

NOAK vid klaffsjukdom – bara i särskilda fall

NOAK är i dag inte rekommenderade vid klaffsjukdom; för samtliga preparat begränsas behandlingen vid förmaksflimmer till gruppen med icke-valvulärt förmaksflimmer. Begreppet valvulärt förmaksflimmer är inte väldefinierat, och vilka grupper av klaffsjukdom som ska ingå har förändrats över tid. Därmed bör inte alla patienter med klaffsjukdom exkluderas från behandling med NOAK. Inom området primär klaffsjukdom är NOAK inte ett alternativ i dag, men det pågår några studier med faktor Xa-hämmare som studerar nyttan vid klaffsjukdom utan förmaksflimmer.

Förmaksflimmer och klaffsjukdom

Förmaksflimmer är vanligt vid klaffsjukdom, och vid exempelvis aortastenosis så delar sjukdomarna ett flertal riskfaktorer. I samband med perkutan aortaklaffimplantation (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) varierar förekomsten av förmaksflimmer, och i vissa material har så många som hälften av patienterna diagnosen förmaksflimmer [1]. Det omvända gäller också: i en registerstudie av förmaksflimmer där 9 europeiska länder deltog hade 63,5 procent en klaffsjukdom [2]. Dessa resultat indikerar att det är angeläget att våra definitioner av icke-valvulärt och valvulärt förmaksflimmer förtydligas för att underlätta valet av antikoagulantia.

Definitionen av icke-valvulärt förmaksflimmer har förändrats sedan början av 2000-talet. I de senaste amerikanska riktlinjerna beskrivs icke-valvulärt förmaksflimmer som avsaknad av reumatisk mitralklaffsjukdom, klaffbevarande mitralklaffkirurgi eller förekomst av klaffprotes [3]. De europeiska riktlinjerna definierar icke-valvulärt förmaksflimmer som avsaknad av reumatisk klaffsjukdom, framför allt mitralisstenos, eller förekomst av klaffprotes [4].

Christina Christerson, docent, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, kardiologi, Uppsala universitet; VO hjärt-lungmedicin och klinisk fysiologi Akademiska sjukhuset, Uppsala
 ● christina.christerson@medsci.uu.se

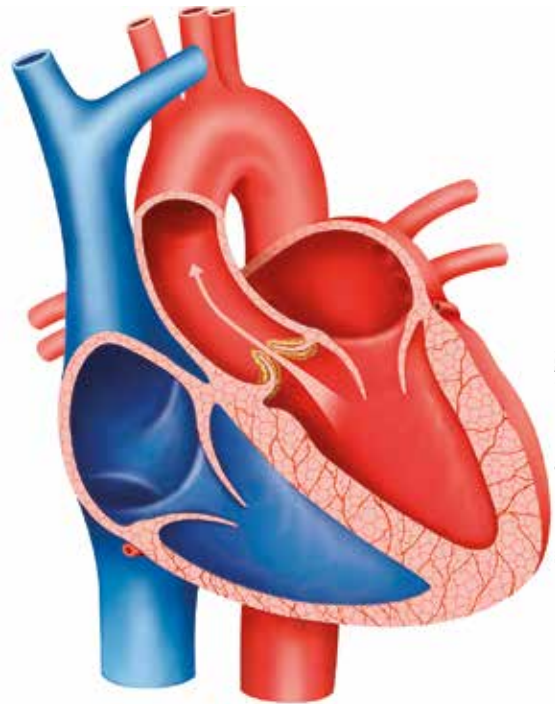


Illustration: Shutterstock/IBL

»Förmaksflimmer är vanligt vid klaffsjukdom, och vid exempelvis aortastenosis så delar sjukdomarna ett flertal riskfaktorer.«

I förmaksflimmerstudierna exkluderas patienter med signifikant mitralisstenos eller klaffprotes. Förekomsten av minst måttlig klaffsjukdom i de fyra förmaksflimmerstudierna varierade mellan 13,1 och 26,4 procent [5-8]. Vanligast var insufficiensviter, med mitralisinsufficiens på första plats. I samtliga studier var patienterna med klaffsjukdom äldre, hade fler komorbiditeter och högre CHADS₂-poäng. I en metaanalys av de fyra studierna fann man ingen skillnad i incidens av stroke/systemisk emboli eller intracerebral blödning mellan grupperna med och utan klaffsjukdom. Gruppen med klaffsjukdom hade en ökad mortalitet och en ökad förekomst av allvarliga blödningar [9]. Den relativa effekten av NOAK jämfört med warfarin kvarstod i gruppen med klaffsjukdom jämfört med gruppen utan klaffsjukdom. I en retrospektiv analys av ROCKET-AF-studien analyserade man de signifikanta klaffsjukdomarna var för sig och fann att patienter med aortastenosis hade en högre risk för ischemisk stroke/systemisk emboli jämfört med

HUVUDBUDSKAP

- NOAK ska inte användas vid måttlig-märkerad mitralisstenos eller vid mekanisk klaffprotes.
- Vid förmaksflimmer och lindrig-måttlig aortaklaffsjukdom eller degenerativ mitralisinsufficiens kan NOAK väljas som strokeprofylax.
- Vid förmaksflimmer och biologisk klaffprotes saknas tillräckligt stora studier. De aktuella riktlinjerna gör bedömningen att behandling med NOAK kan övervägas om det gått mer än 3 månader sedan öppen kirurgi med biologisk klaffprotes, med undantag för reumatisk mitralisstenos.
- NOAK är inte studerade som antitrombotisk behandling efter öppen kirurgi med biologisk klaffprotes, där annan indikation för antikoagulantia saknas. Motsvarande studier efter TAVI pågår.

gruppen utan signifikant klaffsjukdom. Risken för stroke var högre i aortastenosgruppen än i grupperna med mitralisinsufficiens [10].

I förmaksflimmerstudierna var det få patienter som hade genomgått tidigare klaffkirurgi. Det saknas i dag tillräckligt stora studier där NOAK och warfarin jämförts hos patienter med förmaksflimmer som också har en biologisk aortaklaff efter öppen kirurgi, och samma problem gäller TAVI [1, 11]. Den kliniska erfarenheten av warfarin som antikoagulantium postoperativt och under första tiden efter ingreppet är stor, och warfarin rekommenderas till dess att kunskapsläget om NOAK tidigt efter aortaklaffsintervention ökat. När det gått längre tid efter aortaklaffsintervention (minst 3 månader) och förmaksflimret är indikationen för antikoagulantia kan NOAK vara ett alternativ [1, 12].

I ett nyligen publicerat konsensusdokument från Europeiska kardiologföreningen föreslår man att begreppet valvulärt förmaksflimmer ska fasas ut, då det är otydligt och ger utrymme för olika tolkningar. I stället föreslås användning av en uppdelning i typ 1- och typ 2-klaffel kategoriserat efter vilken typ av orala antikoagulantia som rekommenderas [13]. Detta kan förenkla val av antitrombotisk behandling, men samtidigt behövs ytterligare forskning om de olika typerna av klaffsjukdom vid förmaksflimmer, där exempelvis studier på mitralisstenos och antikoagulation är få.

Klaffproteser

Mekanisk klaffprotes. Mekaniska klaffproteser är associerade med en högre risk för klafftrombos än biologiska proteser. Den årliga risken varierar och uppskattas till 0,1-5,7 procent [14]. Incidensen är beroende av protesens anatomiska lokalisering: mitralisposition ökar risken jämfört med aortaposition, och högresidiga klaffproteser ökar risken för trombos jämfört med vänstersidiga [15, 16]. Typ av protes och tiden efter kirurgi betraktas också som faktorer som ökar risken för trombos.

RE-ALIGN-studien är den enda studie där NOAK (dabigatran) jämförts med warfarin vid mekanisk klaff-

»Under senare år har retrospektiva studier beskrivit att förekomsten av klafftrombos kanske inte är så låg som vi tidigare trott ...«

protes [17]. RE-ALIGN var en fas II-studie där det primära utfallsmåttet var dalkoncentrationen av dabigatran. Sekundärt studerades effekt och säkerhet. Två grupper av patienter inkluderades: de som inom 7 dagar opererats med mekanisk aorta- eller mitralklaffprotes samt de som opererats med mitralklaffprotes mer än 3 månader tidigare. Den initiala dosen av dabigatran styrdes av njurfunktionen, och till skillnad från i förmaksflimmerstudien så analyserades kon-

centrationen av dabigatran vid flera tillfällen. Man eftersträvade en läkemedelskoncentration motsvarande de nivåer som enligt RE-LY-studien visats skydda mot tromboemboliska komplikationer, och dosen justerades vid låga koncentrationer [18]. Studien bröts i förtid på grund av en ökad förekomst av tromboemboliska händelser och blödningar i dabigatrangruppen.

Koagulationsaktivering vid mekanisk klaffprotes är komplex, och både den externa vägen via vävnadsfaktor (tissue factor) och den interna vägen via kontaktaktivering är involverade. Warfarin har här fördelar genom sin hämmande effekt i olika steg, medan dabigatran endast hämmar slutsteget trombin, vilket kan vara otillräckligt. Eftersom risken för blödning ökade i studien är en ökad dabigatrandos inget alternativ.

Att studera en faktor Xa-hämmare är teoretiskt intressant då den hämmar koagulationen inducerad både via den externa och interna vägen i ett tidigare skede än dabigatran. I en djurmodell med mekanisk klaffprotes har man visat att apixaban minskade trombosutveckling och gav färre blödningar än warfarin [19]. Det pågår i dag inga kliniska studier av behandling med NOAK vid mekanisk klaffprotes; både trombin- och faktor Xa-hämmare är kontraindicerade som antitrombotisk behandling till denna patientgrupp.

Biologiska klaffproteser. Dagens riktlinjer för antitrombotisk behandling vid biologisk klaffprotes baseras på låg evidensgrad, och både trombocythämmande behandling och orala antikoagulantia i form av warfarin under de första 3 månaderna är rekommenderat [20]. Detta har lett till att vi i Sverige har olika behandlingsstrategier för denna patientgrupp. Under senare år har retrospektiva studier beskrivit att förekomsten av klafftrombos kanske inte är så låg som vi tidigare trott och att det finns en koppling till klaffdegeneration [21].

I registerbaserade studier där man undersökt klaffprotesen med datortomografi efter aortaklaffintervention fann man att 12 procent i gruppen som behandlats med TAVI och 4 procent i gruppen som fått en biologisk protes via öppen toraxkirurgi hade nedsatt klaffbladsrörlighet [22, 23]. Bland patienterna i gruppen som behandlades med antikoagulantia var nedsatt klaffbladsrörlighet mindre vanlig än hos patienterna i gruppen som behandlades med dubbel trombocythämning. NOAK var lika effektivt som warfarin i denna registerstudie.

Det pågår nu 2 studier där NOAK jämförs med trombocythämmande behandling efter TAVI hos patienter utan annan indikation för antikoagulantia. I GALILEO-studien inkluderas patienterna under vårdtiden efter TAVI och randomiseras till rivaroxaban 10 mg × 1 kombinerat med ASA eller ASA kombinerat med klopidogrel i 3 månader och därefter singelbehandling med rivaroxaban eller ASA. Det primära utfallsmåttet är en kombination av död, stroke, hjärtinfarkt, klafftrombos, lungemboli och djup ventrombos [24]. Studien har nyligen avslutats i förtid efter rekommendation av säkerhetskommittén på grund av ett ökat antal händelser i rivaroxabangruppen. Slutresultaten är ännu inte publicerade

I ATLANTIS-studien jämförs apixaban 5 mg × 2/2,5

mg × 2 med standardbehandling efter TAVI. Det kombinerade utfallsmåttet inkluderar död, hjärtinfarkt, stroke, systemisk emboli, klafftrombos, djup ventrombos, lungemboli och livshotande allvarlig blödning. Rekrytering i studien pågår och beräknas vara klar 2019 [25]. Båda dessa studier kommer att ge oss viktig information om nytta kontra risk med NOAK-behandling vid biologisk klaffprotes i aortaposition utan annan indikation för antikoagulantia där retrospektiva studier talar för att dessa patienter har en ökad risk för tromboser som i förlängningen kan påverka protesfunktionen och risken för stroke. Någon motsvarande studie där NOAK jämförs med annan antitrombotisk behandling efter öppen kirurgi med biologisk aortaklaffprotes saknas.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis så kommer med hög sannolikhet begreppet valvulärt förmaksflimmer att revideras och förtydligas och fler patienter med klaffsjukdom och förmaksflimmer kommer att behandlas med NOAK

som strokeprofylax. Resultaten från de pågående studierna med NOAK efter TAVI i gruppen utan förmaksflimmer kommer att ge oss viktig information om antikoagulantia vid biologiska klaffproteser i aortaposition och säkerhetsinformation kring tidsaspekten på behandling. Huruvida resultaten kan extrapoleras till biologiska aortaklaffproteser efter öppen kirurgi är i dag oklart, och fler studier kommer att behövas. Behövet av studier för att förbättra kunskapen om NOAK vid biologiska klaffproteser i annan anatomisk position är stort. För patienter med mekanisk klaffprotes eller signifikant mitralisstenos kommer inte NOAK att vara något alternativ till warfarin under en över-skådlig framtid. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har erhållit arvode för föreläsning från Bristol-Myers Squibb och Boehringer Ingelheim samt deltagit i rådgivande kommitté för Boehringer Ingelheim.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:FA93

REFERENSER

- Tarantini G, Mojoli M, Urena M, et al. Atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: epidemiology, timing, predictors, and outcome. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1285-93.
- Lip GY, Laroche C, Dan GA, 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(3):308-19.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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(21):e1-76.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines – CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385-413.
- 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(8):624-32.
- Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs warfarin in patients with non-valvular 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(21):e1-76.
- De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1372-82.
- 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(8):589-98.
- Renda G, Ricci E, Giugliano RP, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1363-71.
- Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Native valve disease in patients with non-valvular atrial fibrillation on warfarin or rivaroxaban. *Heart*. 2016;102(13):1036-43.
- Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017;135(13):1273-5.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. Epub 19 mar 2018. doi: 10.1093/europace/euy054.
- Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al; ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(11):1757-8.
- Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, et al. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2670-89.
- Lin SS, Tiong IY, Asher CR, et al. Prediction of thrombus-related mechanical prosthetic valve dysfunction using transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 2000;86(10):1097-101.
- Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*. 2007;93(1):137-42.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al; REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
- Lester PA, Coleman DM, Diaz JA, et al. Apixaban versus warfarin for mechanical heart valve thromboprophylaxis in a swine aortic heterotopic valve model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(5):942-8.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
- Egbe AC, Pislaru SV, Pellikka PA, et al. Bioprosthetic valve thrombosis versus structural failure: clinical and echocardiographic predictors. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2285-94.
- Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, et al; RESOLVE; SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*. 2017;389(10087):2383-92.
- Makkar RR, Fontana G, Jiliahawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2015-24.
- Windecker S, Tjissen J, Giustino G, et al. Trial design: Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: rationale and design of the GALILEO study. *Am Heart J*. 2017;184:81-7.
- ClinicalTrials.gov. Anti-thrombotic strategy after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis (ATLANTIS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02664649>.