

Antikoagulansbehandling og apopleksi

Kristian Lundsgaard Kraglund¹, Steen Elkjær Husted², Boris Modrau³ & Erik Lerkevang Grove⁴

Apopleksi rammer årligt 15.000 danskere og er årsag til 10-12% af alle dødsfald med en mortalitet på 20% den første måned [1]. Begrebet apopleksi dækker over cerebralt iskæmisk infarkt (85%), intracerebral hæmragi (10%) og subaraknoidal hæmragi (5%). Transitorisk cerebral iskæmi (TCI) adskilles arbitrært fra apopleksi ved symptomvarighed under 24 timer, oftest under en time.

Cerebralt iskæmisk infarkt medfører inden for kort tid neuronal skade centralt i det okkluderede kars forsyningsområde. Den omkringliggende zone (penumbra) er truet af vævsdød. Intravenøs trombolytisk behandling inden for fire en halv time reducerer signifikant antallet af dødsfald og varige men samt afhængighed af andre [2, 3]. Okklusion af et større intracerebralt kar kan hos enkelte patienter behandles endovaskulært (intraarteriel trombolyse eller mekanisk rekanalisering). Recidiverende cerebral iskæmi forekommer hyppigt, hvorfor sekundærprofylakse er essentiel.

Valget af sekundærprofylakse tilpasses ætiologien af det cerebrale iskæmiske infarkt. Hæmning af trombocyttaggregationen anvendes som regel hos patienter med aterosklerotisk mikro- eller makroangiopati, som ses hos langt de fleste patienter. Op mod 25% af de cerebrale iskæmiske infarkter er imidlertid forårsaget af kardielle embolier, hyppigst relateret til atrieflimren (AFLI) [4].

Som sekundærprofylakse foretrækkes til disse patienter peroral antikoagulansbehandling med K-vitamin-antagonister (VKA) eller én af de nye direkte virkende antikoagulantia, der også er indiceret som primærprofylakse hos hovedparten af patienterne med AFLI. Hæmning af trombocyttaggregationen, f.eks. med acetylsalicylsyre (ASA), har hos denne patientgruppe signifikant mindre forebyggende effekt end hos andre [5].

Antikoagulansbehandling i kombination med ASA eller andre trombocytthæmmere bør ikke anvendes rutinemæssigt hos stabile patienter med f.eks. aterosklerose af karotider, eftersom kombinationsbehandling øger risikoen for blødningskomplikationer, uden væsentlig yderligere reduktion af risikoen for iskæmisk cerebralt infarkt [6]. Såfremt patienten under igangværende antikoagulansbehandling får aterotrombose, såsom iskæmisk apopleksi eller akut myokardieinfarkt, hvor kombinationsbehandling er

indiceret bl.a. pga. endovaskulær behandling, må øget blødningsrisiko accepteres i en begrænset periode. Kun hos udvalgte patienter med cerebralt iskæmisk infarkt trods rekommanderet antikoagulansbehandling kan kombinationsbehandling være indiceret i en kortere periode. Ellers vil en nonsignifikant yderligere forebyggende effekt på nedsat risiko for fornyet trombose neutraliseres af en signifikant øget risiko for blødningskomplikationer [7].

Insufficient sekundærprofylakse øger recidivrisikoen for apopleksi og dermed risikoen for død eller varige, men med betydelige samfundsmæssige omkostninger til følge. Det er tidligere påvist, at antitrombotisk behandling anvendes i utilstrækkelig grad i Danmark [8]. Dette understreger vigtigheden af opdateret viden om indikationerne for og den praktiske håndtering af antikoagulansbehandling hos patienter med apopleksi (Figur 1).

RISIKOSTRATIFICERING FOR TROMBOEMBOLI OG HÆMORAGI VED BEHANDLING MED K-VITAMIN-ANTAGONISTER HOS PATIENTER MED ATRIEFLIMREN

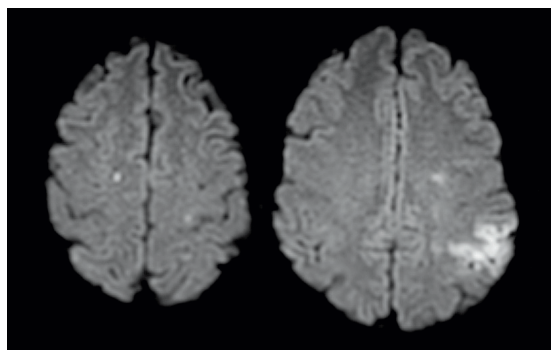
Kriterierne for påbegyndelse af VKA-behandling hos patienter med AFLI er i de seneste behandlingsrekommandationer fra European Society of Cardiology ændret betydeligt og er adapteret af Dansk Cardiologisk Selskab. Risikoen for kardielle embolier hos patienter med AFLI er samlet set fem gange større end baggrundsbefolkningens, og risikoen for intrakraniell hæmragi under VKA-behandling er 1,3% pr. år. In-

STATUSARTIKEL

- 1) Hjertemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 2) Medicinsk Afdeling, Hospitalsenhed Vest
- 3) Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus
- 4) Hjertemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby

FIGUR 1

Multiple mindre, emboliske og større friske cerebrale iskæmier i begge hemisfærer, som det klassisk ses ved kardial embolikilde.



TABEL 1

Risikostratificering for tromboemboli med CHADS₂-score og CHA₂DS₂-VASC-score hos patienter med atrieflimren.

Risikofaktor	CHADS ₂ -score	CHA ₂ DS ₂ -VASC-score
Kongestiv hjertesygdom/ venstre ventrikel-dysfunktion	1	1
Hypertension	1	1
Alder (≥ 75 år)	1	2
Diabetes mellitus	1	1
Tidligere apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi eller systemisk emboli	2	2
Vaskulær sygdom		1
Alder 65-74 år		1
Køn (kvinde)		1
Maksimal score	6	9
Årlig apopleksirisiko, %		
0	1,9	0
1	2,8	1,3
≥ 2	≥ 4,0	≥ 2,2

TABEL 2

Risikostratificering for hæmoragi med HAS-BLED-score hos patienter med atrieflimren.

Risikofaktor	Score
Hypertension	1
Abnorm lever- eller nyrefunktion	1-2 ^a
Stroke (iskæmisk apopleksi)	1
Blødning	1
Labil INR (høj/ustabil)	1
Ældre	1
Trombocythæmmere eller alkoholmisbrug	1-2 ^a

INR = international normalized ratio

a) 1 point for hver risikofaktor

dikationen bør således overvejes nøje efter individuel risikostratificering af tromboembolisk risiko og blødningsrisiko.

Tromboemboli

Med CHA₂DS₂-VASC-score kan man stratificere den tromboemboliske risiko hos patienter med AFLI ud fra samme parametre som med den tidligere anvendte CHADS₂-score, men alder tillægges større værdi, og vaskulær sygdom, alder 65-74 år samt køn tilføjes vurderingen (Tabel 1). Herved opnås der bedre identifikation af patienter, der har lav tromboembolisk risiko uden behov for antitrombotisk behandling.

Antikoagulansbehandling er indiceret ved CHA₂DS₂-VASC-score ≥ 2. Ved score = 0 anbefales ingen behandling, mens der ved score = 1 anbefales enten ASA- eller antikoagulansbehandling. Hos disse patienter bør man foretrække antikoagulansbehand-

ling ved lav blødningsrisiko vurderet med HAS-BLED-score.

Hæmoragi

Risikoen for større cerebral hæmoragi under VKA-behandling opvejes ved velindiceret og velreguleret behandling entydigt af reduktion af risikoen for tromboemboli [9]. HAS-BLED score anvendes til vurdering af blødningsrisikoen ved VKA-behandling (Tabel 2). Hos patienter med høj HAS-BLED score (dvs. ≥ 3) er VKA-behandling ikke absolut kontraindiceret, men fordele og ulemper bør overvejes nøje.

ISKÆMISK APOPLEKSI

Behandling med K-vitamin-antagonister ved akut iskæmisk apopleksi

Patienter, der har AFLI og TCI, og hvor magnetisk resonans (MR)-skanning viser normale forhold uden friske infarktforandringer eller andre kontraindikationer, kan omgående påbegynde VKA-behandling. Hvis MR-skanningen viser friske infarktforandringer, må der regnes med en defekt blod-hjerne-barriere med øget risiko for blødningskomplikationer. Der findes ingen generelle anbefalinger for tidspunkt for påbegyndelse af VKA-behandlingen, men oftest vælges 1-2 uger efter det iskæmiske tilfælde. Der bør tages hensyn til både infarktlokalisering og -størrelse samt den underliggende risiko for tromboemboli. Hepariner kan vælges som supplement til VKA-behandling, indtil international normalized ratio (INR) har været i niveau i minimum to dage.

Behandling af akut apopleksi og især specielle former for apopleksi (dissektion af de præ- eller intracerebrale kar, sinustrombose mv.) bør varetages på apopleksiafsnit.

KARDIOEMBOLISK RISIKO

Incidenten af AFLI stiger med alderen, og med forventet øget levealder vil kardielle embolier med baggrund i AFLI ses tiltagende hyppigt. Kardielle embolier stammer oftest fra tromber, der er opstået i venstre atrium eller aurikel under AFLI eller atrieflagren. Ved vurdering af risikoen for tromboemboli ligestilles paroksyttisk, persisterende og permanent AFLI. Velreguleret VKA-behandling ved AFLI reducerer den årlige relative risiko for cerebralt iskæmisk infarkt med 68% og den absolutte risiko fra 4,5% til 1,4% ift. placebo [10]. Aurikellukning kan anvendes i sjældne tilfælde, hvor VKA-behandling ikke er mulig pga. risiko for blødningskomplikationer.

Behandlingen af patienter med kryptogen cerebral iskæmisk infarkt/TCI og persisterende foramen ovale (PFO), enten isoleret eller i kombination med atrieseptumaneurisme eller trombofili, er omdiskute-

ret. Studier viser ikke entydigt, om lukning af PFO eller medicinsk behandling er bedst. Ved kryptogen cerebral iskæmisk infarkt/TCI og isoleret PFO anbefales som regel tromboocythæmmende behandling [11].

ST-elevations-myokardieinfarkt er ligeledes associeret med øget tromboembolisk forekomst, specielt i de første ti dage efter infarkt. Påvisning af intravenetrikulær muraltrombe indicerer mindst tre måneders VKA-behandling.

APOPLEKSI UNDER IGANGVÆRENDE BEHANDLING MED K-VITAMIN-ANTAGONISTER

Iskæmisk

Det optimale INR-niveau for VKA-behandling er i de fleste tilfælde 2,0-3,0, med 2,5 som mål. Ved mekaniske mitral- eller aortaklapper og risikofaktorer såsom AFLI er det optimale INR dog 2,5-3,5 med 3,0 som mål, og disse patienter anbefales fast supplerende behandling med ASA. Der er ingen evidens for, at højere INR-niveau er mere effektivt, ej heller ved recidiverende iskæmi. Ved tillæg af ASA til behandlingen til AFLI-patienter uden mekaniske mitral- eller aortaklapper ses der ikke yderligere reduktion af risiko for iskæmisk apopleksi, men derimod øget blødningsrisiko [12].

Hæmoragisk

Intracerebral hæmoragi under VKA-behandling er potentielt fatal. Størrelsen af intracerebrale og subdurale hæmoragier øges hos 30-40% af patienterne i de første 12-36 timer efter hæmoragien [13], og mortaliteten er høj: op til 50% i den første måned, og 25% dør inden for de første to dage [14]. Ved forhøjet INR er hæmatomet generelt større end normalt, og risikoen for ekspansion er forventeligt højere. Det bør ved enhver intracerebral hæmoragi vurderes, om hæmoragien er relateret til VKA-behandling eller underliggende karpatologi (aneurisme og arteriovenøs malformation). Den enkelte patient vurderes mht. lokalisation, aktuel og forventet fortsat udbredelse af hæmatomet, alder og recidivrisiko. Disse faktorer afvejes i forhold til indikationen for VKA-behandling og risikoen for AFLI-relateret tromboemboli. Som regel pauseres VKA-behandlingen. Afhængig af INR og omfang/lokalisering af hæmatomet må man overveje evt. neurokirurgisk intervention og akut normalisering af koagulationsparametrene. Dette foretages med K-vitamin, som skal gives hurtigt, da virkningen først indtræder efter 6-8 timer, og fuld effekt først ses efter ca. 36 timer. Friskfrosset plasma kræver relativt store volumina og er derfor forbundet med risiko for volumen-overload. Behandling med koncentrat af koagulationsfaktorer, bl.a. Octaplex (koagulationsfaktor II, VII, VIIa, IX og X/protein C og S), kan hurtig

revertere INR, men præparatet er relativt beko-steligt, og den kliniske gevinst er usikker.

Der er sparsom evidens for det optimale tidspunkt for eventuel genoptagelse af VKA-behandling, der således beror på en individuel afvejning af risikofaktorer. Ved lav risiko for tromboemboli kan man overveje skift til tromboocythæmmere. Ved høj tromboembolisk risiko kan man efter nøje vurdering overveje genoptagelse af VKA-behandling.

PERIOPERATIVT

Knap 500.000 danskere er i antitrombotisk behandling, og heraf er ca. 80.000 i VKA-behandling. Håndtering af patienter, der er i antitrombotisk behandling og skal have foretaget et invasivt eller operativt indgreb, er udfordrende, idet pausering med medicinen øger den tromboemboliske risiko, mens fortsat behandling øger blødningsrisikoen ved indgrebet væsentligt. Denne problematik er for nylig beskrevet i en klaringsrapport [15].

NYE BEHANDLINGSREGIMER

Nye antikoagulantia er for nylig blevet (dabigatran og rivaroxaban) eller forventes snart at blive (apixaban) godkendt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med nonvalvulær AFLI. Fælles for disse præparater er: fast daglig dosis, intet behov for tæt biokemisk kontrol (INR) og meget begrænset risiko for farmakologiske interaktioner med præparater, der metaboliseres i leveren via cytochrom 450-enzymssystemet. Præparaterne er alle kontraindicerede ved svært nedsat nyrefunktion. I tilfælde af blødning findes der ingen specifikke antidoter, hvilket delvist opvejes af kort plasmahalveringstid (ca. 12 timer). Større blodtab under behandling med præparaterne kan behandles med transfusion af friskfrosset plasma og erythrocytter samt eventuelt koncentrat af koagulationsfaktorer.

Dabigatran

Det nye perorale antikoagulerende præparat dabigatran er en direkte trombinhæmmer. Dabigatran



FAKTABOKS

Mindest hvert femte cerebrale iskæmiske infarkt er forårsaget af kardielle embolier, hyppigst relateret til atrieflimren.

Med nye kliniske scoringssystemer kan man kvantificere risikoen for tromboemboli og hæmoragi hos patienter med atrieflimren. Herved identificeres patienter, som bør have antikoagulationsbehandling.

Nye alternativer til den traditionelle antikoagulationsbehandling med warfarin har beskedne interaktioner med farmaka og kost og kræver ikke faste kontrolmålinger af den antikoagulerende effekt.

110 mg \times 2 dagl. giver samme risikoreduktion for apopleksi og systemiske embolier som warfarin (INR 2-3), men samtidig lavere risiko for større h emoragi. Dabigatran 150 mg \times 2 dagligt giver signifikant st orre risikoreduktion for apopleksi og systemiske embolier end warfarin, men samme risiko for st orre h emoragi [16]. Dabigatranbehandling resulterer i øget risiko for gastrointestinal blødning, men ved begge doser ses der signifikant lavere risiko for intrakraniel h emoragi. Den lave dosis anbefales pga.  get blødningsrisiko til patienter over 80 år og til patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Nyrefunktionen skal kontrolleres forud for behandlingens begyndelse og hver tredje måned i det første år, herefter årligt hos patienter over 75 år, hos patienter med nedsat nyrefunktion og i kliniske situationer, hvor der er mistanke om et fald i nyrefunktionen. Dabigatran er godkendt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med nonvalvul r AFLI og en eller flere risikofaktorer for apopleksi.

Rivaroxaban

I ROCKET-studiet har man sammenlignet den direkte faktor Xa-h emmer rivaroxaban med VKA-behandling hos patienter med AFLI og moderat til høj risiko for tromboemboli, dvs. en CHADS₂-score på 2 eller mere [17]. Studiet viste, at rivaroxaban 20 mg dagligt ikke var mindre effektivt end warfarin (INR 2-3), idet den årlige risiko for isk emisk apopleksi og systemisk emboli var hhv. 1,7% og 2,2%. Der var ikke forskel på risikoen for st orre h emoragi, men risikoen for intrakraniel og fatal h emoragi var signifikant nedsat ved behandling med rivaroxaban. Der tilrådes forsigtighed ved leversygdom. Rivaroxaban blev markedsført til behandling af patienter med AFLI i begyndelsen af 2012.

Apixaban

Apixaban er en direkte faktor Xa-inhibitor, der i AVERROES-studiet [18] blev sammenlignet med ASA hos patienter, der var uegnede til VKA-behandling. Behandlingen blev givet som apixaban 5 mg \times 2 dagl. vs. ASA 81-324 mg dagl. Studiet blev afsluttet før planlagt, da apixaban viste en signifikant reduktion i den relative risiko for isk emisk apopleksi og systemisk emboli på 55% (1,6% vs. 3,7% pr.  r). Mortaliteten var ligeledes nedsat, dog ikke signifikant. Risikoen for cerebral eller st orre systemisk h emoragi var ikke forhøjet. I ARISTOTLE-studiet sammenlignede man apixaban med warfarin hos patienter med AFLI og fandt lavere risiko for isk emisk apopleksi, systemisk emboli, h emoragi og mortalitet ved behandling med apixaban [19]. Der tilrådes forsigtighed ved leversygdom. Apixaban forventes markedsført til behandling af AFLI i løbet af 2012.

KONKLUSION

Apopleksi rammer årligt 15.000 danskere og ledsages af høj morbiditet og mortalitet. Hvert femte cerebrale isk emiske infarkt er forårsaget af kardielle embolier, hyppigst relateret til AFLI. Patienter, der har AFLI og bør have antikoagulansbehandling, identificeres med scoringssystemerne CHA₂DS₂-VASc og HAS-BLED, hvormed man kan kvantificere risikoen for henholdsvis tromboemboli og h emoragi. Traditionel antikoagulansbehandling med warfarin har en række udfordringer, som undgås med nyligt godkendte antikoagulantia.

KORRESPONDANCE: Erik Lerkevang Grove, Hjertemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby, Brendstrupgaardsvej 100, 8200 Aarhus N. E-mail: erikgrove@dadlnet.dk

ANTAGET: 22. marts 2012

FØRST P  NETTET: 7. maj 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: Røntgenafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, takkes for hjælp til figuren.

LITTERATUR

- Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD000213.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9.
- Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN et al. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ* 1989;298:75-80.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 8th ed. *Chest* 2008;133(suppl 6):546S-92S.
- Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008;336:614-5.
- Hansen ML, S rensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433-41.
- Nielsen AA, Veien KT, J rgensen LG et al. Trombocyth mning efter akutte og kroniske isk emiske tilfælde i hjerte og hjerne er utilstrækkelig i relation til rekkommandationerne. *Ugeskr Læger* 2008;170:1147-51.
- The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
- Akins PT, Feldman HA, Zoble RG et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874-80.
- Broderick JP, Brott TG, Tomsick T et al. Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1990;72:195-9.
- Fogelholm R, Murros K, Rissanen A et al. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1534-8.
- Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. www.dsth.dk (12. mar 2012).
- 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.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.