

Blodpropps- hämmande behandling vid förmaksflimmer

Bakgrund till nya rekommendationer och behandlingsalternativ



ANDERS SJÄLANDER, överläkare, medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus

Anders.Sjalander@LVN.se

LARS WALLENTIN, professor, överläkare, Uppsala clinical research center, Akademiska sjukhuset, Uppsala

MÄRTEN ROSENQVIST, professor,

överläkare, kardio-logkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

PETER SVENSSON, docent, överläkare, Koagulationscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Förmaksflimmer är den vanligast förekommande hjärtrytmrubbningen med en prevalens på 1 procent. Frekvensen av förmaksflimmer ökar snabbt från 60 års ålder, och prevalensen är cirka 10 procent hos personer över 80 år [1].

Förutom besvären av hjärtarytm innebär förmaksflimmer ökad dödlighet och ökad risk att drabbas av stroke genom embolier från blodproppsbildning i hjärtats förmak och förmaksöra.

Blodproppsbildningen kan i dag förebyggas genom hämning av dels den primära hemostasen genom trombocythämning med acetylsalicylsyra (ASA), dels den sekundära hemostasen, koagulationskaskaden, med warfarin. Hos över hälften av alla patienter som behandlas med peroral antikoagulantia – warfarin – är syftet att skydda mot stroke och embolier på grund av förmaksflimmer/-fladder. Samtidigt behandlas en stor del av patienterna med denna diagnos med trombocythämmande läkemedel, ASA.

ASA-behandling är dock mindre effektiv och mindre väl dokumenterad än behandling med warfarin hos patienter med förmaksflimmer och någon riskfaktor för stroke. Dessutom råder osäkerhet om vilken dos som ska användas för att förebygga stroke vid förmaksflimmer. Eftersom ASA är enklare att sätta in och uppfattas ge mindre risk för allvarlig blödning än warfarin, har detta alternativ lett till en underbehandling med warfarin hos patienter med förmaksflimmer [2, 3].

För att behandlingen ska kunna ge största möjliga kliniska nytta behöver risken för blödning vägas mot den risk patienten har att drabbas av en tromboskomplikation.

Socialstyrelsens nya riktlinjer för behandling av hjärtsjukdomar innehåller uppdaterade rekommendationer om förebyggande av stroke och embolier vid förmaksflimmer baserade på en genomgång av tillgängliga fakta och en bedömning av klinisk nytta av de olika behandlingsalternativen (Fakta 1) [4].

I denna artikel sammanfattas kunskapsläget avseende ba-

FAKTA 1. Behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendationer från Socialstyrelsens riktlinjer

- Det finns gott vetenskapligt underlag för att alla patienter med förmaksflimmer behöver riskstratifieras angående tromboembolism och allvarlig blödning för att ta ställning till den lämpligaste förebyggande behandlingen mot stroke och emboli
- Den vetenskapliga dokumentationen visar att warfarin är effektivare än acetylsalicylsyra (ASA) för att förebygga blodproppar hos

patienter med förmaksflimmer och ytterligare minst en riskfaktor för stroke. Vid förekomst av enbart en riskfaktor kan ASA övervägas som ett alternativ, särskilt hos patienter med ökad risk för blödning under warfarinbehandling

- Endast patienter med hög risk för blodpropp ska behandlas med heparin om warfarinbehandlingen tillfälligt behöver avbrytas
- Det finns inget vetenskapligt stöd för att tillfälligt behandla lågriskpatienter med heparin

lansen mellan risk och vinster och den bedömning som ligger till grund för de nya rekommendationerna.

Riskfaktorer för blödning

Den kliniska nyttan av antitrombotisk behandling med såväl ASA som warfarin begränsas av risken för allvarlig blödning, som vid förmaksflimmer kan uppskattas till 1,3 procent för ASA och 2,2 procent för warfarin per behandlingsår [5-9].

Definitionen av allvarlig blödning har varierat mellan olika studier, vilket gör jämförelser svårare. ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) har föreslagit en gemensam definition av allvarlig blödning: 1. Letal blödning, och/eller 2. symtomatisk blödning i ett kritiskt område eller organ, såsom intrakraniell, intraspinal, intraokulär, retroperitoneal, intraartikulär eller perikardiell blödning eller intramuskulär blödning med kompartmentsyndrom, och/eller 3. blödning som orsakar ett Hb-fall på 20 g/l eller mer eller som leder till blodtransfusion av två eller fler enheter blod [10].

En rad sjukdomstillstånd är associerade med ökad risk för blödning vid antitrombotisk behandling. Vid behandling med warfarin är t ex tidigare stroke, hypertoni, magsårssjukdom och malignitet samt hög ålder och tid utanför terapeutiskt intervall (TIR = time in range) oberoende riskfaktorer för allvarlig blödning.

Flera försök har gjorts att i förväg bestämma vilka patienter som kommer att blöda på warfarin [11, 12]. I en systematisk översikt av dessa blödningsindex hittar man dock inget som i nuläget kan rekommenderas i klinisk praxis [13]. Ett bra exempel på ett blödningsindex presenteras i Fakta 2, där man ser en högre blödningsrisk när riskfaktorer adderas [14]. Blödningsrisken varierar där från 1,9 procent vid 0 poäng till över 12 procent per år vid ≥ 5 poäng. Man bör observera att riskfaktorerna

SAMMANFATTAT

Patienter med förmaksflimmer bör riskstratifieras angående tromboembolism och allvarlig blödning.

Hos patienter med förmaksflimmer och ytterligare minst en riskfaktor för stroke är warfarin indicerat.

Vid förekomst av enbart en riskfaktor kan acetylsalicylsyra övervägas.

Behandling med antikoagulantia av patienter med förmaksflimmer bör kvalitetsuppföljas.

för blödning till stor del är desamma som riskfaktorerna för stroke.

Risken för allvarlig blödning liksom för stroke ökar gradvis med ökande ålder. Blödningsrisken vid warfarinbehandling ökar från 1,5 procent hos patienter över 60 års ålder till 4,2–6,6 procent hos patienter över 80 år [15-17]. Ökad poäng enligt CHADS₂-index (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes and Stroke [doubled]) ger på samma sätt förutom ökad embolirisk också ökad blödningsrisk vid behandling med anti-koagulantia [18].

En av de starkaste riskfaktorerna för blödning vid koagulationshämning är naturligtvis svårigheter med dosering och INR-kontroll (INR = international normalized ratio). Såväl snabbt fluktuerande INR-värden [19] som INR >4 [20, 21] innebär ökad risk för blödning. Ändå sker de flesta blödningarna vid INR inom eller strax över terapeutisk nivå [15, 22]. En studie på mycket välkontrollerade patienter över 75 års ålder med förmaksflimmer visar en förvånansvärt låg och jämförbar blödningsrisk för ASA och warfarin på 1,6 respektive 1,4 procent [23]. Vid god INR-kontroll med över 75 procent av INR-värdena inom 2,0 till 3,0 (TIR) är risken för allvarlig blödning 1,5 procent per år, vid 60 procent av INR-värdena inom TIR ökar risken för allvarlig blödning till 3,7 procent [24]. I klinisk praxis är blödningsrisken med warfarin mer osäker, men sannolikt högre [15, 17, 22]. Om man adderar ASA till warfarin ökar risken till 5 procent [25].

Riskfaktorer för stroke/emboli vid förmaksflimmer/-fladder

Riskfaktorerna för stroke och emboli är alltså delvis desamma som för blödning. Risken för tromboskomplikation hos flimmerpatienter ökar för varje dekad över 60 år, och speciellt över 75 år. Andra riskfaktorer för stroke är tidigare stroke eller TIA, hypertoni, diabetes, hjärtsvikt och mekanisk hjärtklaff. Risken kan variera mellan 1 och 18 procent per år beroende på riskgrupp [26-29].

CHADS₂-index visar tydligt hur risken ökar för tromboembolism med antalet riskfaktorer som adderas till varandra (Tabell I). Risken för tromboembolism vid låg poängssumma är 1,9 procent per år för stroke och vid maximala poäng 18 procent per år [26, 27]. Risken för tromboemboli är motsvarande för permanent och paroxysmal förmaksflimmer/-fladder, varför de behandlas på samma sätt. De flesta flimmerattacker är helt asymtomatiska, men ger samma risk för stroke som de med symtom. Hos patienter med förmaksflimmer utan någon av dessa riskfaktorer är strokerisken 0,5 procent per år, vilket som regel inte motiverar tromboemboliprofylax på grund av blödningsrisken med behandlingen [30].

Behandlingsrekommendation vid förmaksflimmer/-fladder

Trombosprofylax med warfarin är väldokumenterad och effektiv, effekten är övertygande bättre än med ASA [4, 31-35]. Den mest optimala INR-nivån vid förmaksflimmer är 2–3 [36]. Den relativa riskreduktionen med warfarin jämfört med ingen tromboshämmande behandling är 64 procent (95 percentens konfidensintervall 49–74) [35]. Den motsvarande absoluta riskreduktionen per år vid primär respektive sekundär prevention är 2,7 procent och 8,4 procent, vilket ger ett NNT (number needed to treat) för att undvika en stroke under 1 år på 37 respektive 12 [35].

ASA som tromboemboliprofylax vid förmaksflimmer/-fladder har i flera studier visat sig bättre än placebo, men mindre effektivt än warfarin [4, 31-35]. Den relativa riskreduktionen med ASA jämfört med ingen behandling är 19 procent (95 percentens konfidensintervall 1–35), medan warfarin jämfört med ASA ger en ytterligare riskreduktion på 38 procent (95 percentens konfi-

FAKTA 2. Riskfaktorer för blödning

Riskfaktorer för blödning vid warfarinbehandling och förmaksflimmer, modifierat enligt Gage och medarbetare [14]

- H** Lever- (hepatic) eller njursjukdom, 1 poäng
- E** Etanolmissbruk, 1 poäng
- M** Malignitet, 1 poäng
- O** Hög ålder (older age) >75 år eller demens, 1 poäng
- R** Reducerat trombocytantal/funktion, t ex behandling med acetylsalicylsyra, 1 poäng
- R** Tidigare blödning (rebleeding), 2 poäng
- A** Anemi, 1 poäng
- G** Genetiska faktorer (CYP2C9, VKORC1-polymorfismer), 1 poäng
- E** Hög (excessive) risk för fall, 1 poäng
- S** Stroke, 1 poäng

densintervall 18–52) [35]. Den motsvarande absoluta riskreduktionen per år vid primär respektive sekundär prevention med ASA jämfört med placebo är 0,8 procent och 2,5 procent. NNT under 1 år för att undvika en stroke är 125 och 40 för primär respektive sekundär prevention vid förmaksflimmer [35].

Den allmänna behandlingsrekommendationen blir därför att föredra warfarin som tromboemboliprofylax vid förmaksflimmer/-fladder, eftersom den minskade risken för stroke är större än den ökade risken för blödning vid behandlingen.

Teoretiskt skulle man kunna tänka sig att kombinationsbehandling med flera trombocythämmande läkemedel, t ex ASA + klopidogrel, skulle kunna vara lika effektiv som warfarin. I en nyligen rapporterad stor prospektiv jämförande studie (ACTIVE W) har man dock klart visat att kombinationer av trombocythämmare (ASA och klopidogrel) är mindre effektiva och förenade med lika stor blödningsrisk som peroral antikoagulation med INR 2,0–3,0 [37].

För att ytterligare öka den skyddande effekten skulle man kunna tänka sig att kombinera koagulations- och trombocythämning hos patienter med mycket hög risk för stroke och embolier. I en nyligen publicerad metaanalys har man dock inte sett någon tilläggs effekt av ASA till warfarin på förmaksflimmerindikationen [38] vad gäller totalmortalitet eller tromboembolism men däremot en klart ökad blödningsrisk.

Överbrygning (bridging)

Med överbrygning (bridging) menas att överbrygga en planerad sänkning av INR-värdet inför t ex kirurgi och invasiva ingrepp. Många ingrepp, t ex tandläkarbehandlingar, diagnostisk endoskopi eller kataraktkirurgi, kan göras vid terapeutiskt INR

TABELL I. Riskindex för trombos vid förmaksflimmer, CHADS₂ [26, 27]. (CHADS₂ = Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes and Stroke [doubled]; KI = konfidensintervall.)

CHADS ₂ -poäng ¹	Risk för stroke, %/år (95 % KI)
0	1,9 (1,2–3,0)
1	2,8 (2,0–3,8)
2	4,0 (3,1–5,1)
3	5,9 (4,6–7,3)
4	8,5 (6,3–11,1)
5	12,5 (8,2–17,5)
6	18,2 (10,5–27,4)

¹ Riskfaktorer: Hjärtsvikt, 1 poäng
Hypertoni, 1 poäng
Ålder >75 år, 1 poäng
Diabetes, 1 poäng
Tidigare stroke, 2 poäng

FAKTA 3. Rekommendationer för överbrygning (bridging)

Profylax med lågmolekylärt heparin (LMH) vid temporärt utsättande av warfarin är indicerat för högriskpatienter (årlig risk för stroke 8,5 procent eller mer)

- Förmaksflimmer med CHADS₂-poäng ≥ 4
- Mekanisk hjärtklaff
- Hos övriga patienter med warfarin på grund av icke-ischemisk hjärtsjukdom bör LMH-profylax avstås.

på 2–3 [39]. Vid större kirurgi behöver INR som regel vara $<1,5$ [40, 41]. Många olika strategier finns beskrivna för hur warfarindosering ska skötas i samband med kirurgi och invasiva ingrepp [39]. Ofta är kvaliteten på rapporterna låg, och därmed blir också bevisvärdet lågt.

Risken att patienten med förmaksflimmer får en emboli under utsättande av warfarin måste vägas mot risken för blödningar postoperativt. Trombos- och embolirisken generell vid en kirurgisk operation har uppskattats till 0,4 procent med fortsatt warfarin, 0,6 procent utan warfarin och 0–0,6 procent med heparin/LMH (låg-molekylärt heparin) som överbryggande behandling vid kirurgiska ingrepp [39].

I en översiktsartikel [42] bedöms LMH som ett säkert alternativ till patienter med mekanisk hjärtklaff och behov av temporärt uppehåll med warfarin. Vid förmaksflimmer finns däremot dåligt bevisvärde för LMH som profylax mot artäremboli vid överbrygning. På grund av det låga bevisvärdet för överbrygning vid förmaksflimmer föreslås LMH-profylax endast till patienter med hög risk för emboli (Fakta 3).

Slutsatser

Det vetenskapliga underlaget för att behandla patienter med förmaksflimmer/-fladder och minst en riskfaktor för stroke

REFERENSER

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
- Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008. Beslutsstöd för prioriteringar. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008. <http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2008/9942/2008-102-7.htm>
- van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in non-valvular atrial fibrillation. An individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2441-8.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce MS. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492-501.
- Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999; 159:457-60.
- Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2003;163:917-20.
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the national registry of atrial fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;161:713-9.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115: 2689-96.
- Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Keron C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126:287S-310S.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJM, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *New Engl J Med*. 1995;333:11-7.
- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897-902.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalson A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al; BAFTA investigators. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9586):493-503.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864-70.
- van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullow AL, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med*. 2003;163:936-43.
- Wang YJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community. The Framingham heart study. *JAMA*. 2003;290:1049-56.
- Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001927. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD001927.
- Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001925. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001925.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar ML. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146: 857-67.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2003;349:1019-26.
- Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003;163: 901-8.

med warfarin är mycket gott. Behandlingen medför dock en komplikationsrisk i form av allvarliga blödningar, där vissa patientgrupper är mer utsatta än andra. Det är nyligen visat att ökad poäng enligt CHADS₂-index förutom ökad embolirisk också innebär ökad blödningsrisk av antikoagulantia [18]. Riskerna med behandlingen kan dock modifieras genom noggrannhet med warfarindoseringen (förbättrad tid inom terapeutiskt intervall [TIR]) och blodtrycksbehandlingen.

Beslut om warfarinbehandling måste ske individuellt med hänsyn även till riskfaktorer för både blödning och stroke. Särskilt vid kombinationen av endast en riskfaktor för stroke och andra faktorer som ökar risken för blödning kan ASA-behandling fortfarande vara det lämpligaste alternativet.

Det är av stor vikt att behandlingen kvalitetssäkras så att varje klinik som doserar warfarin minimerar behandlingsriskerna genom uppföljning av verksamheten. Här kan ett kvalitetsregister hjälpa till att ge relevanta data där studier saknas. Auricula, <http://www.ucr.uu.se/auricula>, är sedan 2007 ett nationellt kvalitetsregister för förmaksflimmer och antikoagulation inom Socialstyrelsen och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL).

Om något år kommer flera nya läkemedel att finnas tillgängliga för antikoagulationsbehandling [43]. Det som kommer närmast är perorala trombinhämmare och perorala faktor Xa-hämmare. Dessa läkemedel ska, till skillnad från warfarin, kunna användas med en fixerad daglig dos utan behov av monitorering av koagulationsaktiviteten. Införandet av dessa nya behandlingar bör dock ske med uppföljning av patienterna i samma kvalitetsregister som warfarin för att få en jämförelse av de nya preparatens effektivitet i den kliniska vardagen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se