

# Transkateterlukning af venstre atriums aurikel til forebyggelse af apoplexia cerebri

Anastasia M. Loupis, Ole de Backer, Nikolaj Ihlemann, Tine S. Rosenberg, Olaf W. Franzen & Lars Søndergaard

Atrieflimren (AF) er den hyppigst forekommende arytmi med en prævalens på 3-5% hos 65-75-årige stigende til 8% hos 80-årige. AF er associeret med en øget mortalitet og morbiditet særligt på grund af risikoen for apoplexia cerebri (apopleksi). Incidensen af iskæmisk apopleksi hos patienter med nonvalvulær AF (NVAf) er 3-5% pr. år svarende til en femdobling i forhold til incidensen hos baggrundsbefolkningen. Således kan 15-20% af apopleksitilfældene i befolkningen og op til 30% hos patienter over 80 år tilskrives AF [1-3].

Patienter med nyopstået AF vurderes derfor med henblik på oral antikoagulation (OAK)-behandling for at forebygge apopleksi. Her bedømmes patienternes risiko for tromboemboli ud fra en risikostratificeringsalgoritme for apopleksi, CHADS-VASc-score,

(Tabel 1 og Figur 1), og ved en score  $\geq 1$  anbefales OAK-behandling. Den medicinske behandling er effektiv mod tromboembolier, men den medfører samtidig en risiko for alvorlig blødning. Dette gør, at nogle patienter ikke behandles med OAK [1-3].

På denne baggrund synes der at være behov for alternative behandlingsmuligheder til forebyggelse af apopleksi hos patienter med AF og forhøjet blødningsrisiko. Transkateterlukning af venstre atriums aurikel (*left atrial appendage*, LAA) er en relativt ny transkateterprocedure, som kan overvejes hos patienter med AF og kontraindikation for OAK.

## BEHANDLINGSMULIGHEDER TIL FOREBYGGELSE AF APOPLEKSI

I flere store, randomiserede, kontrollerede studier har man påvist, at OAK-terapi reducerer risikoen for apopleksi og død hos patienter med AF og CHADS-VASc  $\geq 1$ . Omvendt er incidensen for alvorlig blødning 2-4% pr. år og endnu højere ved tilstedeværelse af prædisponerende faktorer. Herudover har OAK et relativt snævert terapeutisk interval og interaktioner med mange fødevarer og medicin. Det er desuden nødvendigt med hyppige målinger af international normaliseret ratio, hvilket gør behandlingen besværlig for mange patienter. Konsekvensen er dårlig compliance hos op imod 50% af patienterne, som har AF og er i højrisiko for at få tromboemboliske komplikationer [4-6]. Der har derfor været store forventninger til, om den nye generation af OAK-præparater (NOAK) kunne overkomme disse udfordringer. I flere

## STATUSARTIKEL

Kardiologisk Klinik,  
Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V03140169



TABEL 1

CHADS-VASc- og HAS-BLED-risikofaktorerne. Der dannes et risikoindeks ved at sammenholde hver enkelt risikofaktor.

|                                  | Score, point |
|----------------------------------|--------------|
| <b>CHADS-VASc</b>                |              |
| Hjertesvigt                      | 1            |
| Hypertension                     | 1            |
| > 75 år                          | 1            |
| Diabetes                         | 1            |
| Apopleksi/TIA                    | 2            |
| Vaskulær sygdom                  | 1            |
| 65-74 år                         | 1            |
| Kvinde                           | 1            |
| Maksimum                         | 9            |
| <b>HAS-BLED</b>                  |              |
| Hypertension                     | 1            |
| Abnorm nyre- eller leverfunktion | 1 eller 2    |
| Apopleksi                        | 1            |
| Blødning                         | 1            |
| Labil INR                        | 1            |
| > 65 år                          | 1            |
| Stoffer eller alkohol            | 1 eller 2    |
| Maksimum                         | 9            |

CHADS-VASc = risikostratifikationsalgoritme for apopleksi;  
HAS-BLED = risikostratifikationsalgoritme for blødning; INR = international normaliseret ratio; TIA = transitorisk iskæmisk attack.



## FAKTABOKS

Atrieflimren (AF) er forbundet med en øget risiko for apoplexia cerebri.

Patienter med AF og CHADS-VASc- apopleksirisikoscore  $\geq 1$  bør sættes i oral antikoagulation (OAK)-terapi.

OAK-terapi kan medføre blødninger og/eller er kontraindiceret hos mange patienter.

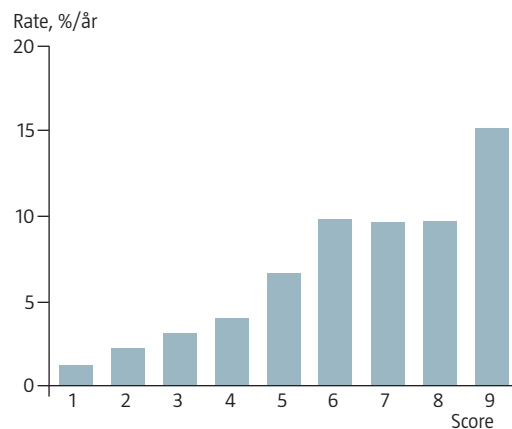
Hos patienter med AF er tromber primært lokaliseret i venstre atriums aurikel.

Lukning af venstre atriums aurikel er et muligt alternativ hos patienter, der har AF og kontraindikation mod OAK-terapi.

Nuværende data viser tilfredsstillende korttidseffekt og lav komplikationsrate ved behandlingen.


**FIGUR 1**

Den forventede justerede apopleksirate på baggrund af CHADS-VASc-score.



CHADS-VASc = risikostratifikationsalgoritme for apopleksi.

nyligt publicerede studier har man rapporteret om fordelene ved NOAK i forhold til de mere etablerede K-vitaminantagonister. Men NOAK har også bivirkninger såsom massiv blødning og nedsat kompliance op til 20% af tilfældene [7]. Og i modsætning til K-vitaminantagonisterne findes der ingen antidot til NOAK, og det er ikke muligt at måle koagulationsniveauet [8-10].

Ideelt vil OAK kunne seponeres efter effektiv behandling af AF. Desværre er der fortsat en betydelig recidivfrekvens af AF efter ablation og/eller under medicinsk antiarytmisk behandling, hvorfor det anbefales at fortsætte OAK-behandling efter AF-ablation hos patienter med en CHADS-VASc  $\geq 1$  [11, 12].

#### RATIONEL ANVENDELSE AF LEFT ATRIAL APPENDAGE-LUKNING

Rationalet for LAA-lukning er, at tromber primært er lokaliseret i LAA hos patienter med AF. Ved autopsi, intraoperativ inspektion eller transøsofageal ekkokardiografi (TEE) er der fundet intrakardiale tromber i 10-15% af tilfældene både hos patienter med valvulær AF og hos patienter med NVAF [13]. Tromben var lokaliseret til LAA hos 60% af patienterne med valvulær AF og hos > 90% af patienterne med NVAF. Med LAA identificeret som det primære trombefokus hos patienterne med AF er lukning af LAA en oplagt mulighed for forebyggelse af apopleksi [13-15]. Hos patienter med komorbiditet kan embolisk apopleksi også have nonkardial oprindelse, såsom arteromatøse plaques i den torakale aorta eller karotiderne [16, 17]. Men for patienter med AF og kontraindikation for OAK er rationalet bag lukning af LAA, at interventionen reducerer risikoen for AF-induceret apopleksi i en sådan grad, at det overstiger mulige risici for pro-

cedurale komplikationer. På denne baggrund anbefaler man i European Society of Cardiology (ESC) guidelines LAA-lukning som en mulighed hos patienter med AF og høj risiko for tromboemboli og kontraindikationer for langtidsbehandling med OAK (klasse IIb, evidensniveau B) [12].

#### HVILKE PATIENTER BØR TILBYDES LEFT ATRIAL APPENDAGE-LUKNING

LAA-lukning tilbydes p.t. patienter, som har AF og øget risiko for apopleksi, men som samtidig har en høj blødningsrisiko (Tabel 2). Hos patienter uden kontraindikationer for OAK-terapi bør proceduren kun overvejes i særlige tilfælde. Proceduren er uegnet hos patienter med AF og betydende mitralstenose [1, 18-20]. Nyere data har vist, at jo højere risiko, der er for apopleksi hos den enkelte patient, des større er den »kliniske nettogevinst« af LAA-lukning i sammenligning med OAK-behandling [21]. Derfor er patienter med høj apopleksirisiko (CHADS-VASc  $\geq 3$ ) og høj blødningsrisiko (risikostratifikationsalgoritme for blødning, HAS-BLED  $\geq 3$ ) de mest velegnede kandidater til denne procedure.

Ud over den kliniske selektion af de mest velegnede kandidater til LAA-lukning er det afgørende, at hver enkelt patient får udført en præprocedural TEE eller CT, idet de individuelle anatomiske forhold ved LAA kan influere på valg af *device* (Figur 2), størrelse og implantation. Ved fund af en trombe i selve LAA er proceduren kontraindiceret, og der bør om muligt behandles med OAK, indtil tromben er opløst [1, 2].

#### UDFØRELSE AF LEFT ATRIAL APPENDAGE-LUKNINGSPROCEDUREN

Transkateter LAA-lukning udføres sædvanligvis under generel anæstesi, under heparinisering og antibiotikaproylaxse. Vaskulær adgang sker via vena femoralis, og indførelsessystemet føres fra højre atrium gennem en punktur af atriaseptum til venstre atrium. *Device*-implantationen sker under TEE og fluroskopisk vejledning med særlig fokus på stabil placering, og at LAA er helt aflukket. Når dette *device* er placeret, udføres en stabilitetstest, og med en ekkokardiografisk farve-Doppler-undersøgelse verificerer man komplet forsegling.

#### POSTPROCEDURALE OVERVEJELSER

Efter implantation og før udskrivelse udføres der røntgenoptagelse af thorax og TTE for at udelukke *device*-embolisering og perikardial effusion.

Forskellige postprocedurale antitrombotiske regimer har været anvendt efter LAA-lukning. I det originale PROTECT-AF-studie [22] blev patienterne behandlet med warfarin i 45 dage postproceduralt efter



TABEL 2

Mulige indikationer for *left atrial appendage*-lukning: patienter, der har atriefibrillen og er i høj risiko for apopleksi og en eller flere af de anførte faktorer.

#### Høj risiko for blødning under (N)OAK-behandling

Øget blødningsrisiko: HAS-BLED  $\geq 3$

Tidligere livstruende GI-blødning

Vaskulær sygdom/malformation: tidligere intracerebral blødning, cerebral mikrobldning, retinal vaskulopati, Osler-Weber-Rendus syndrom

Koagulopati: myelodysplastisk syndrom, lavt trombocytal

Svær hepatisk eller renal dysfunktion

Arvelige blødnings sygdomme: von Willebrands sygdom, hæmofili

Ukontrolleret, svær hypertension

Høj sandsynlighed for hyppige og/eller svære traumer – epilepsi, hos ældre

Iskæmisk apopleksi under OAK-terapi

Høj sandsynlighed for terapeutisk nonkomplians mod (N)OAK-behandling

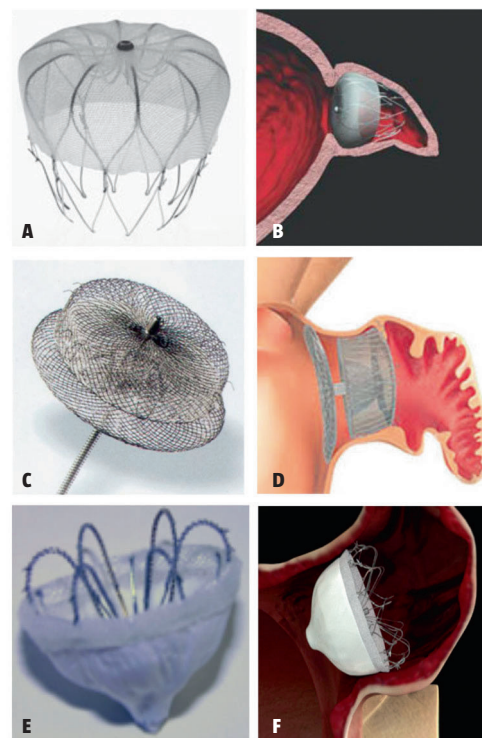
Intolerance mod (N)OAK-behandling: GI-intolerans, svær lever-/nyredysfunktion, interaktioner med andre lægemidler

GI = gastrointestinal; HAS-BLED = risikostratifikationsalgoritme for blødning; OAK = oral antikoagulan; (N)OAK = (andengenerations) oral antikoagulan.



FIGUR 2

Transkateter-LAA-luknings-devices: *Watchman device* (A), *Watchman device* placeret i LAA (B), *Amplatzer Cardiac Plug* (C), *Amplatzer Cardiac Plug* placeret i LAA (D), *Coherex device* (E), *Coherex device* placeret i LAA (F).



LAA = *left atrial appendage*.

LAA-lukning med *Watchman device* med det formål at fremme *device*-endotelialisering. TEE-billeddannelse blev udført efter 45 dage, seks måneder og 12 måneder for at undersøge residual peri-*device*-flow og *device*-stabilitet samt positionering. Patienterne fik seponeret warfarinbehandlingen, hvis 45-dages-TEE viste komplet forsegling af LAA, eller hvis der ikke fandtes residual peri-*device*-flow (jet < 5 mm i vidde). Efter seponering af warfarinterapi fik patienterne udskrevet *dual antiplatelet therapy* (DAPT) indtil afsluttet seks måneders opfølgningskontrol, hvorefter patienterne fortsatte i monoterapi med acetylsalicylsyre (ASA). Men i det nyere ASAP-studie [23] blev det påvist, at *Watchman device* kan implanteres sikkert uden en warfarintransitionsperiode. For et *amplatzer cardiac plug device* er det også standard praksis – og producenterens anbefaling – at undlade OAK-terapi øjeblikkeligt efter LAA-lukning og i stedet påbegynde dobbelt pladehæmmerterapi (DAPT, ASA og clopidogrel) i 30-90 dage. Efter 30-90 dage udføres der kontrol-TEE for at verificere komplet forsegling af auriklen og fravær af trombedannelse på *device*t. Såfremt der er trombedannelse, seponeres clopidogrel. Efter seks måneder kan ASA seponeres ved fravær af andre indikationer for ASA-behandling, ellers fortsættes der med ASA i monoterapi.

## SAMMENFATNING

Siden den første transkateter-LAA-lukning i 2002 har man i flere studier påvist, at denne strategi kan være sikker og effektiv i forebyggelsen af apopleksi hos patienter med AF, og for hvem OAK-terapi er kontraindiceret pga. høj blødningsrisiko. Som følge heraf har de nordamerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) også for nylig anbefalet *Watchman device*, der forventes godkendt senere i år.

P.t. er der kun udført randomiserede kliniske studier [22, 24], hvor man har inkluderet patienter, som var velegnede til OAK-terapi [25, 26]. Selv om disse undersøgelser tyder på, at LAA-lukning OAK-terapi er ligeværdige, anbefales proceduren på nuværende tidspunkt kun til patienter med kontraindikationer for OAK-terapi. Patienter, der har AF og ikke har kontraindikationer for OAK, bør kun have LAA-lukning i særlige tilfælde if. anbefalingerne fra de opdaterede ESC-guidelines, hvor man anbefaler LAA-lukning hos patienter, som har AF, er i højrisiko for apopleksi og har kontraindikationer for langvarig brug af OAK [11].

Hvis man som behandler overvejer at henvise patienter til LAA-lukning, er det først og fremmest vigtigt at få selekteret patienterne rigtigt. Dernæst er det vigtigt at forstå de sikkerhedsmæssige aspekter af

proceduren, hvor de billeddannende modaliteter udgør en vigtig del af planlægningen, udførelsen af indgrebet og efterbehandlingen. I forbindelse med efterbehandlingen er det vigtigt, at patienten følger opfølgingsperioden, hvor det sikres, at implantationen har været succesfuld, og at den postprocedurale medicinske behandling tilpasses den enkelte patient.

## KONKLUSION

LAA-lukning som apopleksiprofylakse ved AF synes at være lovende, og strategien er bevist at være sikker, virkningsfuld og omkostningseffektiv [17] i forebyggelsen af apopleksi hos patienter, der har AF, øget risiko for apopleksi og samtidig øget blødningsrisiko. Der er behov for yderligere randomiserede kontrollerede studier af LAA-lukning versus OAK-terapi, før behandlingen eventuelt kan introduceres til patienter, som tåler OAK.

**KORRESPONDANCE:** Anastasia Maria Loupis, Kardiologisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: anastasiacool1@gmail.com

**ANTAGET:** 7. maj 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:**

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Lewalter T, Ibrahim R, Albers B et al. An update and current expert opinions on percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:652-6.
- Alli O, Holmes DR Jr. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention. *Curr Probl Cardiol* 2012;37:405-41.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
- Whitlock RP, Hanif H, Danter M. Nonpharmacologic approaches to stroke prevention in atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2013;29(suppl 7):S79-86.
- Andreotti F, Crea F. Defining the role of left atrial appendage closure in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:79-82.
- Landmesser U, Holmes DR Jr. Left atrial appendage closure: a percutaneous transcatheter approach for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:698-704.
- Lopez JR, Eldoayen-Gragera J, González-Fernández R et al. Immediate and one-year results in 35 consecutive patients after closing of left atrial appendage with the Amplatzer cardiac plug. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:90-97.
- 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.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 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;14:1385-413.
- Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-9.
- Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 2007;38(suppl 2):624-30.
- Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-20.
- Mahajan R, Brooks AG, Sullivan T et al. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart* 2012;98:1120-6.
- Singh SM, Micicli A, Wijeyesundera HC. Economic evaluation of percutaneous left atrial appendage occlusion, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127:2414-23.
- Meier P, Franzen O, Lansky AJ. Almanac 2013: novel non-coronary cardiac interventions. *Heart* 2013;99:1309-16.
- Lip GY, Dagres N, Proclemer A et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013;15:141-3.
- Munkholm-Larsen S, Cao C, Yan TD et al. Percutaneous atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Heart* 2012;98:900-7.
- Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J* 2012;33:2700-8.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
- Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller M et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation (The ASAP study). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551-6.
- Holmes D, Shephal Doshi, Saibal Kav et al. Preliminary results of the randomized trial of LAA closure vs warfarin for stroke/thromboembolic prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation (PREVALE) – late breaking clinical trial. San Francisco: American College of Cardiology, 2013.
- Reddy VY, Holmes D, Doshi SK et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continued access registry. *Circulation* 2011;123:417-24.
- Hanna IR, Kolm P, Martin R et al. Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO): six-month echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1868-72.

## Sundhedsstyrelsen

### TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Sundhedsstyrelsen meddeler, at der fra 15. september 2014 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

|         |  |
|---------|--|
| J02AC02 | Itraconazol »2care4« kapsler*, 2care4 ApS                        |
| C09CA04 | Irbesartan »Jubilant« tabletter*, Jubilant Pharmaceuticals       |
| C09CA04 | Irbesartan »Medical Valley« tabletter*, Medical Valley Invest AB |
| A07EA06 | Entocort kapsler*, New Neopharm B.V.                             |
| G04BD09 | UriVesc kapsler*, Orifarm A/S                                    |
| D05AX02 | Daivonex creme*, Paranova Danmark A/S                            |
| N05AE05 | Latuda tabletter, Takeda Pharma A/S                              |

Der ydes generelt klausuleret tilskud til følgende lægemiddel:

|         |   |
|---------|---|
| N06AX26 | Brintellix tabletter, Lundbeck Pharma A/S |
|---------|---|

Lægemidlet er klausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Depression hvor behandling med antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »Tilskud« på recepten.

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.