

Riktlinjer för behandling med antikoagulantia vid klaffprotes

Mer tyckande än vetenskaplig evidens



ANDERS SJÄLANDER, docent, överläkare, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet; medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus
Anders.Sjalander@lvn.se
ANDERS JEPPSSON, professor, överläkare, avdelningen för molekylär och klinisk medicin, institutionen för medicin, Sahl-

grenska akademien, Göteborgs universitet; verksamhetsområde kärl-thorax, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
PETER J SVENSSON, docent, överläkare, Koagulationscentrum, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Drygt 1,5 procent av Sveriges befolkning behandlas i dag med warfarin (Waran) [1]. När warfarin introducerades på 1940-talet saknades stora jämförande studier. Klinisk erfarenhet och mindre studier har lett till de indikationer som i dag finns för warfarin. Den bäst studerade indikationen, och den som samtidigt ökar mest, är primär profylax vid förmaksflimmer, som utgör ca 60 procent av behandlingarna [2]. Det sammanlagda patientantalet i studierna som ligger till grund för den indikationen är ca 4 000, att jämföra med studiematerialet för efterföljarna dabigatran (RE-LY-studien, ca 18 000 patienter) [3] och rivaroxaban (pågående ROCKET-studien, ca 15 000 patienter).

Ärligen opereras ca 2 500 patienter för klaffvitier i Sverige. Den stora majoriteten, ca 75 procent, opereras för aortaklaffsjukdomar, medan nästan alla de övriga opereras på grund av sjukdomar i mitralklaffen. Av aortaklaffpatienterna får ca 25 procent en mekanisk klaffprotes och 75 procent en biologisk klaffprotes. Vid mitralvitier repareras klaffen i ca 70 procent av fallen utan att man sätter in en klaffprotes. Av de patienter som får klaffprotes i mitralposition får ca 40 procent en mekanisk klaffprotes, och 60 procent får en biologisk klaffprotes (Swedeheart/Hjärtkirurgi Årsrapport 2008, <<http://www.ucr.uu.se/hjartkirurgi>>).

Alla patienter med mekaniska klaffproteser behandlas med warfarin för resten av livet, medan patienter med biologiska alternativ oftast behandlas med warfarin under ca 3 månader. För warfarinbehandling vid mekanisk hjärtklaffprotes är studierna få och gamla, vilket gör behandlingsrekommendationerna osäkra och ger stort utrymme för tyckande [4]. Det märks inte minst då olika internationella riktlinjer ger olika rekommendationer.

Varierande rekommendationer över tid

Vid mekanisk klaff rekommenderades på 1970-talet och fram

»Enligt detta resonemang är målintervallet PK(INR) 2,0–3,0 vid alla typer av mekanisk klaff rimligt, men individuella hänsyn måste alltid tas.«

till mitten av 1980-talet att målvärdet för PK(INR) skulle vara 2,0–3,0. Därefter höjdes nivån för PK(INR) till 3,0–4,5 för alla typer av mekanisk klaff. År 1992 rekommenderade ACCP (American College of Chest Physicians) 2,5–3,5 som målvärde för PK(INR) för alla patienter med mekanisk klaff [5]. År 1996 kom samma organisation med rekommendationen att hålla PK(INR) vid 3,0–4,5 tillsammans med ASA om patienten hade andra riskfaktorer såsom förmaksflimmer, annars PK(INR) 2,5–2,9 upp till 4–4,9 beroende på typ av mekanisk klaff [6].

Ett bekymmer är att PK(INR) standardiserades internationellt först 1996–1999 [7]. Spridningen mellan olika laboratorier var stor, vilket gör resultaten från de studier som genomfördes före standardiseringen mycket svårbedömda. Tyvärr är merparten av de få studier som är gjorda på antikoagulationsbehandling vid klaffprotes genomförda före standardiseringen av PK(INR).

Samtidigt har en betydande utveckling av klaffproteskirurgisk skett. Nya klaffproteser är mindre benägna att bilda trombos, och fler patienter får biologiska klaffproteser. För de flesta nyare mekaniska klaffproteserna saknas dock studier som kan påvisa vilken intensitet i antikoagulationsbehandlingen som skyddar mot trombos samtidigt som risken för blödning minimeras.

Dålig evidens för dagens behandlingsrekommendationer

I den bästa av världar finns flera stora randomiserade studier som stöd för vilken behandling som ska rekommenderas, s k evidensgrad A.

För antikoagulation vid hjärtklaffprotes är detta dessvärre inte fallet. Riktlinjer från ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) från 2006 [8] ger inga rekommendationer i evidensgrad A, medan ACCP (American College of Chest Physicians) 2008 [9] anger att det finns stark evidens för att patienter med mekanisk klaffprotes bör behandlas med warfarin.

Evidensgrad B, dvs där det finns enstaka studier som ger stöd för behandling, är vanligare. ACC 2006 rekommenderar 2,0–3,0 som målvärde för PK(INR) vid mekanisk klaff i aortaposition om inte andra riskfaktorer samtidigt föreligger. Samtidigt rekommenderas ASA (75 mg per dag) i kombination med warfarin till alla patienter med mekanisk klaffprotes. I riktlinjer från ACCP och ESC (European Society of Cardiology) från 2008 och 2007 [10] rekommenderas i stället att kombinationsbehandling med ASA och warfarin ska reserveras för de patienter med mekanisk klaffprotes som har ytterligare

■ sammanfattat

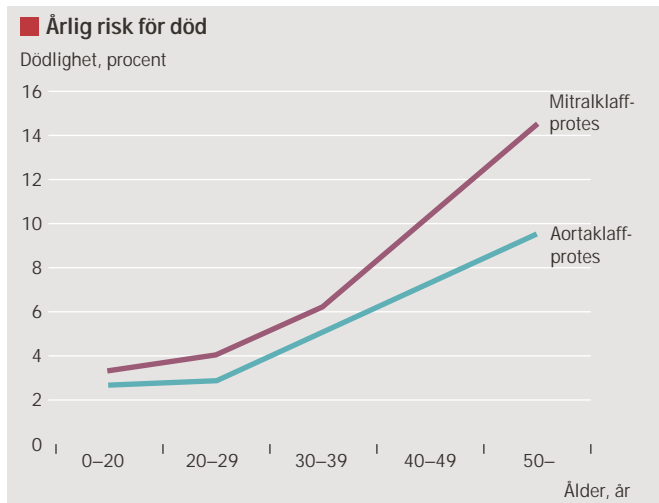
Warfarinbehandling är nödvändig vid mekanisk hjärtklaffprotes.

Vid mekanisk aortaklaffprotes rekommenderas 2,0–3,0 som målvärde för PK(INR).

Den vetenskapliga evidensen för hur intensiv antiko-

gulationsbehandlingen ska vara vid övrig klaffsjukdom är bristfällig.

Kvaliteten på antikoagulationsbehandlingen är avgörande för resultatet.



Figur 1. Årlig risk för död (procent) beroende på andelen PK(INR)-prov utanför målområdet. Efter Butchart et al [13]; publiceras med tillstånd från Elsevier.

riskfaktorer (tex förmaksflimmer, låg ejektionsfraktion eller anamnes på kranskärlssjukdom).

I klinisk praxis har detta inte fått något genomslag i Sverige; få patienter behandlas med kombinationen warfarin och ASA på denna indikation.

Evidensgrad C, som baserar sig på experters tyckande och klinisk praxis, är tyvärr vanligast i internationella riktlinjer. ACC från 2006 rekommenderar PK(INR) 2,5–3,5 vid mekanisk klaffprotos i mitralposition. Denna rekommendation följs i klinisk praxis i dag. ACC 2006 rekommenderar samtidigt PK(INR) 2,5–3,5 de 3 första månaderna efter insättande av mekanisk klaffprotos i aortaposition, vilket sällan görs i kliniken.

Vid biologisk klaffprotos är experterna inte heller överens. Enligt ESC 2007 ska dessa patienter behandlas med warfarin med målvärdet PK(INR) 2,0–3,0 i 3 månader, vilket är klinisk praxis i dag på de flesta kliniker i Sverige. Enligt ACCP 2008 och ACC 2006 är ASA dock tillräckligt; warfarin under 3 månader rekommenderas endast om den biologiska klaffen är placerad i mitralposition eller om patienten har anamnes på tromboembolisk sjukdom.

Lägre antikoagulationsintensitet kan vara tillräckligt

I en nyligen publicerad prospektiv studie hade man valt ett lägre målvärde – PK(INR) 2,0–2,5 – än i aktuella riktlinjer, trots att majoriteten av patienterna fått äldre typer av klaffprotoser [11]. Frekvensen trombos var jämförbar med vad som tidigare rapporterats, vilket kan förklaras av att patienternas reella PK(INR)-medianvärde var 2,6, vilket motsvarar aktuella rekommendationer: PK(INR) 2,0–3,0. Vidare antyder studien att majoriteten av trombotiska händelser inträffar när patienter har PK(INR)-nivåer under målvärdet 2,0.

Genom bra kvalitet på antikoagulationsbehandlingen med hög TTR (time in target range) skulle därför merparten av trombotiska händelser kunna undvikas utan att öka risken för blödningar som ett högre målintervall innebär.

Ytterligare lägre målintervall har prövats i främst asiatiska populationer. I en studie hade patienter med mekaniska klaffar 1,4–2,0 som målvärde för PK(INR) [12]. Trots detta noterades endast ett lågt antal trombotiska händelser men högt antal blödningar. En möjlig tolkning är att asiatiska populationer generellt har lägre trombosrisk och högre blödningsrisk,

alternativt att patienternas PK(INR)-värde inte var inom rekommenderat målintervall.

Kvaliteten på antikoagulationsbehandlingen avgörande

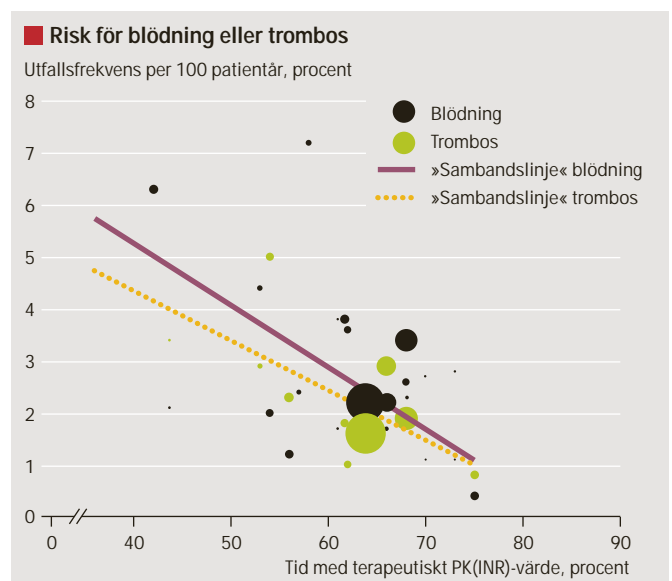
Vikten av att hålla patienter som står på warfarin väl kontrollerade understryks av en studie av Butchart et al [13] (Figur 1). Studien påvisar en stark korrelation mellan andelen PK(INR)-prov som är utanför målintervallet och mortalitet hos patienter med mekanisk klaffprotos. Äldre patienter som är multipelt sjuka och har flera interagerande läkemedel får oftare svängande PK(INR)-värden, vilket skulle kunna bidra till detta fynd. Ett flertal andra studier har också visat på ett starkt samband mellan TTR och risk för blödningar och trombos hos hjärklaffopererade patienter, vilket har sammanfattats i en metaanalys [14] (Figur 2).

Bra kontroll av warfarinbehandling kräver en effektiv organisation som följer upp patienterna. I USA ligger TTR i olika warfarinbehandlade patientgrupper på i genomsnitt 55 procent [15], vilket motsvarar en årlig risk för trombos eller blödning på mellan 3 och 4 procent [14].

Sverige är i detta sammanhang världsledande med en väl fungerande organisation som följer upp patienterna. Det nationella kvalitetsregistret för förmaksflimmer och antikoagulation, Auricula, omfattar i dag över 35 000 patienter och 1 miljon PK(INR)-prov. TTR för patienter med mekanisk klaffprotos i Malmö och Sundsvall (n = 588), där behandlingsstart, planerade avbrott för tex tandläkarbesök osv var inkluderade, var så hög som 74 procent, vilket till och med är bättre än i randomiserade kontrollerade kliniska studier med selekterade patienter [16].

Optimal behandlingsintensitet vid mekanisk klaffprotos

I avsaknad av relevanta kliniska studier där standardiserat PK(INR) använts i en patientpopulation med hjärklaffprotoser blir den optimala behandlingsintensiteten ett område för tyckande. Vad vi vet med säkerhet är att målintervall PK(INR) 2,0–3,0 är optimalt vid flertalet andra indikationer, där förmaksflimmer är bäst studerat [17]. Målintervall med PK(INR)



Figur 2. Risk för blödning eller trombos hos warfarinbehandlade patienter beror på tiden patienten är inom målintervallet för PK(INR) (TTR = time in therapeutic range), enligt en metaanalys [14]. Storleken på ringarna anger hur stor vikt varje enskild studie har gett till resultatet. Efter Wan et al [14].

under 2,0 har studerats vid andra indikationer än mekanisk klaffprotes, men utan framgång. Risken för tromboser ökade samtidigt som blödningsfrekvensen var densamma som vid målintervall PK(INR) 2,0–3,0.

Om man väljer ett högre målintervall för PK(INR) ökar risken för blödningar, även vid god kontroll med utmärkt TTR. Optimalt vore att hålla högsta möjliga kvalitet på antikoagulationsbehandlingen med hög TTR, men samtidigt lägsta effektiva målintervall, för att den kliniska patientnyttan ska vara så stor som möjligt. Enligt detta resonemang är målintervallet PK(INR) 2,0–3,0 vid alla typer av mekanisk klaffrimligt, men individuella hänsyn måste alltid tas.

Nya antikoagulantia som inte kräver monitorering förvän-

tas inom kort finnas tillgängliga som alternativ till warfarin vid de flesta indikationerna. För varje indikation görs stora studier för att påvisa att de nya läkemedlen är minst lika säkra och effektiva som warfarin. De nya läkemedlen har dock ännu inte studerats hos patienter med klaffprotes, varför patienter med mekanisk klaffprotes sannolikt kommer att fortsätta behandlas med warfarin under åtminstone de kommande åren.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU; 2002. SBU-rapport nr 158.
2. Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008. Beslutsstöd för prioriteringar. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008. http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8592/2008-102-7_20081028.pdf
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 261:1139–51.
4. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, et al; Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*. 2005; 26:2463–71.
5. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*. 1992;102 Suppl:445S–55S.
6. Vongpatanasin W, Hillis D, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1996;335:407–16.
7. College of American Pathologists. Comprehensive Coagulation Survey. Participant Summary (Set GC2-A). Northfield, IL: College of American Pathologists; 1995.
8. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1–148.
9. Salem DN, O’Gara PT, Madias C, Pauker SG; American College of Chest Physicians. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):593S–629S.
10. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2007;28:230–68.
11. Akhtar RP, Abid AR, Zafar H, Khan JS. Anticoagulation in patients following prosthetic heart valve replacement. *Ann Thoracic Cardiovasc Surg*. 2009;15:10–7.
12. Zhou XM, Zhuang W, Hu JG, Li JM, Yu JF, Jiang L. Low-dose anticoagulation in Chinese patients with mechanical heart valves. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005;13:341–4.
13. Butchart EG, Payne N, Li HH, Buchan K, Mandana K, Grunkemeier GL. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 2002;123:715–22.
14. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84–91.
15. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):244–52.
16. Svensson PJ, Sjalander A, Frykman V, Rosenqvist M, Wallentin L. TIR – results from the National quality registry for anticoagulation treatment in Sweden – Auricula. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 2):PP-TH-469.
17. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatoid atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335:540–6.

Inget login eller lösenord

Sök fritt i Sveriges mest kompletta medicinska kunskapsbank med över 40 000 artiklar
<http://ltarkiv.lakartidningen.se/>

Utmanande
saklig

Läkartidningen