAP, (thrombin receptor agonist peptide, GPIIb/IIIa-blockerare (t ex intravenös eptifibatide, Integriilin™). OM EJ INTEGRELIN-BEHANDLING , står TRAP för allmän trombocyt-funktion, vilket då blir positiv kontroll.	60-141 U			>80 U.
Dipyridamol	Finns ej test			
<p>Fotnot: Referensvärden tagna från c-lab, SU/S, jan 2022. Hög ”unit (U)” betyder hög trombocyttaggregation (dvs ej behandlad med trombocythämmare), låg ”U” betyder hög hämning (dvs någon form av pågående behandling). # Att obehandlade prover har stor spridning beror på äkta genetisk resistens, samt att all trombocyttaggregation kan påverkas av t ex generell inflammation vid sjukdom (diabetes, infektioner), som ökar ”U” och gör att resultat kan tolkas som ”low responder”. Denna stora spridning kan vara anledning till att ta för- och efterprov. Kostnad 2023-11-07: 1324 kr per prov på SU/S. Vid THT-test bör man kontakta koagulationsläkare. Synpunkter av själva rutinen tas tacksamt emot av David Åberg på epost: david.aberg@gu.se</p>				

Arakidonsyra - Trc-ASPI (Multiplate), ADP - Trc-ADP (Multiplate), Trombinreceptoraktiverande peptid - Trc-TRAP (Multiplate). Vid dessa indikationer ska ASPI (aspirin = ASA) och ADP (för clopidogrel, ticagrelor, prasugrel och tiklopidin) tester beställas i första hand. TRAP ska endast beställas vid behandling med GPIIb/IIIa-blockerare (t ex eptifibatide, Integrilin™). TRAP test utgör även en ”positiv kontroll”, i de lägen man inte har GPIIb/IIIa-hämmare. Man visar då att det går för trombocyter att aggregera trots hämning av andra aktiveringsvägar. Således ingår inte test för cilostazol eller dipyridamol i Multiplate. Det finns andra trombocyttaggregationstest för dessa substanser, dock inte tillgängliga på Sahlgrenska³⁹. **Inför alla THT-test bör man konsultera koagulationsläkare** (via journalsökare) i tjänst eller David Åberg.

Uppföljning, utvärdering och revision

Synpunkter av själva rutinen tas tacksamt emot av David Åberg på epost: david.aberg@gu.se

Rutinen är från 2017 och har reviderats 2019, medan den enbart förnyades 2021. 2023 har vissa mindre förtydliganden gjorts kring vissa praxis i anslutning till TH. Nästan revidering beräknas ske 2025.

Dokumentation - referenser:

1. Johnston, S.C., et al., Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*, 2007. **369**(9558): p. 283-92.
2. Fischer, U., et al., Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2023. **388**(26): p. 2411-2421.
3. Johnston, S.C., et al., Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*, 2018. **379**(3): p. 215-225.
4. Wang, Y., et al., Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2013. **369**(1): p. 11-9.
5. Pan, Y., et al., Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol*, 2019.
6. Gao, Y., et al., Dual Antiplatelet Treatment up to 72 Hours after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 2023. **389**(26): p. 2413-2424.

7. Zhao, G., et al., Dual Antiplatelet Therapy after Intravenous Thrombolysis for Acute Minor Ischemic Stroke. *Eur Neurol*, 2019. **82**(4-6): p. 93-98.
8. Johnston, S.C., et al., Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*, 2020. **383**(3): p. 207-217.
9. Johnston, S.C., et al., Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*, 2016. **375**(1): p. 35-43.
10. Bonaca, M.P., et al., Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54). *Circulation*, 2016. **134**(12): p. 861-71.
11. Amarenco, P., et al., Ticagrelor Versus Aspirin in Acute Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*, 2017. **48**(9): p. 2480-2487.
12. Wiviott, S.D., et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
13. Chin, C.T., et al., Time-Varying Effects of Prasugrel Versus Clopidogrel on the Long-Term Risks of Stroke After Acute Coronary Syndromes: Results From the TRILOGY ACS Trial. *Stroke*, 2016. **47**(4): p. 1135-9.
14. Anand, S.S., et al., Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018. **391**(10117): p. 219-229.
15. Sandercock, P.A., C. Counsell, M.C. Tseng, and E. Cecconi, Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(3): p. CD000029.
16. Rothwell, P.M., et al., Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*, 2016. **388**(10042): p. 365-75.
17. Hankey, G.J., *Stroke*. *Lancet*, 2017. **389**(10069): p. 641-654.
18. Domingues, R., et al., Lumbar puncture in patients using anticoagulants and antiplatelet agents. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016. **74**(8): p. 679-86.
19. Jourdi, G., et al., Effect of rivaroxaban and dabigatran on platelet functions: in vitro study. *Thromb Res*, 2019. **183**: p. 159-162.

20. Hurlen, M., et al., Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002. **347**(13): p. 969-74.
21. National Institute of Neurological, D. and P.A.S.S.G. Stroke rt, Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995. **333**(24): p. 1581-7.
22. Pop, R., et al., Comparison of three antithrombotic strategies for emergent carotid stenting during stroke thrombectomy: a multicenter study. *J Neurointerv Surg*, 2023.
23. Gibney, B., et al., A Review of the Applications of Dual-Energy CT in Acute Neuroimaging. *Can Assoc Radiol J*, 2020. **71**(3): p. 253-265.
24. Bath, P.M., et al., Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet*, 2018. **391**(10123): p. 850-859.
25. Debette, S., et al., ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *Eur Stroke J*, 2021. **6**(3): p. XXXIX-LXXXVIII.
26. Markus, H.S., et al., Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. *JAMA Neurol*, 2019. **76**(6): p. 657-664.
27. Psychogios, M., et al., European Stroke Organisation guidelines on treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease. *Eur Stroke J*, 2022. **7**(3): p. III-IV.
28. Daou, B., et al., Anticoagulation vs Antiplatelet Treatment in Patients with Carotid and Vertebral Artery Dissection: A Study of 370 Patients and Literature Review. *Neurosurgery*, 2017. **80**(3): p. 368-379.
29. Huibers, A., et al., Antiplatelet Therapy in Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2016. **51**(3): p. 336-42.
30. Voeks, J.H., et al., Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke*, 2011. **42**(12): p. 3484-90.
31. Palacio, S., et al., Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: Meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke*, 2015. **10**(5): p. 686-91.
32. Bergström, L., et al., One-Year Incidence, Time Trends, and Predictors of Recurrent Ischemic Stroke in Sweden From 1998 to

- 2010: An Observational Study. *Stroke*, 2017. **48**(8): p. 2046-2051.
33. Greving, J.P., et al., Antiplatelet Therapy After Noncardioembolic Stroke. *Stroke*, 2019. **50**(7): p. 1812-1818.
34. Del Giovane, C., et al., Antiplatelet drugs for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Neurol*, 2021. **21**(1): p. 319.
35. Lee, M., et al., Antiplatelet Regimen for Patients With Breakthrough Strokes While on Aspirin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 2017. **48**(9): p. 2610-2613.
36. Kirchhof, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016. **37**(38): p. 2893-2962.
37. Marsh, E.B. and R.F. Gottesman, Brain hemorrhage: restarting anticoagulation after intracranial hemorrhage. *Nat Rev Neurol*, 2011. **7**(3): p. 130-2.
38. Collaboration, R., Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet*, 2019. **393**(10191): p. 2613-2623.
39. Le Quellec, S., J.C. Bordet, C. Negrier, and Y. Dargaud, Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature. *Thromb Haemost*, 2016. **116**(4): p. 638-50.
40. Pan, Y., et al., Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 2017. **135**(1): p. 21-33.
41. Wang, Y., et al., Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA. *N Engl J Med*, 2021. **385**(27): p. 2520-2530.
42. Tang, Y.D., et al., Randomized Comparisons of Double-Dose Clopidogrel or Adjunctive Cilostazol Versus Standard Dual Antiplatelet in Patients With High Posttreatment Platelet Reactivity: Results of the CREATIVE Trial. *Circulation*, 2018. **137**(21): p. 2231-2245.
43. Javors, M.A., et al., Reduction of platelet serotonin content in depressed patients treated with either paroxetine or desipramine. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2000. **3**(3): p. 229-235.
44. Axelsson, M.A.B., C. Tukukino, N. Parodi Lopez, and S.M. Wallerstedt, Bleeding in patients on concurrent treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and low-dose

- acetylsalicylic acid (ASA) compared with SSRI or low-dose ASA alone-A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2024.
45. Kraglund, K.L., et al., Neuroregeneration and Vascular Protection by Citalopram in Acute Ischemic Stroke (TALOS). *Stroke*, 2018. **49**(11): p. 2568-2576.
46. Bykov, K., et al., Impact of an Interaction Between Clopidogrel and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Am J Cardiol*, 2017. **119**(4): p. 651-657.
47. Vilahur, G. and L. Badimon, Antiplatelet properties of natural products. *Vascul Pharmacol*, 2013. **59**(3-4): p. 67-75.
48. Aung, T., et al., Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol*, 2018. **3**(3): p. 225-234.

Revideringar i denna version:

Synpunkter har hösten 2023-2024 tagits emot av: Elias Johansson (specialistläkare, docent, StrokeS) har haft flest synpunkter och är att betrakta som medförfattare, men av formella skäl kring rutinpublicering i SOFIA STY, står han som granskare. Synpunkter har tagits emot av Vladimir Radulovic (överläkare, med dr, koagulation, specialistmedicin SU/S), Alexandros Rentzos (VÖL, neurointervention), Carolina Sixt (VÖL, stroke-enheten SU/M), Christina Hedén Ståhl (Överläkare, Medicinkliniken, SU/Ö), samt strokeläkargruppen SU/S.

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Verksamhet Neurosjukvård, Verksamhet Akutmedicin och geriatrik

Innehållsansvar: David Åberg, (davab1),
Universitetssjukhusöverläkare

Granskad av: Annika Nordanstig, (annno71), Sektionschef

Godkänd av: Åsa Lundgren Nilsson, (asalu3), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9906-1676734750-27

Version: 10.0

Giltig från: 2026-04-20

Giltig till: 2028-04-20