

Antikoagulasjonsbehandling ved forbigående atrieflimmer

Sammendrag

Risiko for hjerneslag er trolig like høy ved forbigående (paroksysisk) atrieflimmer som ved permanent flimmer. Pasienter med tidligere hjerneslag, hypertensjon, alder over 65 år, diabetes, gjennomgått hjerteinfarkt, redusert venstre ventrikkelfunksjon, hjertesvikt eller stort venstre atrium med eller uten synlig trombe er spesielt utsatt for tromboembolisk komplikasjon. Internasjonale retningslinjer tilrår antikoagulasjonsbehandling med warfarin med INR-verdi 2,0–3,0 for flertallet av pasienter både ved forbigående og ved permanent atrieflimmer. Acetylsalisylsyre gir dårligere beskyttelse og kan bare anbefales en liten, selektert gruppe pasienter. Pasienter med atrieflimmer som konverterer spontant eller etter medikamentell eller elektrisk behandling, skal ha lavmolekylært heparin før konvertering og warfarin i minst fire uker etter omslag. Dokumentasjon i pasientjournalen med begrunnelse for avvik fra aksepterte retningslinjer er viktig i de tilfeller man velger annen behandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Cecilie Risøe

cecilie.risoe@ulleva.no

Knut Gjesdal

Hjerte-Lungesenteret

Ullevål Universitetssykehus

0407 Oslo

Bortsett fra ekstrasystoler er atrieflimmer den vanligste hjerterytmeforstyrrelsen. Pasienter med kronisk atrieflimmer skal som hovedregel gis antikoagulasjonsbehandling med warfarin til INR-verdi 2,0–3,0. Dette har det vært redegjort for i spalten Legemidler i praksis i Tidsskriftet (1). Det er en utbredt oppfatning at antikoagulasjonsbehandling ikke er like viktig ved forbigående

(paroksysisk) atrieflimmer. Nyere data tyder imidlertid på at slik behandling kan være like viktig for å forebygge tromboembolisme ved forbigående som ved kronisk atrieflimmer.

Klassifisering og forekomst

Pasienter med atrieflimmer er en heterogen gruppe. Det er vanskelig å få med alle aspekter av tilstanden hos den enkelte pasient innen ett klassifikasjonssystem. En vanlig inndeling er den såkalte 3-P-klassifiseringen (2, 3):

- Paroksysisk atrieflimmer: Selvbegrensende episoder med atrieflimmer
- Persisterende atrieflimmer: Atrieflimmerepisoder som ikke konverterer spontant, men som kan konverteres med medikamenter eller ved elektrokonvertering
- Permanent atrieflimmer: Vedvarende (kronisk) atrieflimmer som ikke lar seg konvertere eller hvor konvertering ikke lenger tilrådes, for eksempel fordi atrieflimmeren raskt residiverer

Ved paroksysisk atrieflimmer skilles det også mellom nyoppstått atrieflimmer og residiverende episoder. 3-P-klassifisering kan være vanskelig fordi mange pasienter med paroksysisk eller persisterende atrieflimmer med tiden utvikler permanent atrieflimmer.

Pasienter med gjentatte paroksysiske anfall har en kronisk lidelse som ofte krever daglig medisiner. Enkelte pasienter har atrieflimmer sekundært til annen sykdom (tyreotoksikose, infeksjon) eller postoperativt.

I beskrivelsen av den enkelte pasient er det viktig å få med om det dreier seg om isolert atrieflimmer (lone fibrillation) hos en ellers frisk pasient under 60 år med et strukturelt normalt hjerte og lav risiko for tromboembolisme, eller om det dreier seg om en pasient med atrieflimmer og risikofaktorer som hypertensjon, iskemisk hjertesykdom eller klaffefeil.

Prevalensen av atrieflimmer stiger eksponentielt med alderen (4). I internasjonale tverrsnittundersøkelser er prevalensen mindre enn 1 % hos personer under 60 år og mer enn 6 % hos pasienter over 80 år (5–7). Atrieflimmer er hyppigere hos menn, hos pasienter med hjertesvikt, hjerteklaffefeil, hypertensjon og diabetes mellitus. Halvparten av pasientene med atrieflimmer har også hypertensjon. Ved hjertesvikt i NYHA-klasse IV har 50 % atrieflimmer (2). Atrieflimmer uten annen

kardiovaskulær sykdom (lone atrial fibrillation) utgjør i populasjonsstudier mindre enn 12 % av pasientene med atrieflimmer (6, 8, 9). Selv med et ellers normalt hjerte vil atrieflimmer femdobler risikoen for hjerneslag (10).

Det hefter mye usikkerhet ved estimert forekomst av forbigående atrieflimmer. Ikke alle merker rytmeforstyrrelsen. De som merker den, vil ofte ha sinusrytme ved legebesøk. Pasienter som tidligere har fått påvist forbigående atrieflimmer, kan ha vansker med å skille mellom ny flimmerepisode og ekstrasystoli. Oppgitt prevalens av forbigående atrieflimmer er derfor trolig minimumsanslag.

Symptomer og risiko for hjerneslag

Symptomene varierer fra invalidiserende plager til ikke merkbar rytmeforstyrrelse. Vanlige plager er hjerterbank, brystmerter, dyspné, tretthet, svimmelhet og unntaksvis synkope. Plagene er gjerne en følge av rask ventrikkelaksjon som kan utløse koronar iskemi eller over tid hjertesvikt (takykardi-indusert kardiomyopati). Tap av atriens pumpefunksjon bidrar også vesentlig hos enkelte pasienter. Pasienter med kronisk normofrekvent atrieflimmer merker ofte ikke at de har en rytmeforstyrrelse. 24-timers EKG-registrering har vist at pasienter med residiverende paroksysisk atrieflimmer ofte har asymptomatiske episoder i tillegg til anfallene de rapporterer (11).

En av de alvorligste komplikasjonene til atrieflimmer er tromboembolisk episode. Under atrieflimmer opphører atriens pum-



Fakta

Det er økt risiko for tromboembolisme ved atrieflimmer og

- Tidligere hjerneslag eller TIA
- Alder over 65 (75) år
- Hypertensjon
- Diabetes
- Gjennomgått hjerteinfarkt
- Redusert venstre ventrikkelfunksjon eller hjertesvikt
- Stort venstre atrium med eller uten synlig trombe

Pasienter med økt risiko bør gis antikoagulasjonsbehandling med warfarin

Tabell 1 Forslag til behandling ved forbigående og kronisk atrieflimmer (omarbeidet etter Brandes og medarbeidere)

Årlig risiko for tromboembolisme	Pasientkarakteristika	Antitrombotisk behandling
Ingen økning	< 60 år, ingen risikofaktorer ^{1, 2}	Ingen behandling
Lav (< 2 %)	60–65 år, ingen risikofaktorer	Acetylsalisylsyre 75–150 mg + oppfølging
Moderat (3–6 %)	65–75 år, ingen andre risikofaktorer 65–75 år + en moderat risikofaktor ²	Acetylsalisylsyre 75–150 mg eller warfarin Warfarin til INR-verdi 2,0–3,0
Høy (> 6 %)	< 65 år, en høyrisiko- eller to moderate risikofaktorer 65–75 år, en høyrisiko- eller + to moderate risikofaktorer > 75 år uavhengig av andre risikofaktorer atrieflimmer + mitralklaffefeil/ventil	Warfarin til INR-verdi 2,0–3,0 Warfarin til INR-verdi 2,5–3,5

¹ Høyrisikofaktorer: tidligere hjerneslag/TIA, alder > 75 år, hypertensjon, nedsatt venstre ventrikkelfunksjon² Moderate risikofaktorer: diabetes, iskemisk hjertesykdom, alder 65–75 år

pefunksjon, og de tømmes ikke lenger ved synkroniserte sammentrekninger. Det danner seg bakevjer med stillestående blod som kan koagulere til tromber. En trombe kan løsne og føres med blodstrømmen fra venstre atrium opp gjennom en halspulsåre til hjernen. Tilsvarende kan tromber embolisere til alle andre sidegrener av aorta.

Risiko for emboli er spesielt høy hos personer som tidligere har hatt hjerneslag, men er også økt hos pasienter som har en eller flere av følgende risikofaktorer: alder over 65 år, hypertensjon, diabetes, gjennomgått hjerteinfarkt, redusert venstre ventrikkelfunksjon, hjertesvikt eller stort venstre atrium med eller uten synlig trombe (12). Alle pasienter med atrieflimmer og risikofaktorer for slag bør derfor antikoaguleres, også i perioder med sinusrytme. Pasienter under 60 år uten andre risikofaktorer for tromboembolisme har lav risiko for hjerne- slag.

En årsak til at embolifaren ved atrieflimmer kan være underkjent, er at de fleste hjerneembolier ikke blir diagnostisert (13). Risiko for tromboembolisme ved paroksysatisk atrieflimmer har likeledes vært underkjent fordi få slike pasienter har vært inkludert i de store studiene. Ifølge SPAF-studien er årlig forekomst av hjerneslag like høy ved gjentatte episoder med paroksysatisk atrieflimmer som ved kronisk flimmer (14). En arbeidsgruppe i den danske kardiologiforeningen har derfor kommet med en anbefaling om at gjentatte anfall med paroksysatisk atrieflimmer bør betraktes som en kronisk lidelse, og konkluderer at pasientene bør få antikoagulasjonsbehandling etter samme retningslinjer som ved kronisk flimmer (15) (tab 1). Hos pasienter med atrieflimmer sekundært til akutt infeksjon, postoperativt eller etter alkoholintoksikasjon kan antikoagulasjonsbehandlingen seponeres etter stabil sinusrytme i fire uker dersom årsaken til atrieflimmer ikke lenger er til stede.

Antikoagulasjonsbehandling ved nyoppstått atrieflimmer

Ved en episode med atrieflimmer oppstår det elektrofysiologiske og ultrastrukturelle forandringer i hjertet på et tidlig tidspunkt, i

alle fall før 24 timer etter anfallsdebut. Hos pasienter som opprettholder sinusrytmen etter konvertering, normaliseres atriefunksjonen først 2–3 uker senere (16). Det er økt forekomst av hjerneslag grunnet blodpropp fra hjertet i de første 14 dagene etter konvertering. Dette skyldes ikke bare tromber som er dannet under anfall med atrieflimmer. Transoesophagusekkokardiografi har vist at tromber kan dannes i atriene også etter omslag til sinusrytme som et resultat av «svimeslått» atrium og aurikkel (17–19).

Dersom det er overveiende sannsynlig at atrieflimmeren har vedvart i mindre enn 48 timer, kan rytmen ifølge internasjonale retningslinjer forsøkes konvertert enten med medikamenter eller ved elektrisk støt uten forutgående antikoagulasjon med warfarin. Felles europeiske og amerikanske retningslinjer anbefaler at alle pasienter behandles med lavmolekylært heparin subkutant før konvertering (2). Dette er ikke spesifikt fremhevet i norske retningslinjer (20, 21), men er en rasjonell anbefaling ut fra nyere data med «svimeslått atrium». Fordi mange pasienter slår om spontant i løpet av det første døgnet, bør alle med nyoppstått flimmer ha lavmolekylært heparin fra diagnosetidspunktet til warfarin får effekt, det vil si i flere dager.

Antikoagulasjonsbehandling etter omslag til sinusrytme

Både norske og internasjonale retningslinjer anbefaler antikoagulasjonsbehandling med warfarin i minst fire uker etter omslag til sinusrytme for alle pasienter med flimmer som har vart mer enn 48 timer. Dette gjelder også hjerterfriske pasienter uten tilleggsrisiko for hjerneslag. Etter de fire ukene skal utgangspunktet være langtids antikoagulasjonsbehandling, men man kan fravike dette ved alder < 60 år og fravær av risikofaktorer (hypertensjon, koronarsykdom, klaffefeil, store arier, tidligere eller familiær tromboembolisme). Pasienter i aldersgruppen 60–75 år uten risikofaktorer utgjør en gråsoner der vi ikke vet hva som er beste behandling, mens ved alder > 75 år er retningslinjene klare: disse skal antikoagulasjonsbehandles (2).

Etter elektrokonvertering er majoriteten

av pasienter tilbake i flimmerarytmi etter 1–3 år selv ved bruk av residivprofylaktisk medisin. Amiodaron bevarer sinusrytmen litt bedre, men medikamentet gir ofte bivirkninger på sikt. Hvis pasientene står på antikoagulasjonsbehandling når de får sitt tilbakefall, kan de raskere få konverterende medikament eller ny elektrokonvertering.

De siste årene er det kommet mange gode studier på at kontroll av ventrikkelfrekvensen ved atrieflimmer er like bra behandling som rytmekontroll for de aller fleste pasientene (22).

Hjelper acetylsalisylsyre?

Behandling med acetylsalisylsyre ved permanent atrieflimmer gir rundt 20 % risikoreduksjon for tromboembolisme mot 65–70 % risikoreduksjon ved warfarinbehandling (12, 23, 24). Vi har ikke funnet tilsvarende estimater ved forbigående atrieflimmer, men den relative effekten er trolig i samme størrelsesorden. Ifølge internasjonale retningslinjer er warfarin førstevalget. Basert på gjennomgang av seks store studier er det nylig argumentert for at for enkelte lavrisikopasienter kan 75–325 mg acetylsalisylsyre være tilstrekkelig, også i høy alder (> 75 år). Det er viktig å merke seg at dette kun gjelder pasienter uten tidligere hjerneslag eller TIA, uten medikamentelt behandlet hypertensjon eller systolisk blodtrykk 140 mm Hg eller høyere, uten koronarsykdom og uten diabetes (25).

Husk dokumentasjon i pasientjournalen!

Medikamentell behandling skal tilpasses den enkelte pasient. Det kan være grunner til å avvike fra retningslinjene. Ved avvik er det viktig at man i pasientens journal nedfeller grunnene til at man velger ikke å følge anbe-



Hovedbudskap

- Forbigående atrieflimmer skal antikoaguleres etter samme retningslinjer som kronisk atrieflimmer

falt behandling. Vi må vente økende antall klager fra tromboembolirammede flimmerpasienter i årene som kommer. I en eventuell klagesak vil behandlende lege stå sterkere dersom det er dokumentert at retningslinjene er kjent, men at det etter skjønn foreligger grunner til å velge annet behandlingsprinsipp.

Addendum

Etter at artikkelen ble skrevet, er det kommet sterkere dokumentasjon på at mange pasienter med forbigående atrieflimmer har anfall de ikke selv registrerer, og at disse pasientene har dårlig prognose (26). Warfarin kan få konkurranse, blant annet av perorale trombinhemmere i fast dosering, som er enklere i bruk og som ser ut til å gi like effektiv beskyttelse mot tromboemboli (27).

Oppgitte interessekonflikter: Knut Gjesdal har vært koordinator for AstraZeneca-studien SPOR-TIF3, der trombinhemmeren ximelagatran er sammenliknet med warfarin som emboliprolakse ved atrieflimmer.

Litteratur

- Gjesdal K. Antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 191–2.
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2001; 22: 1852–923.
- Gallagher MM, Camm AJ. Schemes of classification. Replace a number of complicated systems with a simple division of atrial fibrillation (AF) based on temporal pattern. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 776–7.
- Ostrander LD jr., Brandt RJ, Kjelsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. Circulation 1965; 31: 888–98.
- Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. Lancet 1987; 1: 526–9.
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the cardiovascular health study). Am J Cardiol 1994; 74: 236–41.
- Wolf P, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke. The Framingham study. Stroke 1991; 22: 983–8.
- Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Ilstrup DM et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population based study over three decades. N Engl J Med 1987; 317: 669–74.
- Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30 years follow-up in the Framingham study. JAMA 1985; 254: 3449–53.
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham study. Neurology 1978; 28: 973–7.
- Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett ELC. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation 1994; 89: 224–7.
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 1449–57.
- Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldested C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. Stroke 1987; 18: 1098–100.
- Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 183–7.
- Brandes A, Chen X, Gadsbøll N, Hansen PS, Petersen HH, Pehrson S et al. Behandling af atrieflimmer og atrieflagen. Cardiologisk Forum 2003; nr. 2: 31–53.
- Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 617–23.
- Stoddard MF, Dawkins P, Prince CR, Longaker RA. Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation. Am Heart J 1995; 129: 1204–15.
- Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of acute atrial fibrillation: evidence for «atrial stunning» as a mechanism of thromboembolic complications. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 307–16.
- Grimm RA, Leung DY, Black IW, Stewart WJ, Thomas JD, Klein AL. Left atrial appendage «stunning» after spontaneous cardioversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. Am Heart J 1995; 130: 174–6.
- Terapianbefalinger: behandling av atrieflimmer. Nytt om legemidler 1996; 19 (suppl 5): 2–30.
- Terapianbefaling: Antitrombotisk og fibrinolytisk behandling i kardiologi. Oslo: Statens legemiddelkontroll, 2000.
- Chung MK. Atrial fibrillation: Rate control is as good as rhythm control for some, but not all. Cleve Clin J Med 2003; 70: 569–73.
- The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. Arch Intern Med 1997; 157: 1237–40.
- The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. JAMA 1998; 279: 1273–7.
- Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. Arch Intern Med 2003; 163: 936–43.
- Glötzer TV, Hellkamp AS, Zimmermann J, Sweeney MO, Yee R, Marinichak R et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke. Report of the atrial diagnostics ancillary study of the Mode Selection Trial (MOST). Circulation 2003; 107: 1614–9.
- Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III investigators. Stroke prevention with the oral thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. Lancet 2003; 362: 1691–8.