

Antitrombotisk behandling af patienter med valvulær atrieflimren

Ann Bovin¹, Thomas Decker Christensen^{2,3} & Erik Lerkevang Grove^{3,4}

STATUSARTIKEL

- 1) Hjertesygdomme, Hospitalsenheden Vest, Herning
- 2) Hjerter-, Lunge- og Karkirurgi, Aarhus Universitetshospital
- 3) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet
- 4) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V02170156

Atrieflimren (AFLI) har stigende incidens og prævalens i Danmark og bidrager væsentligt til forekomsten af apopleksi på tromboembolisk basis (**Figur 1**). AFLI kan forekomme isoleret eller sammen med andre sygdomme, herunder medfødte og erhvervede hjerteklapsygdomme. I alt 60-65% af en population med AFLI har samtidig hjerteklapsygdom [1], som er en uafhængig risikofaktor for AFLI med en relativ risiko (RR) på 2,4 (95% konfidens-interval: 1,6-3,6) [2].

Risikoen for at få apopleksi og systemisk emboli (tromboemboli) ved nonvalvulær AFLI er velundersøgt og estimeres ved CHA₂DS₂-VASc-score [3]. Oral anti-koagulation gives i form af K-vitaminantagonist (VKA) eller non-vitamin K antagonist orale antikoagulantia (NOAK). Acetylsalicylsyre reducerer kun den relative risiko for tromboemboli med 22% i forhold til placebo [4] og anbefales ikke til forebyggelse af tromboemboli ved AFLI [3]. VKA giver 62% risikoreduktion sammenlignet med placebo ved nonvalvulær AFLI [4], mens NOAK giver yderligere 19% risikoreduktion sammenlignet med VKA [5]. NOAK er nu førstevalg ved nonvalvulær AFLI [3].

Evidensen for brug af NOAK til patienter med betydende hjerteklapsygdom er begrænset, da mange patienter med hjerteklapsygdom blev ekskluderet fra NOAK-studierne. Definitionen af betydende hjerteklapsygdom varierer mellem studierne.

Vi vil i denne artikel gennemgå tromboembolirisikoen ved forskellige hjerteklapsygdomme, mulige forskelle i trombemekanismen og evidensen for valg af antikoagulation.

VALVULÆR ATRIEFLIMREN

Betegnelsen valvulær AFLI synes ikke længere at henviser til tilstedeværelse af klapsygdom hos patienter

med AFLI, men anvendes i stedet om en gruppe patienter med klapsygdomme, der ikke anbefales behandlet med NOAK. I guidelines fra European Society of Cardiology definerer man således valvulær AFLI som tilstedeværelse af AFLI ved reumatisk klapsygdom (altovervejende mitralstenose) og mekanisk hjerteklapprotese. AFLI ved alle andre hjerteklapsygdomme (f.eks. aortastenose (AS) og mitralinsufficiens (MI)) falder uden for betegnelsen valvulær AFLI [3]. Man anbefaler derfor at forlade betegnelsen valvulær AFLI og i stedet benævne de specifikke hjerteklapsygdomme, hvor alene VKA anbefales [3]. I de amerikanske guidelines medtages dog også patienter med biologisk hjerteklapprotese og mitralplastik i definitionen af valvulær AFLI [6].

Tabel 1 viser inkluderede og ekskluderede hjerteklapsygdomme i fase III-studier af behandling med NOAK ved AFLI [7-11], hvorfra der siden er publiceret flere subgruppeanalyser [12-14].

En subgruppeanalyse fra ARISTOTLE viste, at 4.808 (26,4%) af de inkluderede patienter havde moderat eller svær hjerteklapsygdom eller tidligere havde fået foretaget klappkirurgi. Gruppen med hjerteklapsygdom havde 30% større risiko for at få tromboemboliske komplikationer end gruppen uden hjerteklapsygdom. De hjerteklappatienter, der fik apixaban, havde en lavere forekomst af apopleksi, perifer emboli, stor blødning og intrakranial blødning end de hjerteklappatienter, der fik warfarin. Dette var i overensstemmelse med studiets hovedresultater [12].

I en subgruppeanalyse fra RE-LY undersøgte man 3.950 patienter med hjerteklapsygdom (21,8% af de inkluderede). Denne gruppe havde signifikant højere komorbiditet og flere betydende blødningskomplikationer end gruppen uden hjerteklapsygdom. En sammenligning af de hjerteklappatienter, der fik hhv. dabigatran og warfarin, viste ingen signifikant forskel på apopleksi og systemisk emboli [13].

I ROCKET-AF havde 1.940 (13,7%) af de inkluderede patienter signifikant hjerteklapsygdom, hyppigt MI. Denne gruppe havde mere komorbiditet end de øvrige patienter i studiet. Efter justering for risikofaktorer fandt man, at risikoen for apopleksi og systemisk emboli var ens i gruppen med og uden hjerteklapsygdom [14]. Blødningskomplikationer var lige hyppige ved rivaroxabanbehandling og warfarinbehandling hos pa-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Valvulær atrieflimren indebærer betydeligt forhøjet risiko for tromboemboliske komplikationer og bør antikoaguleres med K-vitamin-antagonist.
- ▶ Non-vitamin K-antagonist orale antikoagulantia anbefales ikke til patienter med mekanisk hjerteklap eller moderat-svær mitralstenose.
- ▶ Acetylsalicylsyre anbefales ikke til forebyggelse af tromboemboli ved atrieflimren.

tienter uden hjerteklapsygdom, men var hyppigere ved rivaroxabanbehandling hos patienter med hjerteklapsygdom. Man fandt signifikant færre intrakranielle blødninger ved rivaroxabanbehandling hos patienter uden hjerteklapsygdom, men der var ikke signifikant forskel hos patienter med hjerteklapsygdom [14]. Hvorvidt forskellen er reel eller et resultat af multiple post hoc-subgruppeanalyser er uvist.

NATIV HJERTEKLAPSYGDOM

Mitralstenose

Mitralstenose (MS) er hyppigst reumatisk og ses i Danmark overvejende blandt indvandrere fra ikkevestlige lande, hvor forekomsten af gigtfeber er høj [15]. Mens risikoen for apopleksi i gennemsnit er seks gange højere hos patienter med AFLI end hos personer uden AFLI, er risikoen 15 gange forhøjet hos patienter med både AFLI og MS [16]. Mekanismen er formentlig udtalt *low-flow* i venstre atrium og aurikel. Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser af effekten af anti-coagulans (AK)-behandling ved MS, hverken hos patienter med eller personer uden AFLI. Nuværende rekommandationer er baseret på retrospektive studier, hvor man har påvist en faktor 4-15-reduktion i forekomst af apopleksi ved AK-behandling [17].

Der foreligger endnu ingen randomiserede studier af effekten af NOAK hos patienter med moderat-svær MS og AFLI, så NOAK anbefales ikke for nuværende til denne patientgruppe [3]. P.t. afventes INVICTUS-studiet, hvor man undersøger, om rivaroxaban er noninferior til warfarin hos patienter med reumatisk klapsygdom, AFLI og mindst en supplerende risikofaktor for apopleksi [18].

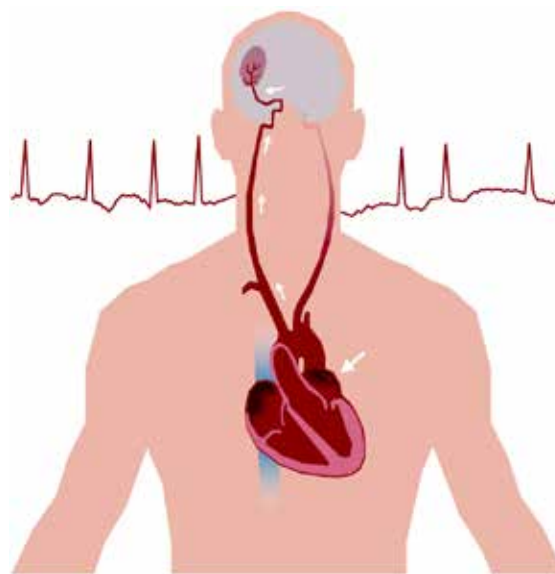
Mitralinsufficiens

Der er divergerende data for den tromboemboliske risiko ved MI og AFLI, hvilket kan skyldes en inhomogen gruppe med forskellige strukturelle årsager til MI. Nogle studier har indikeret en beskyttende effekt på apopleksi ved MI og AFLI sammenlignet med AFLI uden MI [19]. Et andet studie tyder på en øget risiko for tromboemboli ved let-moderat MI [20], mens der synes at være en beskyttende effekt af svær MI [21], som kan være associeret til øget atrialt flow og returflow (såkaldt *washing*). I et studie med 917 patienter, hvoraf 61% havde MI, kunne man imidlertid ikke påvise nogen sammenhæng mellem MI og risikoen for tromboemboli [22]. Der er heller ikke evidens for, at mitralprolaps i sig selv øger risikoen for tromboemboli ved AFLI [23].

Aortastenose og -insufficiens

AS er den hyppigst forekommende hjerteklapsygdom i de vestlige lande og er hyppigt associeret til AFLI. Disse patienter har ofte mere komorbiditet end patienter, der

 FIGUR 1



Ved atrieflimren kan blodet danne tromber, typisk i venstre atriums aurikel (stor pil). Tromber kan embolisere til systemkredsløbet, f.eks. til arteria cerebri media som vist her (små pile) og dermed resultere i iskæmisk apopleksi.

har AS uden AFLI. Der er imidlertid ikke noget, der indikerer, at AFLI ved AS giver større risiko for tromboemboli, end man kan forvente ved AFLI alene [22]. Risikoen for tromboemboli ved AFLI synes heller ikke at være forhøjet ved aortainsufficiens [22]. En yderligere subgruppeanalyse fra ROCKET-AF [24] tydede på, at NOAK er lige så effektive som warfarin til at forebygge tromboemboli ved AFLI hos patienter med moderat AS, men behandlingen medførte også flere blødningskomplikationer end behandling med warfarin. Om rivaroxaban adskiller sig fra de andre NOAK på dette punkt, eller om vi blot ser resultatet af multiple post hoc-analyser og statistisk usikkerhed, er uafklaret [25].

KORRIGERET HJERTEKLAPSYGDOM

Mekanisk hjerteklapprotese

Patienter med mekanisk hjerteklapprotese har høj risiko for at få tromboemboliske komplikationer og har dermed indikation for AK-behandling, også uden AFLI. Risikoen for tromboemboli er 4-23% pr. år uden AK-behandling og afhænger af proteseklappens type og generation, med fordoblet risiko ved en mekanisk klap i mitralposition [26]. VKA-behandling reducerer risikoen for tromboemboli til 0,6-1,8% pr. år [26].

Patienter med AFLI og mekanisk hjerteklap blev systematisk ekskluderet fra alle de store NOAK-studier (Tabel 1). Der foreligger kun ét randomiseret fase II-studie (RE-ALIGN) med dabigatran til patienter med mekanisk hjerteklap i aorta- eller mitralposition, hvoraf kun 23% også havde AFLI. Studiet blev stoppet før tid pga. en øget forekomst af tromboemboliske episoder (5% vs. 0%) og flere større blødningskomplikationer

TABEL 1

Oversigt over fase III-studier af non-K-vitamin-antagonist orale antikoagulantia til patienter med atrieflimren og subgruppeanalyser af patienter med hjerteklapsygdom.

Reference	Præparater	Ekskluderet	Hovedresultat	Subgruppe-analyse	Inkluderede klapsygdomme, n (%)
RE-LY [7]	Dabigatran vs. warfarin	Klapprotese, alle typer Indikation for klappkirurgi Signifikant mitralstenose	Dabigatran <i>non-inferior</i> til warfarin Tendens til færre blødninger ved 110 mg dabigatran Tendens til færre apopleksier ved 150 mg dabigatran	Ja [13]	3.950 (21,8) med hjerteklapsygdom, nogle med flere typer: 3.101 med mitralinsufficiens 1.179 med trikuspidalinsufficiens 817 med aortainsufficiens 471 med aortastenose 193 med let mitralstenose
ROCKET-AF [8]	Rivaroxaban vs. warfarin	Klapprotese, alle typer Planlagt klappkirurgi Signifikant mitralstenose	Rivaroxaban <i>non-inferior</i> til warfarin Tendens til færre blødninger ved rivaroxaban	Ja [14]	2.003 (14,1) med signifikant hjerteklapsygdom, nogle med flere typer: 1.756 med mitralinsufficiens 486 med aortainsufficiens 215 med aortastenose
ARISTOTLE [9]	Apixaban vs. warfarin	Mekanisk klapprotese Moderat-svær mitralstenose	Apixaban <i>non-inferior</i> til warfarin Tendens til færre blødninger ved apixaban	Ja [12]	4.808 (26,4) med moderat-svær hjerteklapsygdom eller tidligere hjerteklappkirurgi, nogle med flere typer: 3.526 med mitralinsufficiens 2.124 med trikuspidalinsufficiens 887 med aortainsufficiens 384 med aortastenose 131 med let mitralstenose 251 med tidligere klappkirurgi
AVERROES [10]	Apixaban vs. acetylsalicylsyre	Mekanisk klapprotese Operationskrævende klapsygdom	Apixaban forebyggede apopleksi bedre end acetylsalicylsyre uden flere alvorlige blødninger	Nej	-
ENGAGE-AF [11]	Edoxaban vs. warfarin	Mekanisk klapprotese Moderat-svær mitralstenose	Edoxaban <i>non-inferior</i> til warfarin Tendens til færre blødninger ved edoxaban	Nej	-

(4% vs. 2%) i dabigatrangruppen end i warfaringruppen, dvs. at der ikke var nogen gevinst og samtidig øget risiko [27]. Efter dette studie har man stoppet afprøvningen af NOAK til patienter med mekanisk hjerteklapprotese. Disse patienter bør behandles med VKA. Selvstyret AK-behandling reducerer incidensen af tromboemboli signifikant mere end konventionel VKA-behandling og bør tilbydes [28].

Trombedannelsen ved nonvalvulær AFLI opstår hyppigst i venstre atriums aurikel, men trombemekanismen og lokaliseringen kan afvige herfra ved valvulær AFLI [29].

Tromber på mekaniske klapelementer kan bestå af et lag af trombocytter på fremmedlegemet og et fibrinnetværk, hvorimod flowforstyrrelser i venstre atriums aurikel typisk medfører dannelse af et fibrinnetværk. Forskelle i virkningsmekanismerne for warfarin og dabigatran kan muligvis forklare den høje incidens af tromboemboliske komplikationer, der blev fundet i RE-ALIGN. Tidlige tromboemboliske komplikationer kan være relateret til frigørelse af *tissue factor*, som aktiverer koagulationen og trombindannelsen. Koagulationssystemet kan også aktiveres ved blodets kon-

takt med syringen og klapoverfladen og aktivere *contact pathway* før endotelialisering. Dabigatran hæmmer alene trombin, mens warfarin også hæmmer *tissue factor*-induceret koagulation (via faktor VII) og kontaktinduceret koagulation (via faktor IX) sammen med hæmningen af faktor X og trombin i *common pathway*.

Biologisk hjerteklapprotese og klappplastik

Biologiske hjerteklapprotoser er mindre trombogene end mekaniske. Trombose- og embolirisikoen er størst i de første tre måneder postoperativt og formodes at være relateret til manglende endotelialisering af bioprotosematerialet. Da der samtidig hyppigt ses postoperativ AFLI efter mitralklaps substitution, er postoperativ VKA-behandling i tre måneder veletableret til denne gruppe. Evidensen for postoperativ VKA-behandling efter biologisk aortaklaps substitution er svag, men det anbefales som standardbehandling [3]. Risikoen for trombose af bioprotoser er dog øget ved lavt *cardiac output* og ved forkalket og dysfunktionerende bioprotese [30].

I ROCKET-AF [8] indgik patienter efter klappplastik (annuloplastik og valvuloplastik), og i ARISTOTLE [9] og ENGAGE-AF [11] indgik patienter med klappplastik

og biologisk klapprotese. Indtil videre er der ikke publiceret data, der tyder på, at NOAK beskytter dårligere mod tromboemboli end warfarin hos denne patientgruppe [3].

Transkutan aortaklappsubstitution (TAVI), kateterbaseret indsættelse af biologisk aortaklapprotese i en ekspanderbar stent, vinder hastigt frem. Der er ingen data for effekten af NOAK hos patienter, der har fået foretaget TAVI og har AFLI, men der er igangværende studier. Patienter, der har fået foretaget TAVI og har AFLI, kan formentlig sidestilles med patienter med biologiske klapprotoser og AFLI, men vi anbefaler at afvente igangværende studier og indtil da fortrinsvis anvende VKA. VKA-behandling er associeret med lavere risiko for klapptrombose end enkelt- og dobbeltpladehæmmerbehandling [31].

KONKLUSION

Patienter med mekanisk hjerteklapprotese eller moderat-svær mitralstenose og AFLI bør behandles med VKA.

Patienter med AFLI og andre native hjerteklappsygdomme end mitralstenose samt patienter med AFLI og klapplastik eller biologisk klapprotese indsat > 3 måneder tidligere kan behandles med VKA eller NOAK efter individuel vurdering af bivirkningsprofilen i samråd med patienten. Evidensen for NOAK til disse patienter er alene baseret på subgrubeanalyser. Der er imidlertid ikke noget, der indikerer, at trombemekanismen og responset på NOAK hos disse patienter adskiller sig substantielt fra effekten hos andre patienter med AFLI. Der kan formentlig også ekstrapoleres til patienter med operationskrævende klappsygdom, som ikke indgik i studierne, men antages at have samme gevinst af NOAK.

Vi anbefaler VKA frem for NOAK til patienter, der har fået foretaget TAVI og har AFLI, indtil resultaterne af de igangværende studier foreligger.

Betegnelsen valvulær AFLI anbefales erstattet med benævnelsen af de specifikke hjerteklappsygdomme.

Acetylsalicylsyre anbefales ikke til forebyggelse af tromboemboli ved AFLI.

SUMMARY

Ann Bovin, Thomas Decker Christensen & Erik Lerkevang Grove:
Antithrombotic treatment of patients with valvular atrial fibrillation
Ugeskr Læger 2017;179:Vo2170156

Atrial fibrillation (AF) is associated with a markedly increased risk of thromboembolic events, particularly in patients with valvular AF. Recent trials comparing vitamin K antagonists with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in AF excluded most patients with valvular AF. Although the definition of valvular AF is disputed, the lack of evidence regarding the use of NOACs for these

patients is not. We discuss the definition of valvular AF, the risk of thromboembolism, and the antithrombotic treatment for stroke prevention in these patients.

KORRESPONDANCE: Erik Lerkevang Grove. E-mail: erikgrove@dadlnet.dk

ANTAGET: 10. maj 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. juli 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Lip GYH, Laroche C, Dan G-A et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace* 2014;16:308-19.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.
- Hart RG, Benavente O, McBride R et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-e76.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
- Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132:624-32.
- Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016;134:589-98.
- Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-85.
- Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomy and the new demographics of mitral stenosis. *JAMA* 1993;270:1731-6.
- Laupacis A, Albers G, Dalen J et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995;108(suppl 4):352S-359S.
- Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM et al. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:378-83.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02832544> (7. jun 2017).
- Wada Y, Mizushige K, Ohmori K et al. Prevention of cerebral thromboembolism by low-dose anticoagulant therapy in atrial fibrillation with mitral regurgitation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:422-6.
- Miyasaka Y, Tsuji H, Tokunaga S et al. Mild mitral regurgitation was associated with increased prevalence of thromboembolic events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000;72:229-33.
- Nakagami H, Yamamoto K, Ikeda U et al. Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;136:528-32.
- Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N et al. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with "non-valvular atrial fibrillation" and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J* 2015;36:1822-30.
- Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Manage. *Circulation* 2006;114:e84-e231.

24. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD et al. Native valve disease in patients with non-valvular atrial fibrillation on warfarin or rivaroxaban. *Heart* 2016;102:1036-43.
25. Hohnloser SH, Lopes RD. Atrial fibrillation, valvular heart disease, and the use of target specific oral anticoagulants for stroke prevention. *Eur Heart J* 2014;35:3377-85.
26. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-41.
27. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
28. Christensen TD, Skjoth F, Nielsen PB et al. Self-management of anticoagulant therapy in mechanical heart valve patients: a matched cohort study. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1494-9.
29. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-9.
30. Thiene G, Bortolotti U, Panizzon G et al. Pathological substrates of thrombus formation after heart valve replacement with the Hancock bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:414-23.
31. Hansson NC, Grove EL, Andersen HR et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2059-69.