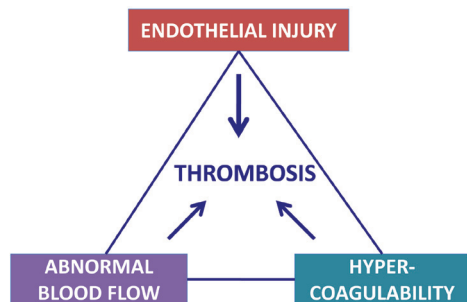


# ER ANTIKOAGULASJONS-BEHANDLING INDISERT VED HJERTESVIKT?

Sigrun Halvorsen, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Pasienter med kronisk hjertesvikt har økt risiko for tromboemboliske hendelser pga. stase av blod i dilaterte hypokinetiske ventrikler og i perifere blodkar, endotelsskade og også økt aktivitet av prokoagulante faktorer (figur 1) (1). For pasienter med hjertesvikt som samtidig har atrieflimmer eller mekaniske klaffer, er det klare retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling med warfarin (2). For pasienter med kronisk hjertesvikt i sinusrytme er dokumentasjonen for bruk av antikoagulasjonsbehandling mye dårligere. I denne artikkelen gis en kort oversikt over hva vi vet per i dag om risiko for tromboemboli og effekten av antitrombotisk behandling for pasienter med kronisk hjertesvikt i sinusrytme.



Figur 1. Virchow's triade.

## Risiko for tromboemboli

Risiko for tromboemboliske hendelser hos pasienter med kronisk hjertesvikt i sinusrytme er ikke veldig godt kartlagt. De data vi har, er først og fremst observasjonsstudier som Framingham-studien (3) samt post hoc-analyser av store hjertesviktstudier (4-7) (tabell 1). I Framingham-studien (n=5184) var den relative risiko for å få slag hos personer med hjertesvikt, 4,1 ganger høyere for menn og 2,8 ganger høyere for kvinner i forhold til personer uten hjertesvikt. Mange av disse pasientene hadde imidlertid atrieflimmer, og dette vanskeliggjør tolkningen. I de nyere, store hjertesviktstudier har det vært rapportert en årlig slagforekomst på 1-4% (tabell 1). Mild til moderat hjertesvikt ser ut til å være assosiert med en årlig slagrisiko på ca. 1,5%, mens den årlige slagrisiko øker til ca. 4% ved alvorlig hjertesvikt. Mange av disse studiene inkluderte også pasienter med atrieflimmer (se tabell 1), og få av studiene spesifiserte tromboemboli som endepunkt. Tallene må derfor tolkes med en viss forsiktighet.

I flere studier er det påvist en invers relasjon mellom EF og slagrisiko, slik at slagrisiko øker med fallende EF. I SCD-HEFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) var årlig forekomst av tromboemboli 0,9% hos pasienter med EF > 20%, mens den var

Tabell 1. Forekomst av tromboembolisme i nyere hjertesviktstudier

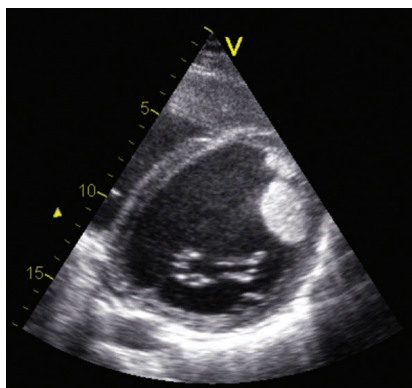
Studie	n	Oppfølging (år)	AF %	Slag % pr år	Lungeemboli % pr år	Perifer emboli % pr år
V-Heft-I (4)	632	2,3	15	1,8	0,3	0,3
V-Heft-II (4)	804	2,6	15	1,8	0,3	0,08
CONSENSUS (5)	253	0,5	50	4,6	-	-
SOLVD (6)	6797	3,3	6	1,2	0,3	0,3
SCD-HEFT (7)	2114	4	0	0,7	0,1	0,1

V-Heft: Veterans Affairs Vasodilator Heart Failure Trials; CONSENSUS: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction; SCD-HEFT: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

økt til 1,2 % hos pasienter med EF < 20 % (7). I SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement study*) hadde pasienter med EF < 28 % etter et hjerteinfarkt nesten 2 ganger økt slagrisiko sammenliknet med dem med EF > 35 % (8).

I flere studier er det vist at nærvær av intrakardial trombe (figur 2) øker tromboemboli-risiko ved hjertesvikt, særlig dersom tromben er nyoppstått og mobil (9). Tromber som oppstår i ferske infarkt-områder er vist å ha økt risiko for embolisering, særlig i den "aktive" fasen hvor de er under oppbygging. Eldre, stabile tromber som sitter fast pga. fibroblastinfiltrasjon og epitelialisering anses ikke forbundet med den samme embolirisiko (9).

Den økte risiko for tromboemboli hos hjertesvikt-pasienter må veies opp mot risikoen for alvorlig blødning under antikoagulasjonsbehandling (ca. 1-2 % per år). Pga. leverstuvning og interaksjon med andre medikamenter kan warfarinbehandling være ekstra vanskelig å regulere hos hjertesvikt-pasienter, og blødningskomplikasjoner er hyppige.



Figur 2. Trombe i venstre ventrikel

Tabell 2. Randomiserte studier av effekten av antitrombotisk behandling ved kronisk hjertesvikt

Studie	n	EF	Behandling	Forekomst av primært endepunkt
WASH (10)	279	< 35 %	ASA 300 mg vs warfarin vs placebo	26 % vs 32 % vs 26 % (ns)
HELAS (11)	197	< 35 %	ASA 325 mg vs warfarin	14,9 % vs 15,7 % (ns)
WATCH (12)	1587	< 35 %	ASA 160 mg vs klopidogrel 75 mg vs warfarin	20,7 % vs 19,6 % vs 21,6 % (ns)
WARCEF (13)	3200	< 35 %	ASA 325 mg vs warfarin (dobbel blind)	Ikke avsluttet

WASH: Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure; HELAS: Heart Failure Long-term Anticoagulation Study; WATCH: Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart failure; WARCEF: Warfarin Aspirin Reduced Cardiac Ejection Fraction.

## Effekten av antikoagulasjonsbehandling

Det er utført relativt få randomiserte studier på hva som er optimal antitrombotisk behandling ved hjertesvikt uten atrieflimmer. I tabell 2 er listet opp de 4 randomiserte studier som er utført i moderne tid (10-13). Den største studien, WARCEF (*Warfarin Aspirin Reduced Cardiac Ejection Fraction*) (13), er fortsatt ikke avsluttet.

WASH (*Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure*) sammenliknet acetylsalisylsyre (ASA), warfarin (INR 2,5) og placebo, og er den eneste studien som hadde en placebogruppe (10). Dessverre inkluderte den bare 279 pasienter. Studien kunne ikke påvise noen forskjell i forekomst av det primære endepunkt død/hjerteinfarkt/slag mellom gruppene. I den enda mindre HELAS-studien (*Heart Failure Long-term Anticoagulation Study*) sammenliknet man ASA med warfarin (11). Studien konkluderte med at tromboemboliske hendelser var relativt sjelden i en hjertesvikt-populasjon (insidens 2,2 % per år), og at antikoagulasjons-behandling ikke så ut til å påvirke prognosen.

Den hittil største studien er WATCH (*Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart failure*), hvor 1587 pasienter ble randomisert til behandling med ASA 160 mg, klopidogrel 75 mg eller warfarin (INR 2,5) (12). 98 % av pasientene var i NYHA-klasse II eller III, og gjennomsnittlig EF var 25 %. De var godt sviktbehandlet med ACE-hemmer/ARB (97 %), betablokker (70 %) og spironolakton (28 %). Studien kunne ikke påvise noen forskjell i primært ende-

punkt (død/hjerteinfarkt/slag) mellom de 3 gruppene. Imidlertid viste den, i likhet med WASH-studien, signifikant færre hospitaliseringer for hjertesvikt i gruppen som fikk warfarin enn i gruppen som fikk ASA.

WARCEF er den største av de randomiserte studiene. Pasienter med hjertesvikt uten atrieflimmer, NYHA klasse I-IV og EF < 35 % randomiseres i en dobbel-blind multisenterstudie til ASA eller warfarin (INR 2,5) (13). Det var planlagt inklusjon av 3200 pasienter med 1-6 års oppfølging, men inklusjon i studien ble avsluttet i januar 2010 etter ca. 2250 pasienter. Resultater forventes om ett år eller to.

Ingen av de hittil publiserte randomiserte studier har altså kunnet vise noen signifikant bedre effekt av antikoagulasjonsbehandling med warfarin, sammenliknet med ASA eller annen platehemmende medikasjon. Post hoc-analyser av store hjertesviktstudier har heller ikke kunne gi noe sikkert svar. For den som vil lese mer om dette, er det fint gjennomgått i en oversiktsartikkel av Lip (14). Hva skal vi da konkludere med?

## Internasjonale retningslinjer

Både de europeiske og de amerikanske retningslinjene har forsøkt å si noe om dette (15-16). De amerikanske retningslinjene diskuterer saken i større detalj, og er verdt å lese. Begge konkluderer med omtrent det samme, nemlig at antikoagulasjon med warfarin er indisert hos hjertesviktspasienter med atrieflimmer og også hos hjertesviktspasienter med påvist intrakardial trombe eller tidligere systemisk emboli. Ellers er det uavklart hvilke andre pasienter som vil profitere på antikoagulasjonsbehandling. Effekten av ASA på toppen av all annen hjertesviktmedikasjon er heller ikke avklart. Flere av studiene har vist økt hospitaliseringsfrekvens i ASA-gruppen sammenliknet med warfarin (sekundært endepunkt) (10, 12) og uheldige interaksjoner ved samtidig bruk av ASA og ACE-hemmer er sannsynligvis medvirkende årsak til dette.

## Ubesvarte spørsmål

Det gjenstår en rekke ubesvarte spørsmål: Varierer effekten av antikoagulasjonsbe-

handling med årsaken til hjertesvikten, dvs. iskemisk svikt eller kardiomyopati? Øker effekten av antikoagulasjonsbehandling, og også nytte/risiko-forholdet, med fallende EF? Er warfarin eller ASA nødvendig på toppen av all annen sviktbehandling? Kan vi stole på de randomiserte studier som er gjort? Med det relativt lave antallet pasienter har studiene kanskje ikke hatt tilstrekkelig styrke til å vise noen forskjell mellom gruppene? Og de har kanskje ikke inkludert et tilstrekkelig antall pasienter med virkelig lav EF?

Man håper at WARCEF-studien vil kunne gi svar på noen av disse spørsmålene. Inntil resultatene av denne studien foreligger, konkluderes som følger:

## Konklusjon

- 1) Antikoagulasjonsbehandling er indisert hos de fleste pasienter med hjertesvikt og atrieflimmer (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score  $\geq 1$ )
- 2) Rutinemessig antikoagulasjonsbehandling ved hjertesvikt i sinusrytme er ikke evidens-basert
- 3) Antikoagulasjonsbehandling anbefales til pasienter med hjertesvikt i sinusrytme dersom de i tillegg har
  - a) tidligere tromboembolisk hendelse eller
  - b) påvist venstre ventrikkeltrombe (særlig dersom denne er fersk og/eller mobil)Antikoagulasjonsbehandling kan også vurderes hos pasienter med svært lav EF.
- 4) Det er uavklart om pasienter med moderat hjertesvikt i sinusrytme bør behandles med ASA på toppen av all annen hjertesviktmedikasjon. Obs. risiko for uheldig interaksjon med ACE-hemmer. Individuell vurdering anbefales.

## Referanser

1. Freudenberger R, Schumacker M and Homma S. What is the appropriate approach to prevention of thromboembolism in heart failure? *Thromb Haemost* 2010;103:489-95.
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Manage-

- ment of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
3. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study. *JAMA* 1983; 250:2942-46.
  4. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI94-101.
  5. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*.1987;316:1429-35.
  6. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1074-80.
  7. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, et al.; SCD-HeFT Investigators. Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2007;115:2637-41.
  8. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:251-7.
  9. Lip GY. Intracardiac thrombus formation in cardiac impairment: the role of anticoagulant therapy. *Postgrad Med J* 1996;72:731-8.
  10. Cleland J MD, Findlay I, Jafri S et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): A randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148:157-164.
  11. Cokkinos D, Haralabopoulos G, Kostis J, Toutouzas P. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: The HELAS study. *Eur J Heart Failure* 2006;8:428-432.
  12. Massie B, Collins JF, Ammon SE et al. Randomized Trial of Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Chronic Heart Failure. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) Trial. *Circulation* 2009;119:1616-1624.
  13. Pullicino P, Thompson JL, Barton B et al. Warfarin versus aspirin in patients with reduced cardiac ejection fraction (WAR-CEF): rationale, objectives, and design. *J Card Failure* 2006;12:39-46.
  14. Lip GY, Gibbs CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. *QJM*. 2002;95:451-9.
  15. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442
  16. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation* 2009;119:e391-e479.
-