



Lågmolekylärt heparin som strokeprevention vid förmaksflimmer

Finns det någon evidens? En litteraturöversikt

Malin Kihlberg

ST-läkare Internmedicin, Medicinkliniken Ljungby lasarett

malin.kihlberg@kronoberg.se

Handledare: Viveca Ritsinger,
Specialist i Internmedicin och Kardiologi,
Med. Dr, Klinisk lektor FoU Kronoberg,
Vetenskaplig handledare

Förkortningar

LMH	Lågmolekylärt heparin
NOAK	Non-vitamin K-beroende oral antikoagulantia
VKA	Vitamin K-beroende antikoagulantia
OAK	Orala antikoagulantia
ESC	European Society of Cardiology

Bakgrund

Förmaksflimmer är den vanligaste arytmien bland vuxna i Sverige med en prevalens på ca 3% i vuxen befolkning och som ökar med stigande ålder till över 10% vid 80 års ålder (1). Vid förmaksflimmer är risken för tromboembolisk stroke förhöjd och den årliga risken för att drabbas, angiven i procent, kan beräknas enligt CHA₂DS₂-VASc (2) vilket är ett riskvärderingsverktyg som tar hänsyn till patienternas övriga riskfaktorer.

Riskvärderingsverktygen som finns har begränsningar (3), men har sin styrka i att urskilja de patienter som har låg risk för tromboembolisk stroke och därför inte rekommenderas antikoagulantibehandling (4). Enligt ESC (European Society of Cardiology) Guidelines 2020 för förmaksflimmer (4) rekommenderas ”The ’AF 3-step’ pathway” där patienten först värderas utifrån riskvärderingsverktyg och lågriskpatienter som inte rekommenderas behandling identifieras (0p för män, 1 p för kvinnor som enbart får poäng för kvinnligt kön). För intermediärrisk (1p för män, 2 p för kvinnor) rekommenderas att överväga behandling och vid högre poäng rekommenderas att behandla.

Det finns ett flertal studier som ligger till grund för rekommendationer att använda orala antikoagulantia som strokeprevention vid förmaksflimmer. Hart et al visade 1999 i en metaanalys att Vitamin-K-antagonister (VKA) i form av Warfarin var mer effektiva för strokeprevention jämfört med både trombocyttaggregationshämmare och placebo (5), och sedan studierna på non-vitamin K-beroende orala antikoagulantia (NOAK) (6-10) visade goda resultat är nu NOAK rekommenderade i första hand före VKA (4).

Heparin upptäcktes 1916 och lågmolekylärt heparin (LMH) kom på 1960-talet (11). Den första randomiserade studien som jämförde heparin med LMH vid behandling av djup ventrombos kom 1985 och utföll till fördel för det senare (12). I Sverige har LMH indikation för behandling

av venös tromboembolism, akut koronart syndrom och som trombosprofylax tex vid kirurgi och vid förhöjd risk för venös tromboembolism såsom immobilisering (13-16). Indikation för LMH som strokeprevention vid förmaksflimmer saknas i FASS.

Vid användningen av VKA vid andra indikationer än förmaksflimmer, tex mekanisk klaffprotes, görs ibland en så kallad ”bridging” med LMH (4, 17), det vill säga att LMH används i tillägg till VKA för att säkerställa att patienten är adekvat antikoagulerad när den orala behandlingen kan misstänkas inte ha full effekt.

I klinisk vardag händer det att behandling med LMH sätts in på indikation strokeprevention vid förmaksflimmer när behandling med orala antikoagulantia av någon anledning bedöms olämpligt, oftast på grund av en förhöjd blödningsrisk. Samtidigt finns en generell uppfattning att evidens saknas för detta, men man vill heller inte avstå helt från behandling.

Projektets syfte är att kartlägga om, och i så fall i vilken grad, det finns evidens för att använda lågmolekylärt heparin som strokeprevention vid förmaksflimmer.

Metod

Projektet genomförs som en systematisk litteraturöversikt med sökningar i databasen Pubmed. Sökningen filtreras till att inkludera artiklar skrivna på svenska och engelska, ingen avgränsning görs avseende publikationsår och alla typer av studier inkluderas i sökningen.

Sökningen görs med sökorden (atrial fibrillation) AND (heparin, low molecular weight) AND (stroke) vilka utarbetats efter pilotsökningar i nämnda databas i samarbete med Hälsobiblioteket Region Kronoberg. Urvalsprocessen redovisas deskriptivt i ett flödesdiagram (se Bilaga 1).

Artiklarna granskas utifrån angivna inklusions- och exklusionskriterier (se Bilaga 2) och inkluderade artiklar kvalitetsgranskas utifrån kriterier angivna i tabell (se Bilaga 3). Resultaten av litteratursökningen med granskning redovisas deskriptivt (se Bilaga 4 och 5).

Etik

Då projektet är en litteraturöversikt och inte kommer att publiceras bedöms arbetet inte behöva ansökan från Etikprövningsnämnden. Under arbetets gång med att granska artiklar är en faktor vid artikelgranskningen att kontrollera om artikeln i tillämpliga fall har godkännande från etikprövningsnämnd eller motsvarande, men avsaknad av etiskt godkännande tas inte med som ett av exklusionskriterierna. Detta eftersom en publicerad artikel med i övrigt god kvalitet sannolikt tillför oss kunskap, och det är möjligt att argumentera för att det vore oetiskt att inte använda den kunskapen när den är framtagen. Det kan dock vara problematiskt att artikelförfattare som arbetat utan etiskt godkännande genom användandet av deras artikel får publicitet, men eftersom det här projektet rör sig om ett mindre motsvarande studentprojekt bedöms det som försumbart.

Tidsplan

Arbetet genomförs under vintern 2023-2024, samt efter planerad föräldraledighet dvs under 2025 på för syftet avsatt tid i schemat. Planerat färdigt senast hösten 2025.

Finansiering

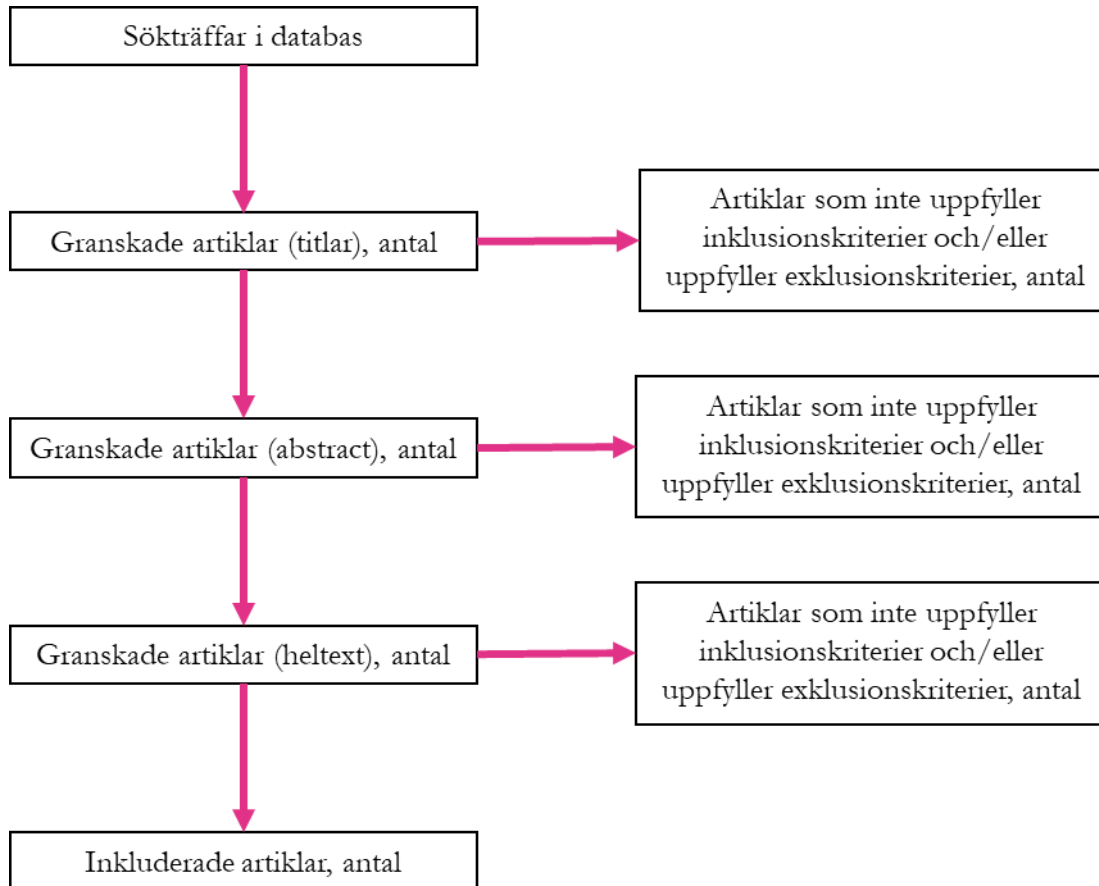
Finansieringen av projektet består av avsatt tid för författaren från Medicinkliniken i Ljungby under dennes specialiseringstjänstgöring. Ingen extern finansiering används.

Referenser

1. Kliniskt kunskapsstöd - Förmaksflimmer 2020-11-17 [Available from: Förmaksflimmer - Nationellt kliniskt kunskapsstöd (nationelltklinisktkunskapsstod.se)].
2. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
3. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J*. 2019;40(16):1294-302.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
5. 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(7):492-501.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
11. Deitcher SR. Overview of enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Am J Manag Care*. 2000;6(20 Suppl):S1026-33.
12. Bratt G, Törnebohm E, Granqvist S, Aberg W, Lockner D. A comparison between low molecular weight heparin (KABI 2165) and standard heparin in the intravenous treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1985;54(4):813-7.
13. Arixtra (Fondaparinux): FASS Vårdpersonal
14. Fragmin (Dalteparin): FASS Vårdpersonal
15. Innohep (Tinzaparin): FASS Vårdpersonal
16. Klexane (Enoxaparin): FASS Vårdpersonal
17. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;43(7):561-632.

Bilagor

Bilaga 1



Bilaga 2

Inklusionskriterier:

- Behandling med LMH i monoterapi som strokeprevention
- Förmaksflimmer som indikation
- Jämförelse med oral antikoagulantia (OAK) och/eller placebo
- Primär- eller sekundärprevention

Exklusionskriterier:

- Mekanisk aortaklaff, eller annan indikation som utesluter vissa typer av OAK men tillåter andra (kontraindikation till samtliga OAK ok)
- Bridgingterapi

Bilaga 3

Kvalitetsgranskning av inkluderade artiklar	
Typ av studie	?
Är artikeln randomiserad?	j/n
Är randomisering lämpligt utfört?	j/n/ej relevant
Är deltagarurval lämpligt och lika mellan fall/kontroll?	j/n
Var utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?	j/n
Följde studien ett studieprotokoll?	j/n
Föreligger risk för jäv?	j/n
Finns tillbörligt etik tillstånd?	j/n

Bilaga 4

Sökord	Antal träffar	Lästa titlar	Lästa abstract	Lästa artiklar	Inkluderade artiklar

Bilaga 5

Översikt av inkluderade artiklar

Nr	Ref	Titel	Syfte	Typ av studie	Deltagar-antal	Utfallsmått	Resultat	Kvalitet