

HAS-BLED visar blödnings- risk vid ische- misk stroke och förmaksflimmer

Men justeringar behövs för säkrare
bedömning, enligt kvalitetsstudie

JINAN ALSHAKARCHI, specialist-
läkare, internmedicin
jinan.al-shakarchi@
akademiska.se

ANDREAS TERÉNT, professor i
strokemedicin, överläkare,
Akutsjukvården; båda Akade-
miska sjukhuset, Uppsala

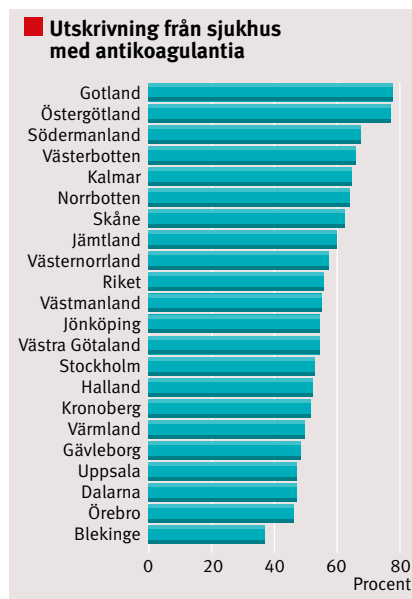
Trots att behandling med perorala antikoagulantia (warfarin) är evidensbaserad behandling vid ischemisk stroke och förmaksflimmer kan denna behandling inte ges till alla [1-3], eftersom risken hos vissa patienter bedöms överstiga nyttan. I dagsläget saknas rekommendationer för bedömning av blödningsrisken hos enskilda patienter. Den enskilda doktors samlade erfarenhet av warfarin kommer med nödvändighet att påverka användningen.

Riks-Stroke's årsrapporter har visat att det finns en stor variation mellan sjukhus och landsting i användning av warfarin hos patienter med stroke och förmaksflimmer (Figur 1). I de landsting som hade högst andel behandlade patienter warfarinbehandlades under 2009 ca 80 procent av patienterna under 80 år med stroke och förmaksflimmer, vilket var dubbelt så mycket som i landstingen med lägst behandlingsfrekvens [2].

Denna stora variation avspeglar avsaknaden av klara riktlinjer och tydlig kommunikation från slutenvård till öppenvård om huruvida antikoagulantia-behandling ska påbörjas efter hjärninfarkt och i så fall när. Patientens ibland dåliga allmäntillstånd under första tiden efter stroke och förekomsten av blod i hjärninfarkten utgör exempel på faktorer som kan fördröja insättningen av antikoagulantia.

Bedömningen av en patients blödningsrisk är rent klinisk och baseras på förekomst av olika riskfaktorer för blödning. Olika poängsystem för bedömning av blödningsrisken har utvecklats, men inget av dem har fått någon bred klinisk användning. Under 2010 har två stora kohortstudier av patienter med förmaksflimmer visat att ett nytt och enkelt poängsystem, HAS-BLED, har bättre prediktivt värde vid bedömning av blödningsrisk än de gamla poängsystemen (Tabell I och II) [4, 5].

HAS-BLED rekommenderas av European Society of Cardiology för bedömning av blödningsrisk, och riskvärderings-schemat CHA2DS2-VASc för bedömning av tromboembolirisk hos patienter med förmaksflimmer [3] (Tabell III och IV).



Figur 1. Fördelning år 2009 i olika landsting av patienter under 80 år med hjärninfarkt och förmaksflimmer som vid utskrivning från sjukhus behandlades med warfarin.

Ökning av blödningsrisk ska vägas mot risken för ny ischemisk stroke.

Lasarettet i Enköping har tillhört de sjukhus som haft relativt låg användning av warfarin hos patienter med ischemisk stroke och förmaksflimmer. Som del av ett kvalitetsarbete för att förbättra behandlingen av patienter med förmaksflimmer har vi därför börjat använda HAS-BLED vid risk-nyttabedömning av antikoagulantia-behandling vid förmaksflimmer efter ischemisk stroke.

METOD

Under 2008 och 2009 har vi på Lasarettet i Enköping haft 91 patienter inlagda med diagnosen ischemisk stroke och förmaksflimmer. Samtliga journaler har retrospektivt granskats för att undersöka förekomsten av en eller fler riskfaktorer enligt HAS-BLED och CHA2DS2-VASc. Syftet med detta var att

- undersöka hur stor andel av patienterna med ischemisk

SAMMANFATTAT

Risk-nyttabedömning av antikoagulantia-behandling hos patienter med ischemisk stroke och förmaksflimmer kan vara svår.

Poängsystemet HAS-BLED är ett kliniskt verktyg som ansetts lätt att använda för att bedöma blödningsrisken; CHA2DS2-VASc har rekommenderats för att bedöma tromboembolirisken.

Vår undersökning visar att knappt två tredjedelar av patienter med ischemisk stroke och förmaksflimmer har måttlig blödningsrisk enligt HAS-BLED, medan tromboembolirisken enligt

CHA2DS2-VASc är hög hos de flesta, varför antikoagulantia kan vara indicerade.

En dryg tredjedel har hög blödningsrisk enligt HAS-BLED, vilket kräver försiktighet med antikoagulantia.

Gemensamma riskfaktorer i CHA2DS2-VASc och HAS-BLED försvårar risk-nyttabedömning av antikoagulantia-behandling vid ischemisk stroke och förmaksflimmer.

Det finns därför behov att utveckla HAS-BLED; framför allt för att bättre definiera riskfaktorer som stigande ålder, typ av tidigare stroke och grad av nedsatt njurfunktion.

TABELL I. HAS-BLED-poäng för bedömning av blödningsrisk vid warfarinbehandling av förmaksflimmer. HAS-BLED ≥ 3 poäng medför hög blödningsrisk, och försiktighet bör iakttas vid behandling med såväl antikoagulantia som trombocythämmare. 0–1 poäng betraktas ge låg blödningsrisk, medan 2 poäng ger måttlig blödningsrisk.

Bokstav	Riskfaktor	Poäng
H	Icke-välkontrollerad hypertoni ¹	1
A	Onormal njur- eller leverfunktion ²	1 eller 2
S	Stroke	1
B	Blödning ³	1
L	Labilt INR-värde ⁴	1
E	Ålder ≥ 65 år	1
D	Läkemedel eller alkohol ⁵	1 eller 2
Summa		9

¹ Icke-välkontrollerad hypertoni definieras som systoliskt blodtryck >160 mm Hg.
² Förekomst av kronisk dialys, njurtransplantation eller serumkreatinin ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$ definierar nedsatt njurfunktion. Nedsatt leverfunktion avser kronisk leversjukdom, tex cirros eller förhöjda levervärden (bilirubin >2 gånger övre normalgränsen och ASAT, ALAT alternativt alkaliskt fosfat >3 gånger övre normalgränsen).
³ Med blödning menas tidigare blödning eller predisposition för blödning, tex hemostatisk defekt eller anemi.
⁴ Labilt INR definieras som höga eller svängande INR-värden eller kort tid inom behandlingsintervallet (TIR), tex <60 procent.
⁵ Samtidig användning av andra läkemedel, tex ASA, NSAID och andra trombocythämmande läkemedel, liksom alkoholöverkonsumtion med minst 8 glas alkohol per vecka ger 1 poäng vardera.

TABELL II. Risk för stor blödning (major bleeding) i förhållande till HAS-BLED-poäng [5].

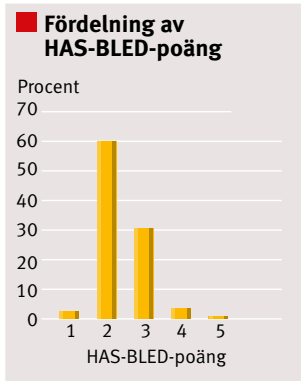
HAS-BLED-poäng	Blödningsar per 100 patientår
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,7
4	8,7

TABELL III. CHA₂DS₂-VASc för bedömning av tromboembolirisk.

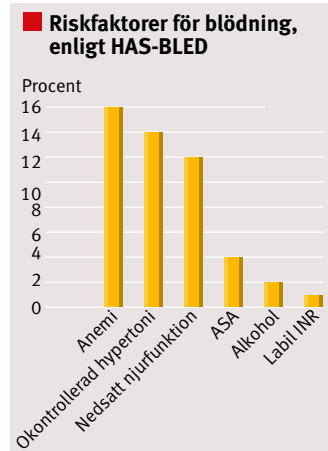
Bokstav	Riskfaktor	Poäng
C	Hjärtsvikt/vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion <40 procent)	1
H	Hypertoni	1
A	Ålder ≥ 75 år	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Stroke/TIA/tromboembolism	2
V	Vaskulär sjukdom (ateroskleros)	1
A	Ålder 65–74 år	1
S	Kön (dvs kvinnor)	1
Summa		9

TABELL IV. Strokerisk i förhållande till CHA₂DS₂-VASc-poäng [6].

CHA ₂ DS ₂ -VASc-poäng	Stroke per 100 patientår
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15



Figur 2. Fördelning av HAS-BLED-poäng hos patienter med ischemisk stroke och förmaksflimmer.



Figur 3. Förekomst av riskfaktorer för blödning enligt HAS-BLED, förutom hög ålder och stroke, hos patienter med ischemisk stroke och förmaksflimmer.

stroke och förmaksflimmer som hade måttlig respektive hög blödningsrisk enligt HAS-BLED och att relatera detta till embolirisen bedömd med CHA₂DS₂-VASc

- studera hur användbart HAS-BLED är i klinisk praxis, dvs om det finns svagheter i HAS-BLED som gör det svårt att använda i klinisk praxis.

Vid bedömning av njurfunktion, som är en av variablerna i HAS-BLED, har vi använt kreatininclearance beräknad enligt Cockcroft–Gaults formel med vikt, ålder, serumkreatinin och kön. I ett mindre antal fall har vi använt glomerulär filtrationshastighet (GFR) beräknad med cystatin C-prov. Vid definition av nedsatt njurfunktion har vi använt en gräns på ≤ 30 ml/min för nedsatt GFR.

RESULTAT

Vår beräkning av blödningsrisk enligt HAS-BLED hos de 91 patienter som hade varit inlagda med ischemisk stroke och förmaksflimmer på Lasarettet i Enköping år 2008 och 2009 visade att de flesta hamnade på 2 poäng (Figur 2). Hos 54 av patienterna (60 procent) fanns ingen annan riskfaktor för blödning än ålder ≥ 65 år och stroke, vilket gav 2 poäng. Det innebär måttligt ökad blödningsrisk. Hos 34 (37 procent) av patienterna fanns fler riskfaktorer för blödning, vilket gav ≥ 3 poäng, dvs hög blödningsrisk (Figur 2). Totalt 3 patienter <65 år fick 1 poäng för det aktuella strokeinsjuknandet. Ingen strokepatient fick (av naturliga skäl) 0 poäng. HAS-BLED-poängen var 4–5 hos 5 av patienterna, men ingen patient hade ≥ 6 poäng.

I patientgruppen med måttlig blödningsrisk fanns 1 patient med 2 poäng enligt CHA₂DS₂-VASc. Resterande 53 patienter hade 3–9 poäng enligt CHA₂DS₂-VASc, vilket indikerar förhöjd tromboembolirisk.

De vanligaste riskfaktorerna för blödning, förutom ålder och stroke, var anemi, icke-välkontrollerad hypertoni och nedsatt njurfunktion (Figur 3); ingen patient hade påverkad

»Ålderskriteriet i HAS-BLED är ≥ 65 år; det är grovt och omfattar patienter i ett brett åldersspann – en 95-åring får samma poäng som en 65-åring.«

»Vi tycker att HAS-BLED ... är ett verktyg som är relativt lätt att använda för att beräkna blödningsrisk i det enskilda fallet.«

leverfunktion. Labilt INR med svängande eller höga värden fanns i 1 fall.

DISKUSSION

Vi fann att en dryg tredjedel, 37 procent, av patienterna med förmaksflimmer och ischemisk stroke hade hög blödningsrisk enligt HAS-BLED (≥ 3 poäng). Detta kan jämföras med resultatet från en nyligen genomförd svensk epidemiologisk studie, där man fann att 27 procent av alla patienter med förmaksflimmer i norra Hälsingland – alltså inte enbart strokepatienter – hade hög blödningsrisk enligt HAS-BLED [7].

Vad gäller genomgången stroke som blödningsrisk är det framför allt hjärnblödning och ischemisk stroke orsakad av småkärlssjuka som utgör riskfaktorer för blödning. Radiologiska fynd i hjärnan tydande på småkärlssjuka är lakunär infarkt, mikrobldningar och ischemiska vitsubstansförändringar, sk leukoaraios. Den radiologiska nomenklaturen för småkärlssjuka är dock ännu inte fullt utvecklad för diagnostik av blödningsrisk. Dessutom saknas riktlinjer för gränsdragning mellan patologiska fynd och mer »normala« åldersrelaterade förändringar.

Ålderskriteriet i HAS-BLED är ≥ 65 år; det är grovt och omfattar patienter i ett brett åldersspann – en 95-åring får samma poäng som en 65-åring. Tidigare studier har visat att incidensen av allvarliga blödningar ökar gradvis från 1,5 procent per år för patienter under 60 år till 4,2 procent per år eller mer för patienter över 80 år [8].

Bedömning av njurfunktionen med hjälp av serumkreatinin utan fullständig kreatininclearance är problematisk, framför allt hos äldre. Det har visats att nedsatt njurfunktion med kreatininclearance < 50 ml/minut är en riskfaktor för blödning under antikoagulantibehandling av förmaksflimmer [4]. I HAS-BLED har gränsen för serumkreatinin satts vid ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$ i definitionen av nedsatt njurfunktion, vilket kan innebära att relativt gravt nedsatt njurfunktion missas, framför allt hos äldre. Till exempel har en 90-årig kvinna som väger 60 kg redan vid kreatininnivå > 105 $\mu\text{mol/l}$ en GFR på 30 ml/min enligt Cockcroft–Gaults formel.

Riskpoäng enligt CHADS₂, en enklare variant av CHA₂DS₂-VASc, är paradoxalt även kopplad till blödningsrisken. En studie har visat att patienter med förmaksflimmer som haft blödningsepisoder hade högre CHADS₂ än patienter utan blödningsepisoder [4]. Flera av riskfaktorerna i CHADS₂/CHA₂DS₂-VASc återfinns även i HAS-BLED, tex hypertoni, hög ålder och genomgången stroke. Även diabetes och hjärtsvikt, som är riskfaktorer för tromboemboli i CHADS₂/CHA₂DS₂-VASc, men som inte finns med i HAS-BLED, ökar risk för blödning [4]. Detta ställer behandlande läkare inför ett dilemma vid ställningstagande till antikoagulantibehandling.

KONKLUSION

Vi tycker att HAS-BLED, som har det bästa vetenskapliga underlaget jämfört med andra poängsystem, är ett verktyg som är relativt lätt att använda för att beräkna blödningsrisk i det enskilda fallet. HAS-BLED kan, i kombination med CHA₂DS₂-VASc, användas för risk-nyttabedömning inför ställningstagande till antikoagulantibehandling för att identifiera pa-

tienter med hög risk för blödning, dvs patienter som kräver god övervakning och täta kontroller vid peroral antikoagulantibehandling.

HAS-BLED identifierar även riskfaktorer som kan och bör åtgärdas för att minska risken för blödning och ny stroke: högt blodtryck, samtidig medicinering med trombocythämmande läkemedel och NSAID, alkohol i alltför hög dos och anemi, vilken bör utredas. Den utlösande strokeorsaken bör behandlas innan antikoagulantibehandling startas.

Vi tror att det finns behov av justering och förbättring av HAS-BLED av följande anledningar:

- Risken för blödning efter genomgången stroke är inte homogen. Blödningsrisken är högre vid hemorragisk än vid ischemisk stroke. Dessutom är blödningsrisken vid ischemisk stroke med småkärlssjuka högre än vid andra typer av ischemisk stroke.
- Ålder ≥ 65 år är som kriterium alltför grovt.
- Njurfunktionen bör bedömas med GFR och inte med kreatinivärde.
- Hänsyn bör tas till andra riskfaktorer för blödning, tex låg kroppsvikt, dåligt allmäntillstånd, vikt nedgång och maliginitet.

Användning av faktorer som ökar både blödningsrisk och tromboembolirisk är problematisk vid ischemisk stroke med förmaksflimmer. Trots detta har vår studie visat att tromboembolirisken ofta är högre än blödningsrisken, vilket i de flesta fall motiverar behandling med antikoagulantia.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Läkartidningen.se

REFERENSER

1. Nationella riktlinjer för stroke-sjukvård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellriktlinjerforstrokesjukvard>
2. Riks-Stroke. Årsrapport 2000–2009. <http://www.riks-stroke.org/index.php?content=analyser>
3. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; 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*. 2010;12(10):1360–420.
4. 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.
5. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100.
6. Lip GY, Frison L, Halperin J, et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731–8.
7. Andersson P, Löndahl M, Abdon NJ, et al. The prevalence of atrial fibrillation in a geographically well-defined population in Northern Sweden: implications for anticoagulation prophylaxis. *J Intern Med*. Epub 17 jan 2012.
8. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, et al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*. 2005;165(13):1527–32.