

Flera möjligheter till strokeprofylax vid förmaksflimmer

II Vid förmaksflimmer leder förmakens försämrade kontraktion och den därav följande försämringen av cirkulationen till ökad risk för trombosbildning och embolisering, som framför allt manifesterar sig som stroke. Risken är särskilt hög vid förmaksflimmer på grund av reumatisk hjärtsjukdom, men även vid s k icke-valvulärt förmaksflimmer är risken påtagligt förhöjd i samband med vissa vanliga tillstånd [1].

Behovet av förenklad och förbättrad strokeprofylax vid förmaksflimmer har medfört att det utvecklats ett antal olika nya metoder baserade på läkemedel eller på kirurgisk eller instrumentell intervention. Denna översikt syftar till att ge kort information om dessa metoder och deras nuvarande plats i behandlingen av patienter med förmaksflimmer.

Vänster förmaksöra – anatomi och patofysiologi

Vänster förmaksöra sträcker sig från vänster förmak som en fickliknande blindtarm (Figur 1). Dess hålrum är starkt trabekulerat med stor interindividuell variation [2, 3]. Förmaksörats funktion är inte bara att fylla ut ett utrymme innanför hjärtsäcken i vecket mellan vänsterkammarbasen, högerkammarens utflödesområde och övriga delar av vänster förmak. Dess myokard innehåller mycket höga halter av natriuretisk peptid (ANP) [4]; förmaksörat har alltså också en viktig funktion i kroppens vätskebalans [5].

Förmaksflimmer leder till såväl elektrisk som strukturell remodelering av förmakens myokard, vilket leder till nedsatt kontraktilitet [6]. Då rytmrubbningen varat tillräckligt länge – några veckor – blir den strukturella skadan allt mer irreversibel [7]. Förmaksörat kommer därför inte att kunna tömma sig som vid sinusrytm, vilket medför ökad risk för trombosbildning [8]. Det förtjänar dock att poängteras att tromber kan förekomma på andra ställen inom vänster förmak, även om förmaksörat är den allra vanligaste lokaliseringen [9].

Antiaritmisk behandling

Det har länge betraktats som självklart att det bästa sättet att förhindra tromboemboliska komplikationer hos en patient som drabbats av förmaksflimmer är att återställa sinusrytmen och söka förhindra återfall av förmaksflimmer. Under senare år har detta koncept ifrågasatts, inte minst mot bakgrund av de antiarytmiska läkemedlens biverkningar. Oberoende randomiserade studier har jämfört policyn att försöka uppnå och behålla sinusrytm med att acceptera förmaksflimret, justera kammarfrekvensen och ge antitromboembolisk behandling [10–12]. Inte i någon av studierna finner man någon statistiskt säkerställd skillnad avseende strokeförekomst mellan dessa bägge strategier. I alla studier inträffar dock numerärt färre stroke hos de patienter som randomiserats till frekvenskontroll.

Det finns således idag inget stöd för att regularisering med

Sammanfattat



Antitromboembolisk behandling vid förmaksflimmer uppmärksammas allt mer, inte minst på grund av att många patienter är underbehandlade.

Antikoagulation med vitamin K-antagonister (AVK) är hörnstenen i behandlingen av patienter med särskilda riskindikatorer för stroke utöver förmaksflimret.

Ximelagatran, en trombinhämmare, förefaller kunna erbjuda samma strokeprofylax som AVK-behandling, utan koagulationsmonitorering.

Många alternativa icke-farmakologiska metoder prövas för närvarande i kliniska studier. Den som kommit längst är principen att resekera vänster förmaksöra »en passant« vid hjärtkirurgi.

Kateterburna metoder att obliterera eller ockludera vänsterförmaksörat befinner sig i tidig värderingsfas.

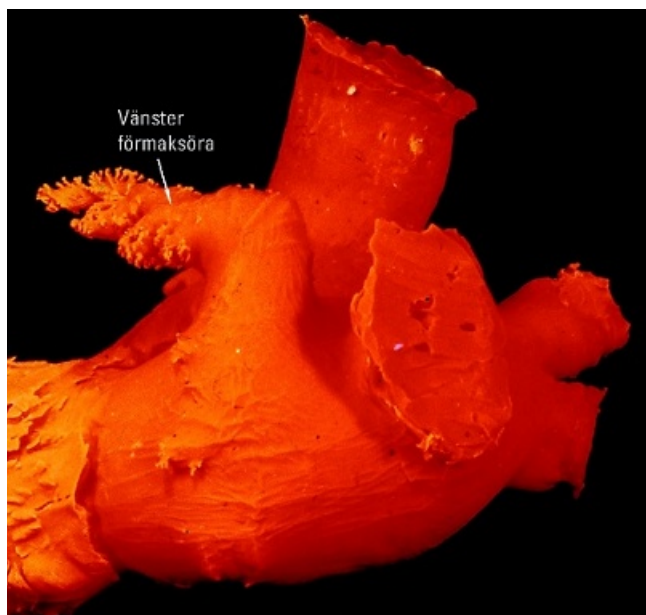
åtföljande antiarytmisk behandling skulle minska risken för stroke!

Farmakologisk antitromboembolisk behandling

För 15 år sedan visade Petersen och medarbetare att patienten med förmaksflimmer har god nytta av antikoagulationsbehandling mot stroke [13]. Sedan dess har målgruppen för denna behandling kunnat definieras allt bättre. Behandlingen har också fått genomslag i internationella riktlinjer [14]. Den traditionella behandlingen är emellertid krånglig för såväl patient som läkare, varför många patienter inte får den behandling som rekommenderas i allmänt accepterade riktlinjer [15]. Dessutom är behandlingen förenad med blödningsrisk.

Alltsedan den första rapporten 1989 har flera randomiserade studier entydigt påvisat att peroral antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister (AVK) signifikant minskar risken för patienten med förmaksflimmer och de särskilda riskindikatorerna att drabbas av stroke [16]. Riskminskningen är påtaglig och i storleksordningen två tredjedelar enligt principen »intention to treat«. Ser man enbart till de patienter som genomförde behandlingen är riskminskningen ännu högre, i storleksordningen 85 procent [17]. Anti-

ANNONS



Figur 1. Avgjutning av vänsterhjärtats hålrum. Trabekuleringen inom vänster förmaksöra är uppenbar. Notera också att förmaksörat har en väldefinierad mynning till vänster förmak. Reproducerad med tillstånd av Ho och medarbetare [2].

koagulationsnivåerna har varierat något olika i dessa studier. Mot bakgrund av studieresultaten och observationer av nivåer av INR (international normalised ratio) i anslutning till ischemiskt [18] respektive hemorragiskt [19] stroke har målvärdet INR 2,0–3,0 blivit allmänt accepterat [14].

Även ASA (acetylsalicylsyra) har prövats som trombosprofylax vid förmaksflimmer. Endast en enskild studie har kunnat påvisa signifikant önskvärd effekt, men en metaanalys av sex studier illustrerar en riskminskning för stroke på i storleksordningen 20 procent [16]. Blödningskomplikationerna vid denna behandling är såpass mycket lägre än vid AVK-behandling att ASA rekommenderats till framför allt patienter med mindre tromboembolisk risk [14].

Resultaten från studier som försökt illustrera effekten av kombinationsbehandling med AVK och ASA är svårtolkade, och denna kombinationsbehandling har därför föreslagits endast till patienter som utöver förmaksflimmer har diabetes eller ischemisk hjärtsjukdom [14].

Mer intressant är effekten av direkt oral trombinhämning med ximelagatran, som jämförts med traditionell AVK-behandling hos patienter med förmaksflimmer och extra riskindikatorer för stroke [20, 21]. Läkemedlet ges per os i samma dos oberoende av kroppsvikt och utan koagulationsmonitorering. Studierna illustrerar att denna behandling är lika effektiv som högkvalitativ AVK-behandling i att förebygga embolisering och att den åstadkommer färre blödningar. I andra studier undersöks för närvarande den antitromboemboliska effekten vid förmaksflimmer av kombinationen ASA och klopidoogrel respektive idraparinux, en faktor Xa-hämmare [22].

Kirurgisk resektion av förmaksörat

Redan för ca 60 år sedan prövades för första gången resektion av vänster förmaksöra i antitromboemboliskt syfte på två patienter [23]. Långt senare har detta koncept prövats i bl a en okontrollerad klinisk studie, där ingreppet utfördes i anslutning till bypass-kirurgi på mer än 400 patienter [24]. Under uppföljningstiden inträffade inga stroke, och författarna föreslår att en profylaktisk förmaksappendektomi skall företas

»whenever the chest is open«. Förslaget har dock mötts av kritik, baserad på ingreppets potentiella risker, möjliga ofullständighet och inte minst på elimineringen av en fysiologisk komponent i kroppens vätskereglering [5]. Man har således varnat för potentiella konsekvenser i form av minskad törst i samband med hypovolemi, försämrat hemodynamiskt svar vid volym- eller trycköverblastning liksom sänkt minutvolym med risk för hjärtsvikt. Invändningarna har bedömts vara så väsentliga att en variant av maze-operation har utvecklats, där såväl vänster som höger förmaksöra lämnas orörda [25]. En bättre bedömning av hur resektion av vänster förmaksöra kan tillämpas i samband med andra toraxkirurgiska ingrepp kommer man att kunna få efter det att en nyligen påbörjad randomiserad studie har rapporterats [26].

Olika kirurgiska åtgärder riktade mot vänster förmaksöra har också förekommit som delmoment vid andra hjärtoperationer. Amputation av vänster förmaksöra var således en del av operationstekniken vid slutna kommissurotomi av mitralstenos. Resektion av vänsterförmaksörat är vidare en integrerad del av maze-ingreppet vid förmaksflimmer alltsedan dess första variant [27] och har rapporterats ge gott skydd mot emboliskt stroke hos de patienter som följts upp [28]. Den separata emboliprofylaktiska effekten av åtgärden mot vänster förmaksöra vid dessa operationer går dock inte att avgöra.

Torakoskopisk obliteration av förmaksörat

Vänster förmaksöra kan också nås med torakoskopisk teknik [26]. I en nyligen publicerad rapport beskrivs hur förmaksörat obliterades torakoskopiskt hos 15 patienter [29]. Akut torakotomi behövdes i ett fall, och två stroke inträffade under uppföljningen. Trots det konkluderade författarna att metoden är tekniskt tillfredsställande och att den postoperativa strokeförekomsten är låg. Materialet är för litet för att man skall kunna dra några säkra slutsatser. Det är självfallet inte säkert att ytterligare erfarenheter skulle innebära minskande risker, vilket är en förutsättning för att metoden skulle kunna få acceptans.

Endokardiell ocklusion av förmaksörat

Ett särskilt instrument för kateterburen ocklusion av vänster förmaksöra har utvecklats. Efter transeptal punktion kanyleras vänster förmaksöra, och en paraplyliknande anordning placeras i dess mynning och förankras där med hjälp av riktade metallstift. Efter de initiala erfarenheterna med 15 patienter [30] har ytterligare erfarenheter från nästan 100 patienter rapporterats i samband med vetenskapliga möten [31]. Övergående hemoperikard förekom hos ca 6 procent, och under en uppföljningstid av sammanlagt ca 25 patientår förekom inga emboliska händelser.

Även den protes som konstruerats för att täta förmaksseptumdefekter med perkutan teknik har förankrats i förmaksörats mynning i syfte att eliminera tromboembolirisken [32]. Ingreppet har utförts på flera centra, men erfarenheterna måste bedömas vara mycket begränsade. Kirurgisk intervention behövde utföras i ett av de 16 första fallen, och under en sammanlagd uppföljningstid om fem patientår inträffade inga embolier.

Det är inte känt om ocklusion i stället för resektion av vänster förmaksöra medför att den vätskereglerande funktionen i någon mån bibehålls. Detta behöver analyseras parallellt med att ingreppen värderas ytterligare i väldefinierade vetenskapliga studier. Först därefter kan indikationen för denna behandlingsform definieras.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har deltagit i kliniska studier med ximelagatran som provare och som ordförande i vetenskaplig styrkommitté och har för det

senare uppburit konsultarvode. Han äger aktier i flera bolag som tillverkar eller säljer läkemedel som används i strokeprofylaktiskt syfte vid förmaksflimmer.

Referenser

1. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy of atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
2. Ho SY, Sanchez-Quintana D. Structure of the left atrium. *Eur Heart J* 2000;2 Suppl K:K4-8.
3. Al-Saady M, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart* 1999;82:547-55.
5. Stöllerger C, Finsterer J, Ernst G, Schneider B. Is left atrial appendage occlusion useful for prevention of stroke or embolism in atrial fibrillation? *Z Kardiol* 2002; 91:376-9.
9. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-9.
10. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Said SA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
11. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AF-FIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
14. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852-923.
15. Frykman V, Beerman B, Ryden L, Rosenqvist M; Medical Products Agency; Swedish Society of Cardiology. Management of atrial fibrillation: discrepancy between guideline recommendations and actual practise exposes patient to risk for complications. *Eur Heart J* 2001;22:1954-9.
16. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131:492-501.
17. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med* 2003;349:1015-6.
20. Olsson SB; Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.
21. The Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF V). *Circulation* 2003;108:2723.
22. Verheugt FW. Can we pull the plug on warfarin in atrial fibrillation? [commentary]. *Lancet* 2003;362:1686-7.
24. Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD, Srivivas RC, Howard M. The left atrial ap-

pendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:718-22.

26. Crystal E, Lamy A, Connolly SJ, Klein P, Hohnloser SH, Semelhage L, et al. Left atrial appendage occlusion study (LAAOS): A randomized clinical trial of left atrial appendage occlusion during routine coronary artery bypass graft surgery for long-term stroke prevention. *Am Heart J* 2003;145:174-8.
28. Cox JL, Ad N, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:833-40.
29. Blackshear JL, Johnson WD, Odell JA, Baker VS, Howard M, Pearce L, et al. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1249-52.
30. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation. Early clinical experience. *Circulation* 2002;105:1887-9.
32. Meier B, Palacios I, Windecker S, Rotter M, Cao QL, Keane D. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:417-22.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartidn.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

The anti-thromboembolic treatment of patients with atrial fibrillation is increasingly better recognized, partly because treatment is often suboptimal. Prophylactic anti-vitamin-K medication with warfarin is the most important principle in patients who have additional stroke risk indicators. At least one of the new drugs, which are currently compared with traditional treatment, seems to offer as effective stroke prophylaxis as high quality warfarin treatment, without the need of coagulation monitoring. Several alternative non-pharmacological methods are currently undergoing clinical evaluation. Long-term results of resection of left atrial appendage in association with cardiac surgery are explored in an ongoing randomized study. However, arguments have been raised against this principle, based on the physiological role of the atrial appendages in fluid regulation. Alternative methods for obliteration or occlusion of the left atrial appendage prompt further exploration.

S Bertil Olsson

Correspondence: S Bertil Olsson, Avd för kardiologi, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden (bertil.olsson@kard.lu.se)