

# ATRIEFLIMMER I NORGE 2011

## DEL 1 AV 2: ØKNING I FOREKOMST OG ENDRINGER I ANTITROMBOTISK BEHANDLING OG FREKVENSKONTROLL

*Arnljot Tveit, Avdeling for medisinsk forskning, Vestre Viken HF*

*Denne artikkelen tar for seg noen sentrale forhold knyttet til atrieflimmer i Norge 2011. Først omtales forekomst i befolkningen, der nye tall tyder på at vi har flere med atrieflimmer i Norge enn vi har trodd tidligere. Deretter gjennomgås antitrombotisk behandling, der nye europeiske retningslinjer og nye medikamenter vil endre vår praksis. Til slutt gis noen kommentarer til frekvenskontroll, der de nye europeiske retningslinjene får til dels store konsekvenser for vår praksis. Rytmekontroll, inklusive ablasjon, omtales ikke i denne artikkelen, men vil være tema for en senere artikkel.*

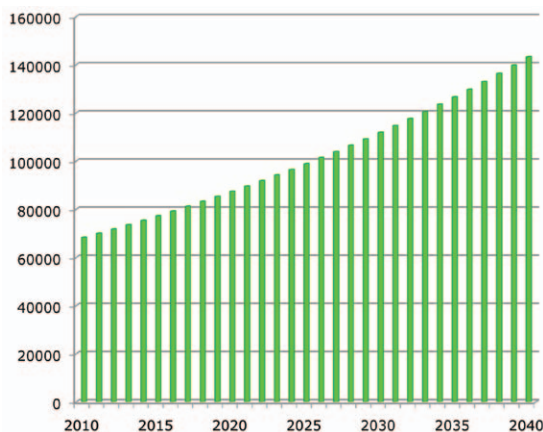
### Økt forekomst av atrieflimmer

Det finnes få gode europeiske studier på prevalens av atrieflimmer og ingen store studier fra Norge. Steve Enger ved Avdeling for medisinsk forskning, Vestre Viken HF, undersøkte i 2005 alle 75-åringene i Asker og Bærum kommuner med EKG. Ti prosent hadde atrieflimmer, med høyest prevalens hos menn (15,4 % hos menn og 5,7 % hos kvinner)<sup>1</sup>. Året etter ble det publisert en befolkningsundersøkelse fra Rotterdam i Nederland, med detaljert statistikk over

insidens og prevalens av atrieflimmer i forskjellige aldersgrupper<sup>2</sup>. Funnene fra Asker og Bærum passet godt med resultatene fra Rotterdam og tydet på at prevalens av atrieflimmer i Norge var minst like høy som i Rotterdam.

Hvis en ekstrapolerer alders- og kjønnsavhengig prevalens av atrieflimmer fra Rotterdam-studien til Norges befolkning slik denne er sammensatt når det gjelder kjønn og alder i mai 2011, vil det være omkring 73 500 personer over 55 år med atrieflimmer i Norge i 2011. Stolpediagrammet i figur 1 er basert på befolkningsframskrivning i årene som kommer med økt andel eldre i befolkningen<sup>3</sup>. Ut fra disse tallene må en forvente en dobling av antall personer med atrieflimmer til mer enn 140 000 i år 2040.

Enkelte studier tyder på at insidens og prevalens av atrieflimmer øker over tid også innad i hver aldersgruppe. Økt forekomst av overvekt og diabetes i befolkningen kan bidra til dette, likeså bedret overlevelse ved tilstander som disponerer for atrieflimmer, som hjertesvikt og koronarsykdom. Bedret overlevelse ved atrieflimmer som sådan vil også kunne bidra til økt prevalens. Prevalenstillene fra Rotterdam var samlet inn i 1990-1993. Hvis det er slik at prevalensen øker også innad i hver aldersgruppe, kan det bety at de



Figur 1. Forventet økning i prevalens av atrieflimmer i Norge 2010-2040, ekstrapolert fra europeiske prevalenstill og aldersfordeling i befolkningen fremskrevet.

Alder	Menn			Kvinner		
	Rotterdam 1990-1993	Island 1998-1999	Island 2006-2008	Rotterdam 1990-1993	Island 1998-1999	Island 2006-2008
55-64	1,8	2,5	2,7	0,8	0,8	0,8
65-74	5,9	6,3	7,5	4,1	2,6	3,3
75-84	13,8	12,4	15,1	9,1	6,6	9,0
85-99	17,9	18,0	27,8	17,5	15,0	17,5

**Tabell 1.** Alders- og kjønnsrelatert prevalens av atrieflimmer i Rotterdam og Island. Tallene er hentet fra Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949-953, og Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace* 2011.

ekstrapolerte tallene ovenfor gir et falsk lavt anslag.

En fersk artikkel fra Island viser at prevalens av atrieflimmer der har økt fra 1998-1999 og fram til 2006-2008<sup>4</sup>. I tabell 1 er alders- og kjønnsavhengige prevalenstall fra Rotterdam og Island sammenstilt. For kvinner var prevalenstallene på Island i 2006-2008 ganske like dem man fant i Rotterdam i 1990-1993, mens prevalenstallene for menn på Island i 2006-2008 var høyere enn i Rotterdam 8 år før. To prosent av den islandske befolkning over 20 års alder har nå atrieflimmer.

Hvis en ekstrapolerer prevalenstall fra Island 2006-2008 til befolkningen i Norge i 2011 etter kjønn og aldersgruppe, vil prevalens av atrieflimmer i Norge i 2011 være omkring 82 250. Basert på økningen i prevalens over tid har man på Island beregnet at prevalens av atrieflimmer kan bli tredoblet i perioden fram til 2050.

*Basert på de foreliggende prevalenstallene og alderssammensetning er det således grunn til å anta at mer enn 70 000 personer har atrieflimmer i Norge i 2011, svarende til 1,4 % av den generelle befolkning. Endringer i befolkningens alderssammensetning og muligens andre årsaker gjør at dette tallet vil mer enn fordobles fram mot 2040. Ferske tall fra Island kan tyde på at disse anslagene er for forsiktige.*

## Endringer i antitrombotisk behandling ved atrieflimmer

De nye europeiske retningslinjene for atrieflimmer har utvidet indikasjonsområdet for oral antikoagulasjon ved atrieflimmer, mens acetylsalisylsyre anbefales til langt færre<sup>5</sup>. Bruk av den nye CHA(2)DS(2)VASc-score til risikostratifisering betyr at oral anti-

koagulasjon anbefales ved en årlig risiko for hjerneslag på 2 % eller høyere, mot tidligere 4 % ved bruk av CHADS2-score. Nye tilleggsrisikofaktorer i CHA(2)DS(2)VASc-score er alder 65-74 år, karsykdom (særlig hjerteinfarkt, komplekse aortaplakk og perifer arteriesykdom) samt hunkjønn.

Veldig forenklet kan en tolke dette slik at alle med atrieflimmer nå bør ha oral antikoagulasjon, bortsett fra personer under 65 år uten tilleggsrisikofaktorer. Dette var relativt vanlig praksis i Norge inntil CHADS2-score ble introdusert med tyngde og vil neppe være noe problem å "gjeninnføre". Hunkjønn gir i seg selv ett poeng ved CHA(2)DS(2)VASc-score, men det er tvilsomt om dette er en god nok grunn til å gi oral antikoagulasjon hos ellers friske kvinner under 65 år. Mange vil nok avstå fra dette og heller gi acetylsalisylsyre. Det er ikke enighet verden over om at CHA(2)DS(2)VASc-score er bedre enn CHADS2-score. Oppdaterte amerikanske og kanadiske retningslinjer anbefaler bruk av sistnevnte<sup>6</sup>.

Begrunnelsen for å utvide indikasjonsområdet for oral antikoagulasjon i Europa var dels at man ved bruk av CHADS2-score mistet enkelte med moderat risiko for hjerneslag, dels en forventning om at nye orale antikoagulantia med lavere risiko for hjerneblødning snart ville komme på markedet.

I skrivende stund går det mot europeisk (og derved norsk) godkjenning av dabigatran på indikasjon atrieflimmer, både i dosering 110 mg x 2 og 150 mg x 2. Det er kommet lovende resultater også når det gjelder rivaroksan og apiksaban.

Ett av områdene der vi ser fram til å få enklere oral antikoagulasjon er i

forbindelse med elektrokonvertering. Ved elektrokonvertering av atrieflimmer av mer enn 48 timers varighet eller usikker varighet anbefales minst 3 ukers adekvat oral antikoagulasjon før prosedyren. I klinisk praksis har warfarin i denne sammenheng vært problematisk, fordi INR må være over 2,0 de siste 3 ukene for konvertering. Det har medført at tid fra oppstart av warfarin til konvertering ofte har vært 10-12 uker, og mange planlagte konverteringer har måttet avlyses på grunn av uventet lav INR.

Det ser ut til at de europeiske legemiddelmyndighetene nå vil godkjenne at elektrokonvertering kan gjøres under behandling med dabigatran. Bakgrunnen er at det i RE-LY-studien ble gjort 1983 konverteringer av atrieflimmer, hvorav 1319 under behandling med dabigatran. 1104 av disse var elektrokonvertering<sup>7</sup>. Antall tromboemboliske komplikasjoner i form av hjerneslag og/eller systemisk emboli var heldigvis svært lavt, med henholdsvis 5, 2 og 4 hendelser på dabigatran 110 mg x 2, dabigatran 150 mg x 2 og warfarin.

RE-LY-studien var ikke designet for å undersøke om dabigatran var like trygt som warfarin før og etter konvertering, og det er derfor en viss usikkerhet knyttet til disse resultatene. Det er imidlertid lite sannsynlig at det vil komme studier der man direkte sammenligner dabigatran og warfarin når det gjelder effekt på risiko for tromboemboliske komplikasjoner ved konvertering. Årsaken er at dette ville kreve flere pasienter enn de 18.000 som var med i RE-LY-studien. Det er derfor sannsynlig at bruk av dabigatran i forbindelse med elektrokonvertering vil innarbeide seg uten mer evidens enn det som nå foreligger. Mest naturlig blir det da å bruke dabigatran 150 mg x 2 i 3 uker før elektrokonvertering, og minst 4 uker etter. Dette vil innebære betydelige praktiske fordeler, i form av kortere ventetid på konvertering og færre avbestillinger. Det er sterkt ønskelig at bruk av dabigatran ved konvertering følges med et register, slik at en får ytterligere støtte for at denne behandlingen er sikker.

En annen situasjon der for- og etterbehandling med dabigatran kan gi betydelige fordeler er ablasjon i venstre atrium mot atrieflimmer. Foreløpig finnes imidlertid

ingen data som underbygger tryggheten av slik behandling.

Selv om det er god dokumentasjon på at risiko for hjerneslag ved atrieflimmer øker med årene og er spesielt høy i aldersgruppen over 75 år, er det mange som kvier seg for å gi warfarin til de aller eldste bl.a. på grunn av risiko for blødninger som også øker vesentlig med alder. I RE-LY-studien var dabigatran 110 mg x 2 forbundet med lavere risiko for blødninger enn warfarin, og en kunne derfor ønske seg å bruke denne dosering til de eldste med større sikkerhet for pasientene. En nylig publisert subgruppeanalyse fra RE-LY-studien viser at dabigatran både i dosering 110 mg x 2 og 150 mg x 2 ga lavere risiko for alvorlige blødninger enn warfarin i aldersgruppen < 75 år. I aldersgruppen ≥ 75 år ga imidlertid dabigatran 110 mg x 2 samme risiko for ekstrakranielle blødninger som warfarin, og dabigatran 150 mg x 2 tendens til økt risiko for ekstrakranielle blødninger. Begge doseringer av dabigatran ga noe økt risiko for gastrointestinale blødninger i aldersgruppen ≥ 75 år sammenlignet med warfarin, og risikoen synes doseavhengig. Den beskyttende effekt av dabigatran mot hjerneslag og systemisk embolisme var imidlertid uavhengig av alder<sup>8</sup>.

Begge doseringer av dabigatran ga betydelig lavere risiko for intrakranielle blødninger enn warfarin, uansett alder. Foreløpige resultater når det gjelder rivaroxaban tyder også på en redusert risiko for intrakranielle blødninger. Dette sammen med langt mer praktisk behandling gjør at de nye orale antikoagulantia vil gjøre sitt inntog blant norske atrieflimmerpasienter, men det er ikke sikkert det er grunn til å skifte for pasienter som allerede er etablert på velregulert warfarinbehandling.

*Indikasjonsområdet for oral antikoagulasjon er utvidet med de nye europeiske retningslinjene. Innføringen av nye orale antikoagulantia vil de nærmeste årene gi betydelige endringer når det gjelder antitrombotisk behandling ved atrieflimmer. Vi kan oppnå store fordeler ved bruk av de nye medikamenter for eksempel ved elektrokonvertering. Det er fortsatt en viss usikkerhet knyttet til om de nye medikamentene vil være vesentlig tryggere enn warfarin i den eldste aldersgruppen.*

## Forenklet frekvenskontroll

Frekvenskontroll ved atrieflimmer ble aktualisert i forbindelse med *AFFIRM*-studien, som ble publisert i 2002<sup>9</sup>. I internasjonale retningslinjer publisert i 2006 ble det anbefalt en ventrikkelfrekvens i hvile < 80 og ved moderat anstrengelse < 115<sup>10</sup>. Retningslinjene fra 2010 er langt mindre strenge, idet man for de fleste pasienter anbefaler mild frekvenskontroll som innebærer ventrikkelfrekvens < 110 i hvile, og ingen hensyn-tagen til ventrikkelfrekvens ved aktivitet<sup>5</sup>. Streng frekvenskontroll anbefales kun ved frekvensavhengige symptomer og tegn til kardiomyopati.

Bakgrunnen for endringen er resultatene i *RACE II*-studien der man ikke fant noen gevinst ved streng frekvenskontroll sammenlignet med en mildere kontroll<sup>11</sup>. Mange opplever at de nye retningslinjene er for liberale og påpeker at endringen kun baserer seg på en enkelt randomisert studie med et begrenset antall pasienter. I denne sammenheng er det relevant at de tidligere retningslinjene med streng frekvenskontroll ikke bygget på kliniske studier, men hovedsaklig på eksperters mening, basert på den oppfatning at det måtte være fornuftig at atrieflimmerpasienter hadde samme frekvens som personer i sinusrytme.

Inger Ariansen undersøkte ventrikkelfrekvens hos antatt velregulerte 75-årige pasienter med atrieflimmer og sammenlignet med jevngamle kontroller i sinusrytme<sup>12</sup>. Kun 22 % av atrieflimmerpasientene oppfylte de anbefalinger til frekvenskontroll som da var gjeldende, omtrent svarende til kriteriene for streng frekvenskontroll i *RACE II*-studien. Minst like interessant var det at bare 45 % av kontrollene i sinusrytme oppfylte de samme kriteriene (!).

Det er verdt å merke seg at gruppen i *RACE II*-studien som fikk mild frekvenskontroll etter opptitrering av frekvensdempende medikasjon, hadde ventrikkelfrekvens 93 i gjennomsnitt og henholdsvis 85 og 86 per minutt etter 1 og 2 år. En rimelig tolkning av disse resultatene vil derfor være at man med god samvittighet kan akseptere ventrikkelfrekvens i hvile opptil 90-100 pr. minutt i initialfasen, forutsatt at pasienten da ikke har frekvensrelaterte symptomer og/eller tegn på kardiomyopati. Dette

innebærer den store fordel at de aller fleste pasienter vil klare seg med ett frekvensdempende medikament.

24-timers-EKG er ikke lenger nødvendig for å evaluere ventrikkelfrekvenskontroll rutinemessig og kan reserveres for utvalgte pasienter. En behøver sannsynligvis heller ikke ta hensyn til ventrikkelfrekvens ved aktivitet hvis pasienten ikke har symptomer. På den annen side er det viktigere enn før å avsløre pasienter med tegn til kardiomyopati, og de fleste pasienter bør derfor få utført ekkodopplerkardiografi.

*De nye retningslinjer for frekvenskontroll innebærer en betydelig forenkling av utredning og behandling for både pasient og helsevesen. Det er imidlertid viktigere enn før å identifisere pasienter med tegn til kardiomyopati, som sannsynligvis fortsatt bør ha streng frekvenskontroll.*

## Referanseliste

1. Tveit A, Abdelnoor M, Enger S, Smith P. Atrial fibrillation and antithrombotic therapy in a 75-year-old population. *Cardiology* 2008;109:258-262.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-953.
3. Folkemengde etter alder per 1. januar. Registeret 2010. Fremskrevet 2011-2060. [www.ssb.no](http://www.ssb.no).
4. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace* 2011 May 7. [Epub ahead of print].
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
6. Gillis AM, Skanes AC. Comparing the 2010 North American and European atrial fibrillation guidelines. *Can J Cardiol* 2011;27:7-13.
7. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.
8. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.

9. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
  10. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745.
  11. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373.
  12. Ariansen I, Abdelnoor M, Tveit A, Gjesdal K. Guidelines' criteria for rate control in atrial fibrillation: are they useful? *Scand Cardiovasc J* 2010;44:132-138.
-