

Antikoagulation vid akut stroke med förmaksflimmer

Fem frågor bör besvaras innan behandlingen kan anses vara evidensbaserad

ANDREAS TERÉNT, överläkare, strokeenheten
andreas.terent@medsci.uu.se

kare, strokeenheten
ZIAD HIJAZI, specialistläkare, kardiologkliniken; alla Akademiska sjukhuset, Uppsala

Kunskapen om att förmaksflimmer orsakar stroke sprids i den svenska läkarkåren, liksom att antikoagulantia är den enda effektiva profylaxen [1]. Utvecklingen av nya orala antikoagulantia tillsammans med metoder att enkelt registrera paroxysmalt förmaksflimmer ger ökade möjligheter att förebygga stroke [2-5]. Användningen av antikoagulantia efter akut ischemisk stroke med förmaksflimmer har ökat kraftigt under senare år (Figur 1). Men flera frågor återstår att besvara innan behandlingen kan anses vara evidensbaserad i akutskedet av stroke.

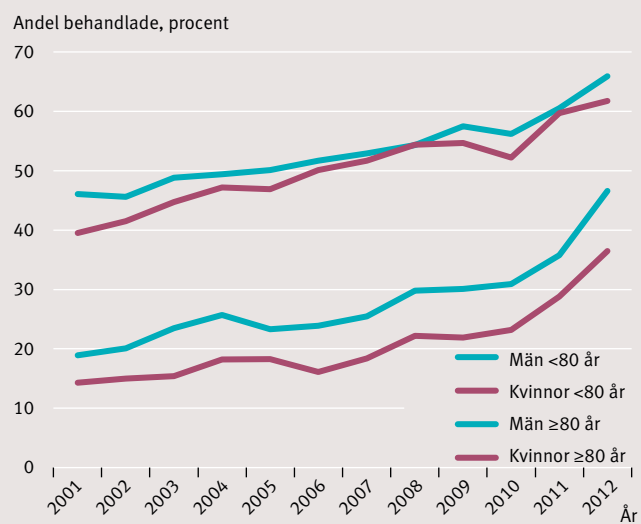
Vi koncentrerar oss här på de frågor som uppstår när man ska ta ställning till behandlingen av en enskild patient med akut ischemisk stroke och förmaksflimmer. Vi diskuterar framför allt när antikoagulantia kan sättas in men berör även frågan om huruvida behandlingen är lämplig. Vi tar upp frågorna i den ordning de dyker upp i den kliniska vardagen. Utgångspunkten är de första dygnet efter det akuta insjuknandet, och miljön är en strokeenhet.

Hur stor är risken för en ny embolisering?

Det finns få epidemiologiska data om risken för tidigt recidiv efter kardiell embolisering. I en japansk kohort beskrevs naturförloppet hos 227 patienter med akut kardiell embolisering utan antikoagulantia under de första 14 dagarna. Under denna tidsrymd fick 20 procent en ny emboli till hjärnan eller periferin [6]. Det som kännetecknade dessa patienter var reumatisk hjärtsjukdom, klaffprotes eller påvisad intrakardiell tromb. Bland dem som inte fick en ny emboli fanns förmaksflimmer utan organisk hjärtsjukdom, dvs målgruppen i denna översikt.

I en norsk randomiserad kontrollerad studie (RCT) av 449 patienter med ischemisk stroke och förmaksflimmer jämfördes lågmolekylärt heparin (LMWH) med acetylsalicylsyra (ASA) [7]. Patienterna var i genomsnitt 80 år, och behandlingen sattes in inom 48 timmar från insjuknandet. Patienter med mycket stora neurologiska bortfall, blodtryck över 200/110 mm Hg eller annan allvarlig sjukdom uteslöts. Frekvensen återfall i ischemisk stroke inom 14 dagar var 8,5 procent bland dem som lottats till LMWH och 7,5 procent bland dem som lottats till ASA. Till detta ska läggas hjärnblödningar: 2,7 procent i LMWH-gruppen och 1,8 procent i ASA-gruppen. I denna selekterade kohort var således incidensen av återfall hög trots behandling.

Svaret på frågan är därmed att vi inte vet hur stor risken för en ny embolisering är vid utebliven respektive insatt antikoagulationsbehandling bland oselecterade patienter. En viss uppfattning om risken för en ny emboli kan vi dock få om vi gör ultraljudsundersökning av hjärtat och tex hittar en intrakardiell tromb. Vi får heller inte glömma att patienten kan ha ytterligare en allvarlig orsak till sitt insjuknande, tex tät karotisstenos, som vanligtvis behandlas med trombocythäm-



Figur 1. Andel patienter med ischemisk stroke och förmaksflimmer som behandlats med antikoagulantia vid utskrivning från sjukhus. År 2011 tillkom andra orala antikoagulantia än warfarin. År 2012 tillkom patienter med planerad insättning av orala antikoagulantia inom två veckor efter utskrivning från sjukhus. Från Riks-Stroke's årsrapport 2012 (<http://www.riks-stroke.org/>).

mare i väntan på operation. Vi vill understryka vikten av att en helhetsbedömning görs i varje enskilt fall.

Hur stor är risken för blödning?

I trombolys- och heparinstudier av ischemisk stroke föreligger en hög frekvens av hemorragisk transformering av hjärninfarkten (Figur 2) [8, 9]. I ECASS 2, en RCT av vävnadsplasminogenaktivator (tPA) mot placebo, följde man patienterna med tre DT-undersökningar den första veckan. I placebo-gruppen fick 40 procent hemorragisk transformering, medan andelen i tPA-gruppen var 47 procent [8].

I en annan RCT där ASA jämfördes med LMWH gjordes kontroll-DT dag 10. Vid detta undersökningstillfälle sågs hemorragisk transformering hos 33 procent i ASA-gruppen och hos 36 procent i LMWH-gruppen [9]. Något lägre siffror sågs i den norska studien av ASA jämförd med LMWH: 14,2 respektive 11,6 procent [7]. Hemorragisk transformering är vanligare vid stor hjärninfarkt (än vid liten) och vid hjärninfarkt or-

■ SAMMANFATTAT

Flera frågor finns kring användningen av orala antikoagulantia vid akut ischemisk stroke med förmaksflimmer.

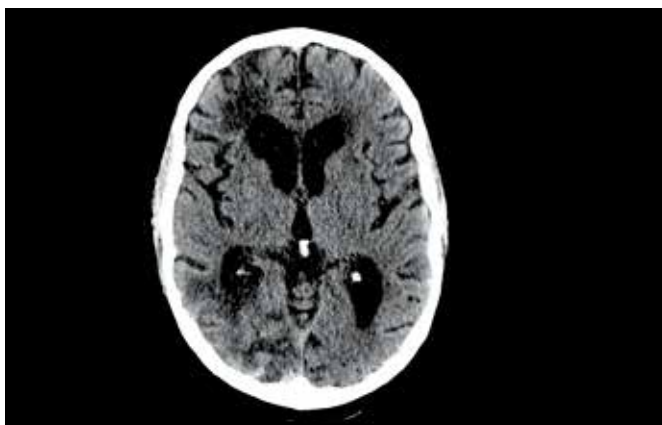
Hur stor är risken för ny embolisering vid senarelagd behandling? Epidemiologiska data saknas.

Hur stor är risken för blödning vid akut insatt behandling? Bety-

delsen av hemorragisk omvandlingen av hjärninfarkten är oklar.

Vilken nytta har vi av prognostiska modeller? Dessa modeller är inte baserade på studier av patienter med akut stroke.

Vilken roll spelar högre ålder? Risken för blödning ökar med ökande ålder, särskilt efter 75 år.



Figur 2. 73-årig man med tidigare stroke och förmaksflimmer inkommer med nya strokesymtom. DT-hjärna visade nytillkommen occipital hjärninfarkt med hemorragisk transformering (ljusare partier mot mörkare bakgrund) och äldre frontal hjärninfarkt (jämfört med tidigare DT).

sakad av kardiell embolisering eller storkärlssjuka (än vid småkärlssjuka) [9].

Hemorragisk transformering med neurologisk försämring, symtomgivande intracerebral hemorragi, ses oftare vid stor hjärninfarkt än vid liten. Behandling med tPA, i synnerhet i kombination med ASA, ökar också risken för symtomgivande intracerebral hemorragi. Andra faktorer kopplade till symtomgivande intracerebral hemorragi är högt blodtryck, hög ålder och hjärtsvikt [8]. Tyvärr saknas systematiska studier av risken för symtomgivande intracerebral hemorragi hos oselektade grupper av patienter med akut ischemisk stroke och förmaksflimmer.

Svaret på frågan om hur stor risken för blödning är vid akut stroke blir att vi inte vet. Kontroll-DT ger oss möjlighet att upptäcka hemorragisk transformering men säger lite om risken för försämring vid insättning av antikoagulantia. Där emot kan definitionen av symtomgivande intracerebral hemorragi uppfyllas om patienten försämrats kliniskt och intrakraniellt hematoma konstateras på DT.

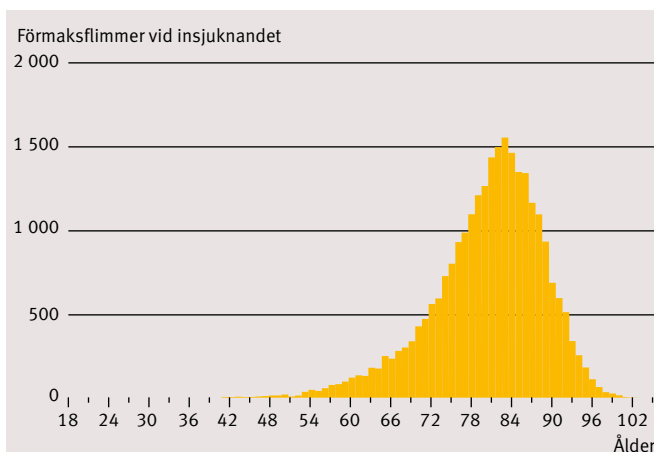
Vilken nytta har vi av prognostiska modeller?

Prognostiska modeller (score), som identifierar individer med hög risk för stroke bland patienter med förmaksflimmer, t ex CHA₂DS₂-VASc, har konstruerats, liksom modeller för att bedöma hög blödningsrisk, t ex HAS-BLED [10, 11]. Dessa modeller har på ett gynnsamt sätt standardiserat och förenklat riskbedömningen av patienter med förmaksflimmer. I modellerna saknas dock information om nya faktorer som påverkar risken, t ex biomarkörer för myokardskada och stress [12, 13]. Framför allt har ingen av dem hämtat information från kohorter av patienter med akut strokesjukdom.

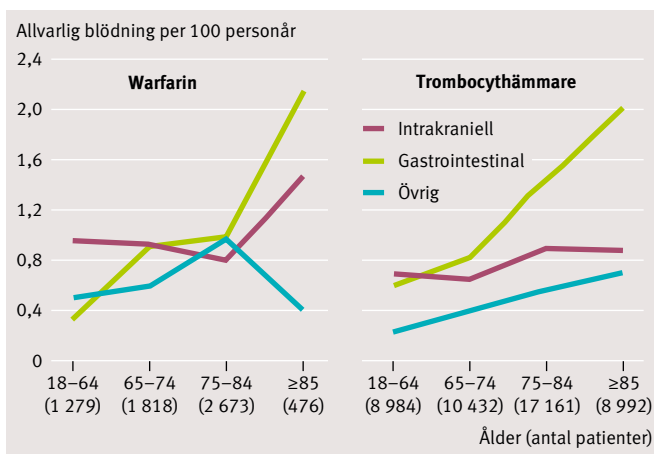
Svaret på frågan blir att vi inte har så stor nytta av befintliga prognostiska modeller i det akuta skedet av ischemisk stroke med förmaksflimmer. Alla patienter med förmaksflimmer och genomgången stroke betraktas i modellerna som högriskindivider som bör ha antikoagulantia, dock erhålls ingen vägledning om rätt tidpunkt för insättning av behandlingen. Förekomsten av gemensamma riskfaktorer i CHA₂DS₂-VASc och HAS-BLED försvårar dessutom ytterligare bedömningen av risk och nytta för enskilda strokepatienter [14].

Vilken roll spelar hög ålder?

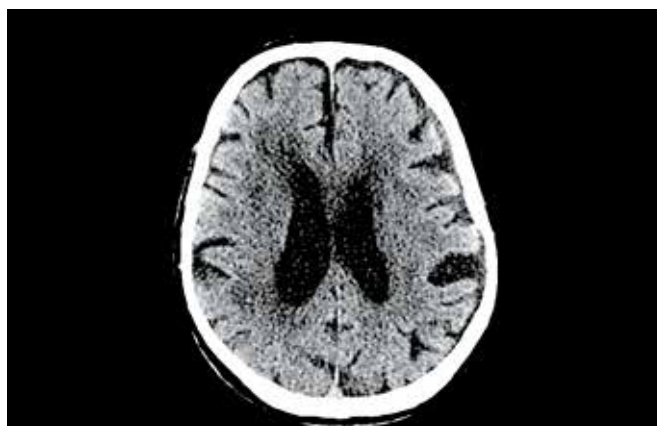
I frågan om huruvida antikoagulantia ska sättas in eller inte spelar åldern en viktig roll. Åldern påverkar risken för både stroke och blödning kontinuerligt, inte dikotomt vid 65 års ålder som i t ex HAS-BLED. Strokepatienterna är i genomsnitt



Figur 3. Antal patienter med ischemisk stroke och förmaksflimmer i olika åldersklasser i Riks-Stroke 2001–2005.



Figur 4. Allvarliga blödningar efter hjärninfarkt hos 51 815 patienter i Riks-Stroke 2001–2005 [20]. Allvarliga blödningar definierades utifrån förekomst i Patientregistret med huvuddiagnos (gastrointestinala och övriga blödningar) eller med huvud- och bidiagnos (intrakraniella). Antitrombotisk behandling definierades utifrån förskrivning vid utskrivning, enligt Riks-Stroke.



Figur 5. 86-årig kvinna med förstagsstroke och förmaksflimmer. DT-hjärna visade förekomst av småkärlssjuka med förlust av vitsubstans, leukoarios (mörka områden bredvid sidoventriklarna).

betydligt äldre, 80 år, än de som ingått i de stora studierna av nya och äldre antikoagulantia (Figur 3). För närvarande finns blödningsdata från hela gruppen av hjärninfarkter, dvs även de som inte har förmaksflimmer. Dessa data visar att risken

»Det finns således utrymme för bra observationsstudier baserade på svenska register och för randomiserade kliniska prövningar av orala antikoagulantia ...«

för blödning, i synnerhet intrakraniell och gastrointestinal, ökar mer efter 75 års ålder (Figur 4) [15]. Ökningen av blödningensrisken efter 75 års ålder kan vara relaterad till förekomst av småkärlssjuka. På DT syns småkärlssjuka som lakunära hjärninfarkter och förlust av vitsubstans (leukoaraios) (Figur 5). Med MRT kan man dessutom se mikrobldningar i hjärnparenkymet. Småkärlssjuka är även relaterad till större hjärnblödningar. En omfattande litteratur finns på området [16].

Svaret på frågan om ålderns betydelse blir att vi vet att risken för blödningar ökar med tilltagande ålder och att småkärlssjuka blir vanligare vid högre ålder. Däremot har vi inget svar på frågan om DT- eller MRT-fynd av småkärlssjuka ska vara kontraindikation för antikoagulationsbehandling av akut ischemisk stroke med förmaksflimmer.

Har patienter med akut stroke inkluderats i studier?

Varken i äldre studier av warfarin eller nyare studier av trombin- eller faktor Xa-hämmare har patienter med akut stroke inkluderats i någon större omfattning. De äldre warfarinstudierna var små och selekterade bort gamla patienter och patienter med högt blodtryck. I den oftast refererade äldre studien, EAFT, hade mindre än hälften av drygt 400 randomiserade patienter inkluderats inom 14 dagar [17]. I studien av trombinhämmare, RE-LY, var stroke inom 14 dagar ett exklusionskriterium [2]. I den ena faktor Xa-studien, ROCKET-AF,

var exklusionskriteriet detsamma, dvs 14 dagar efter stroke, med tillägget att TIA inte fick ha förekommit de senaste tre dagarna [3]. I den andra faktor Xa-studien, ARISTOTELE, var tidsgränsen för inklusion sju dagar [4].

I den studie som ligger närmast vår målgrupp, AVERROES, där faktor Xa-hämmare jämfördes med ASA hos patienter med förmaksflimmer och stroke fanns inget exklusionskriterium för akut stroke [18]. Det var dock endast 125 av 5 599 patienter (2,2 procent) som hade haft stroke mindre än ett år före inklusion i studien [4, 19].

Svaret på frågan om patienter med akut ischemisk stroke inkluderats i RCT av orala antikoagulantia blir nej.

Sammanfattning

Aldrig tidigare har uppmärksamheten kring förmaksflimmer varit större än nu. Användningen av antikoagulantia ökar, även bland patienter med akut ischemisk stroke. Men användningen i akutskedet är inte evidensbaserad, eftersom randomiserade prövningar inte utförts i det tidsintervallet. Dessutom saknas data från observationsstudier om förmaksflimmer och risk för stroke- och blödning under de första veckorna. Det finns således utrymme för bra observationsstudier baserade på svenska register och för randomiserade kliniska prövningar av orala antikoagulantia hos patienter med akut ischemisk stroke och förmaksflimmer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Andreas Terént har erhållit forskningsbidrag från AstraZeneca AB. Ziad Hijazi har erhållit forskningsbidrag från Boehringer Ingelheim och Bristol-Myers Squibb/Pfizer samt resebidrag från Bristol-Myers Squibb.*

REFERENSER

- Friberg L, Bergfeldt L. Förmaksflimmer vanligare än man trott. Strokeprofylaxen till dessa patienter behöver förbättras. Läkartidningen. 2013;110:CHX7.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.
- Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, et al. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. Circulation. 2013;127(8):930-7.
- Yasaka M, Yamaguchi T, Oita J, et al. Clinical features of recurrent embolization in acute cardioembolic stroke. Stroke. 1993;24(11):1681-5.
- Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, et al. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet. 2000;355(9211):1205-10.
- Larrue V, von Kummer RR, Muller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). Stroke. 2001;32(2):438-41.
- England TJ, Bath PM, Sare GM, et al. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial. Stroke. 2010;41(12):2834-9.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2010;12(10):1360-420.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. J Am Coll Cardiol. 2011;57(2):173-80.
- Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, et al. Troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke: the atherosclerosis risk in communities study. Stroke. 2013;44(4):961-7.
- Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. Circulation. 2012;125(13):1605-16.
- Alshakarchi J, Terént A. HAS-BLED visar blödningensrisken vid ischemisk stroke och förmaksflimmer. Men justeringar behövs för säkrare bedömning, enligt kvalitetsstudie. Läkartidningen. 2012;109(38):1670-2.
- Åsberg S, Henriksson KM, Farahmand B, et al. Hemorrhage after ischemic stroke – relation to age and previous hemorrhage in a nationwide cohort of 58,868 patients. Int J Stroke. 2013;8(2):80-6.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurology. 2013;12(8):822-38.
- Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet. 1993;342(8882):1255-62.
- Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. Am Heart J. 2010;159(3):348-53.e1.
- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurology. 2012;11(3):225-31.
- Åsberg S. Outcome of stroke prevention [dissertation]. Uppsala: Uppsala universitet; 2012.

■ SUMMARY

The use of oral anticoagulants (OACs) is increasing rapidly among patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation (AF) in Sweden. The mean age in this patient category is high, 80 years on an average. The long-term risk of bleeding, intracranial or gastrointestinal in particular, among patients treated with OACs increases significantly above 75 years of age. Hemorrhagic transformation (HT) of embolic cerebral infarcts is common within the first week after onset of symptoms. Many questions remain to be answered before acute treatment with OACs could be recommended to the absolute majority of patients with ischemic stroke and AF. What is the risk for a new stroke if treatment with OACs is delayed? How risky is it to start OAC treatment in patients with HT? Are there prognostic scores under development for patients with acute ischemic stroke and AF?