

BLÖDNING EFTER ISOLERAD IMPLANTATION AV BIOLOGISK AORTAKLAFF, EN RETROSPEKTIV STUDIE

Anna Nissfolk

Medicine kandidat

Helsingfors 29.03.2017

Fördjupade studier

anna.nissfolk@hotmail.com

Handledare: Professor Tuomo Nieminen

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Medicinska fakulteten		Laitos – Institution – Department Kliniska avdelningarna, invärtes medicin	
Tekijä – Författare – Author Anna Nissfolk			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Blödning efter isolerad implantation av biologisk aortaklaff, en retrospektiv studie			
Oppiaine – Läroämne – Subject Kardiologi			
Työn laji – Arbetets art – Level Fördjupade studier	Aika – Datum – Month and year 29.3.2017	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 23	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Aortaklaffstenos är den vanligaste indikationen för implantation av biologisk aortaklaff. Enligt vårdrekommendationer har patienterna antikoagulativ behandling med warfarin i tre månader efter operationen. Målet med studien är att kartlägga blödningar hos patienter med biologisk aortaklaffprotes, samt undersöka riskfaktorer för blödning i denna patientgrupp. Undersökningen gjordes på material som retrospektivt samlats in ur patientjournaler från universitetssjukhus i Finland och är en del i CARE-AVR-projektet.</p> <p>I materialet ingick 721 patienter och det förekom totalt 98 blödningsincidenter under uppföljningstiden, av dessa var 56 stora blödningar. I studien framkommer att behandlad hypertension innan aortaklaffimplantationen tredubblar risken för stor blödning. Permanent warfarinbehandling vid 3 månader efter operationen ökar risken för blödning. Kön, ålder vid operationen, diabetesbehandling och hjärtsvikt inverkar inte på blödningsrisken. En modifierad HAS-BLED klassifikation lämpar sig inte som verktyg vid bedömning av blödningsrisken hos patienter med biologisk AVR.</p> <p>(135 ord)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Aortic Valve, Hemorrhage, Heart Valve Prosthesis Implantation, Warfarin			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Innehållsförteckning

1 Inledning	1
2 Litteraturoversikt	1
2.1 Aortaklaffoperationer	1
2.2 Antikoagulativ behandling	2
2.3 Blödningsrisk	3
2.4 Klassificering av blödning	4
3 Avhandlingens mål	5
4 Material och metod	5
4.1 Definition av termer	5
4.2 Patientmaterial	6
4.3 Grundinformation om patienten	7
4.4 Post-operativt och uppföljning	7
4.5 Modifierad HAS-BLED skala	8
4.6 Analysmetoder	9
5 Resultat	10
5.1 Patientmaterialet	10
5.2 Blödning	10
5.3 Variabler som korrelerar med blödning	12
6 Diskussion	15
6.1 Antikoagulativ behandling	15
6.2 Faktorer som inverkar på blödningsrisken	16
6.3 Svagheter med avhandlingen	16
6.4 Sammanfattning	17
Källor	19

1 Inledning

Vanligaste orsaken till behov av kirurgiskt ersättande av aortaklaff (Aortic Valve Replacement, AVR) är aortaklaffstenos. Detta ingrepp kan göras genom öppen hjärtkirurgi eller som kateterburen aortaklaffimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI). Tromboemboli är en fruktad komplikation efter implantation av ersättande aortaklaff. Då mekanisk klaff används är den antikoagulativa behandlingen livslång. Den allmänna vårdpraxisen i Finland gällande antikoagulationsbehandling efter implantation av biologisk klaff har länge varit tre månaders behandling med warfarin. Trots detta finns det inte tillräckligt med kunskap gällande för- och nackdelar med antikoagulation för den här indikationen. Enligt en färsk meta-analys associeras warfarinbehandling efter implantation av biologisk aortaklaff med en betydligt ökad blödningsrisk, medan ingen signifikant riskreduktion för tromboemboliska komplikationer föreligger(1). På grund av dessa oklarheter är det viktigt att, i tillägg till undersökningar gällande warfarinbehandlingens för- och nackdelar, även kartlägga vilka faktorer som predisponerar för en lyckad eller misslyckad vård.

2 Litteraturöversikt

2.1 Aortaklaffoperationer

År 2013 utfördes 887 implantationer av aortaklaffprotes i Finland (2). Den vanligaste indikationen för aortaklaffprotes (Aortic Valve Replacement, AVR) är aortaklaffstenos, efterföljt av aortainsufficiens. Stenotisering av aortaklaffen uppkommer på grund av inflammation och förkalkning av klaffens endotel(3). Prevalensen för aortaklaffstenos ökar med åldern(4). Övriga riskfaktorer är bland annat bikuspid aortaklaff, hypertension, dyslipidemi, rökning, diabetes och kronisk obstruktiv lungsjukdom(5-7). Aortaklaffstenos leder till vänsterkammarhypertrofi med hjärtsvikt, synkope och bröstsmärta som följd(8,9). Det finns i dagens läge ingen effektiv farmakologisk behandling av aortastenos. Behandlingsmöjligheterna är ballongvalvuloplastik, kirurgisk

implantation av aortaklaffprotes och perkutan kateterburen aortaklaffimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI).(8) Ballongvalvuloplastik kan övervägas som ersättningsbehandling hos patienter med svåra symtom i väntan på AVR eller TAVI(10).

Vid operativ behandling kan klaffen ersättas med mekanisk eller biologisk klaff. De allvarligaste komplikationerna efter AVR är tromboembolier(1). Mekaniska proteser har längre hållbarhet, och är därför rekommenderat hos yngre patienter(11). Nackdelen med de mekaniska klaffarna är behovet av livslång antikoagulativ behandling, vanligen med warfarin(12). För äldre patienter, samt patienter med kontraindikationer för antikoagulativ behandling, rekommenderas i regel biologisk aortaklaffprotes(11). Biologiska klaffar försämras med tiden, medan mekaniska klaffar i regel har livslång hållbarhet (10). Biologisk aortaklaffprotes kan även implanteras med perkutan behandling, TAVI. TAVI riktar sig för nuvarande framför allt till patienter som inte lämpar sig för öppen hjärtkirurgi eller har en hög operationsrisk(10), men i ljuset av ny forskning går vi mot lägre riskprofil och bredare indikationer (13).

2.2 Antikoagulativ behandling

Enligt de nuvarande riktlinjerna fortgår den antikoagulativa behandlingen med warfarin i tre månader efter implantation av biologisk aortaklaffprotes(14). Rekommendationen baserar sig på en ofta ifrågasatt artikel från 1995, som inkluderar 424 patienter(15). I nämnd artikel framkommer att risken för tromboemboliska utfall hos patienter, som genomgått aortaklaffimplantation och inte har antikoagulativ behandling, är högst de tio första dagarna post-operativt, 41 % /år. Risken avtar successivt, och är efter 90 dagar post-operativt 1,9 % /år.(15)

I en meta-analys från 2016, som inkluderar 13 studier, framkommer att risken för blödning är större hos warfarinbehandlade patienter (OR 1.4) jämfört med patienter som använde aspirin eller var utan behandling(1). Warfarin inverkade inte signifikant på risken för tromboemboliska komplikationer inom 3 månader från operationen. Resultatet från de olika studierna i meta-analysen var heterogent. (1) Enligt en av de inkluderade studierna ökar risken för hjärninfarkt, tromboemboliska komplikationer och kardiovaskulär död ifall warfarinbehandlingen avbryts inom de första 90 dagarna post-

operativt. Enligt samma forskning skulle patienter ha nytta av sex månaders AKV-behandling, eftersom detta minskar risken för kardiovaskulär död, utan att märkbart öka risken för blödningskomplikationer.(16) Enligt en annan av de inkluderade studierna verkar det inte föreligga ökad blödningsrisk hos warfarinbehandlade patienter under de första 90 dagarna post-operativt. Hos patienter i normal sinusrytm vid utskrivning från sjukhuset efter implantation av biologisk aortaklaff, verkar endast riskgrupper dra nytta av behandling med warfarin. Till dessa riskgrupper hör kvinnor, NYHA III-IV samt patienter med små aortapoteser (19 mm eller mindre).(17) Enligt en rapport av American College of Cardiology/American Heart Association är det rimligt att antikoagulera patienter med biologisk AVR under de 3 första månaderna post-operativt(10). Deras rekommendation baserar sig på tidigare nämnda studie(16).

2.3 Blödningsrisk

Patienter kan ha ökad blödningsrisk pga. medfödda eller förvärvade brister i hemostasen. Medfödda koagulationsstörningar är bland andra von Willebrandts sjukdom och hemofili. De vanligaste förvärvade hemostasstörningarna hänger samman med insufficient funktion i lever eller njure. Leversvikt leder till minskad syntes av ett flertal koagulationsfaktorer, medan njursvikt kan leda till uremi med funktionsstörning i trombocyterna som följd. K-vitaminbrist uppkommer bl.a. hos alkoholister och åldringar p.g.a. malnutrition och leversvikt, vilket kan leda till blödningskomplikationer. Antikoagulativa läkemedel, såsom acetylsalicylsyra, klopidogrel, warfarin, tikagrelor, samt anti-inflammatoriska läkemedel och omega-3-fettsyror ökar risken för blödning.(6)

HAS-BLED skalan utvecklades som ett verktyg för att bedöma risken för stora blödningar hos patienter med förmaksflimmer. Skalan används framför allt för patienter med medelhög risk för stroke och övriga tromboemboliska komplikationer, då läkaren överväger nyttan av antikoagulativ behandling i relation till blödningsrisken. HAS-BLED skalan ger poäng för okontrollerad hypertension (systoliskt tryck över 160 mmHg), avvikande njur- och leverfunktion (en poäng för vardera; maximalt två poäng), tidigare hjärninfarkt, tidigare blödning eller risk för blödning (anemi), instabilt INR, ålder (över 65 år), läkemedel (antitrombotiska samt anti-inflammatoriska läkemedel) samt hög konsumtion av alkohol.(18,19) Enligt de nyaste rekommendationerna för behandling av

förmaksflimmer skall hög blödningsrisk inte leda till att antikoagulation inte påbörjas. Snarare skall riskfaktorer för blödning identifieras och om möjligt behandlas.(20) Hos patienter med warfarinbehandling på grund av förmaksflimmer har patienter med fler än 2 HAS-BLED-poäng 2.4 gånger högre risk för stor blödning(18). HAS-BLED-skalan har kritiserats eftersom den, trots att den utvecklats som ett verktyg i bedömningen av behovet av insättning av antikoagulation, innehåller labilt INR som variabel, vilket oftast inte finns att tillgå hos patienter utan warfarinbehandling.

2.4 Klassificering av blödning

Det finns ett flertal olika definitioner och klassifikationer för blödning. I vårt material har vi använt oss av Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding (BARC).(21) Enligt denna klassificeras blödningar in i Typ 0, 1, 2, 3a, 3b, 3c, 4 och 5 (Tabell 1). Typ 0 innebär ingen blödning, medan Typ 5 innebär blödning med dödlig utgång. Typ 4 används ursprungligen för CABG-relaterad blödning, men i vårt material har den använts för blödningar associerade med AVR. Det finns ingen konsensus för vad stor blödning (major bleeding) innebär. I vårt material räknas BARC Typ 5 och Typ 3 som stora blödningar.

Tabell 1 Bleeding Academic Research Consortium (BARC) definitioner för blödning(21)

Typ 0	Ingen blödning
Typ 1	Blödning som inte kräver intervention. Patienten behöver inte jourmässig undersökning, sjukhusinläggning eller behandling av sjukvårdspersonal. Blödningen kan leda till att patienten egenhändigt avslutar sin medicinerings, utan att konsultera sjukvårdspersonal.
Typ 2	Alla uppenbara tecken på blödning (t.ex. större blödning än förväntat, inkluderar blödning som endast ses i radiologisk undersökning), som inte uppfyller kriterierna för typ 3, 4 eller 5, men uppfyller minst ett av följande kriterier: <ol style="list-style-type: none"> 1. Kräver icke-kirurgisk, medicinsk intervention av sjukvårdspersonal 2. Leder till inläggning på sjukhus eller höjd vårdnivå 3. Kräver utvärdering av sjukhuspersonal
Typ 3a	<ul style="list-style-type: none"> - Overt blödning samt hemoglobinsänkning med 30 - 50 g/l (ifall hemoglobinsänkningen är relaterad till blödningen) - All erytrocytttransfusion i samband med overt blödning
Typ 3b	<ul style="list-style-type: none"> - Overt blödning med hemoglobinsänkning över 50 g/l (ifall hemoglobinsänkningen är relaterad till blödningen) - Hjärttamponad - Blödningen kräver kirurgisk intervention (exkluderat dentala, nasala, dermatologiska och hemorroidala blödningar) - Blödningen kräver intravenösa vasoaktiva preparat

Typ 3c	<ul style="list-style-type: none"> - Intrakraniell blödning (inkluderar inte mikroblödningar eller hemorragisk transformation, inkluderar spinala blödningar) - Subkategorier som bekräftas med obduktion, radiologisk bildtagning eller lumbalpunktion - Intraokulär blödning som komprimerar synen
Typ 4	<p>Blödning till följd av kranskärlsoperation (CABG)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intrakraniell blödning inom 48 timmar från operationen - Re-operation efter förslutning av sternotomi för att kontrollera blödningen - Blodtransfusion med 5 eller flera helblodsenheter eller erythrocyter inom en 48 timmars period - Över 2 liter vätska ur thoraxdränen inom en 24 timmars period
Typ 5a	<ul style="list-style-type: none"> - Troligen dödlig blödning utan bekräftelse genom obduktion eller bildtagning men med klinisk misstanke
Typ 5b	<ul style="list-style-type: none"> - Dödlig blödning, som bekräftats genom obduktion eller bildtagning

3 Avhandlingens mål

Målsättning med avhandlingen är att klargöra vilka faktorer som inverkar på blödningsrisken efter implantation av biologisk aortaklaff. Vidare kartläggs hur blödningarna fördelats tidsmässigt, samt huruvida behandling med warfarin inverkar på blödningsrisken. Fokus ligger på blödningar som inte uppkommit i samband med själva indexoperationen, eftersom dessa blödningar framför allt hänger samman med operationsteknik.

4 Material och metod

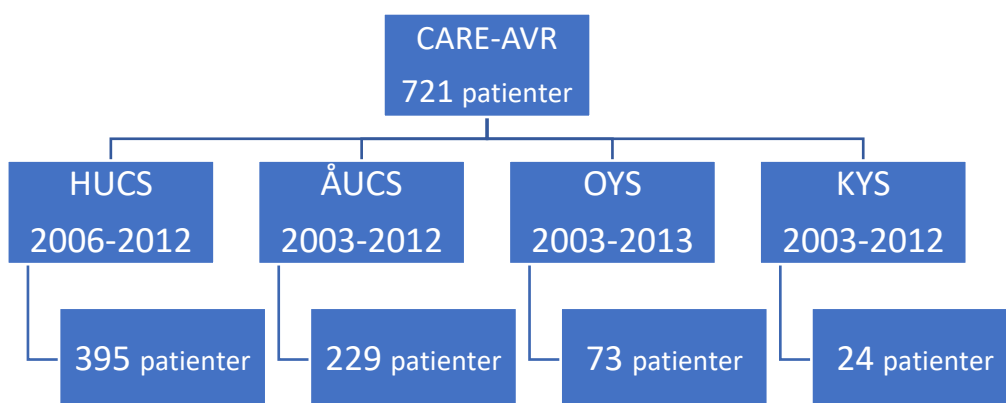
4.1 Definition av termer

Indexoperationen avser implantation av den biologiska aortaklaffen. Med sjukhusvistelsen avses patientens tid på sjukhuset i samband med indexoperationen. I den här avhandlingen används begreppet blödning om de blödningstillfällena som definieras som typ 2-5 enligt BARC. Mindre blödningar, som inte kräver några medicinska interventioner, hör inte hit. Med stor blödning avses här blödningar av Typ

3a, 3b, 3c, 5a och 5b. Blödningar som uppkommit i samband med operationen och lett till re-sternotomi räknas inte in bland blödningarna i den här studien.

4.2 Patientmaterial

Den här undersökningen är en del i CARE-AVR, som är ett samarbetsprojekt mellan universitetssjukhusen i Finland. Projektets målsättning är att kartlägga prognosen hos patienter med implanterad biologisk aortaklaff. Materialet samlades in retrospektivt genom samarbete mellan Helsingfors Universitetssjukhus (HUCS), Kuopios Universitetssjukhus (KYS), Uleåborgs Universitetssjukhus (OYS) och Åbo Universitets Centralsjukhus (ÅUCS). Patienter, som fått en biologisk aortaklaff under åren 2003–2012, identifierades ur sjukhusens databaser. Från HUCS samlades patientdata in från åren 2006–2012 och från OYS ingick patientmaterial från åren 2003–2013 i materialet (Figur 1). Orsaken till att man från HUCS samlade in material från en snävare tidsram är att nya patientjournalssystem togs i bruk 2006 och därmed finns data enkelt tillgänglig endast från 2006 och framåt. Från OYS förlängdes tidsintervallet för att få ett större patientmaterial. Uteslutande kriterium var övriga thorakala ingrepp i samband med implantationen av aortaklaffen (t.ex. kranskärlsoperation, ingrepp på mitralklaffen och insättning av aortaprotos). I studien ingår inte de patienter som genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI), utan endast implantation vid öppen hjärtkirurgi. Totalt ingick 721 patienter i undersökningen. Data samlades in ur patientjournalssystemen och från Statistikcentralens register över dödsorsaker.



Figur 1 Patientmaterial, CARE-AVR

4.3 Grundinformation om patienten

Grundinformation om patienten innan operationen innefattade födelsetid, kön, längd, vikt, New York Heart Association-klassificering (NYHA), puls, läkemedelsbehandling, alkoholkonsumtion, rökningstatus samt komorbiditeter och tidigare ingrepp. Alkoholförbrukningen klassificerades grovt i tre klasser; inget, måttligt och stort alkoholbruk.

Bland tidigare sjukdomar registrerades hjärtsvikt, stroke, TIA, förmaksflimmer, kranskärllsjukdom, hjärtinfarkt, bypass-operation eller ballongutvidgning, tidigare hjärtklaffprotes, endokardit, venös tromboembolism, kronisk lungsjukdom, perifer artärsjukdom, koagulationsstörning och levercirros. Även tidigare intrakraniella-, gastrointestinala- och urogenitala blödningar registrerades. Pre-operativa laboratorievärden som registrerades var kreatinin (eller beräknad glomerulär filtrationshastighet, GFR) och INR. Gällande hjärtats funktion registrerades pulsen och rytmen (sinusrytm, förmaksflimmer eller annan rytm) ur pre-operativ EKG-undersökning, samt parametrar från det pre-operativa hjärtultraljudet (vänsterkammarens ejektionsfraktion, diameter och area, aortaklaffens maximala tryckgradient samt graden av aorta- och mitralklaffsinsufficiens).

4.4 Post-operativt och uppföljning

Händelser som registrerades angående den post-operativa tiden under sjukhusvistelsen var djup sårinfektion, mediastinit, pneumoni, ny operation (på grund av blödningsskomplikation, infektion eller problem med klaffprotesen), behov av njurdialys, utdragen lungventilering, paravalvulär insufficiens, nydebuterat förmaksflimmer, kardiversion och död. Aktuell medicinering vid utskrivning registrerades, med särskild tyngdpunkt på antikoagulativ behandling.

De flesta patienter har en kontroll tre månader efter operationen. Data som registrerades angående detta kontrollbesök var hjärtrytm, samt huruvida permanent warfarin- eller acetylsalicylsyra hade påbörjats.

Efter utskrivning från sjukhusvistelsen i samband med indexoperationen registrerades utfallen transitorisk ischemisk attack (TIA), stroke, postperikardiotomisyndrom,

blödning, implantation av pacemaker, flimmer och död. Aktuell medicinering vid de olika utfallen registrerades också, samt ifall permanent antikoagulativ behandling påbörjats. Dödsfall samt dödsorsak registrerades. I de fall när dödsorsak inte framkom ur patientjournalerna kontrollerades dessa ur Statistikcentralens dödsorsaksregister.

Tidpunkt för blödningen registrerades, samt aktuell medicinering. Blödningen klassificerades enligt Bleeding Academys Research Consortium Definition for Bleeding (BARC). Till BARC 4 hör blödningar som uppkommit i samband med indexoperationen. Till dessa blödningar hör dels de som kräver en re-operation (t.ex. på grund av hjärttamponation), men också blödningar som kräver stor erytrocyttransfusion eller med över två liter blod ur thoraxdränen. Reoperation på grund av blödning registrerades som en skild variabel. På grund av överlappande och delvis bristfällig registrering av BARC 4 och re-operation på grund av blödning, utelämnades BARC 4-blödningarna ur analyserna.

Patienter som genomgår en implantation av biologisk aortaklaff i Finland har i regel en uppföljande kontroll cirka tre månader efter operationen. Vid denna mottagning kontrolleras den implanterade aortaklaffens funktion med hjärtultraljud. Vidare görs en bedömning huruvida patienten skall fortsätta sin antikoagulativa behandling. Den vanligaste orsaken till att warfarinbehandlingen fortsätter är förmaksflimmer. Gällande detta kontrollbesök registreras data angående patientens hjärtrytm och huruvida en permanent antikoagulation med warfarin förskrivits.

4.5 Modifierad HAS-BLED skala

Vi konstruerade en modifierad HAS-BLED klassificering. I den ursprungliga klassificeringen ges poäng för obehandlad hypertension, njur- och eller leversvikt, tidigare stroke, tidigare stor blödning eller föreliggande blödningstendens (till exempel anemi), labilt INR, ålder över 65 år, läkemedel som ökar blödningsrisken (antikoagulativa preparat och anti-inflammatoriska läkemedel) samt stor alkoholkonsumtion(19). I den modifierade klassificeringen gavs poäng för behandlad hypertension pre-operativt, kreatinivärde över 200 $\mu\text{mol/l}$, levercirros innan operation, tidigare stroke, tidigare blödning eller risk för blödning, ålder över 65 år samt kraftigt alkoholbruk.

Tabell 2 Modifierad HAS-BLED klassificering

Läkemedelsbehandlad hypertension	1 p
Kreatinin (P-Krea) över 200 µmol/l	1 p
Levercirros	1 p
Tidigare stroke	1 p
Tidigare blödning eller ökad blödningstendens	1 p
Ålder över 65 år	1 p
Kraftig alkoholkonsumtion	1 p
Maximalt poängantal	7 p

4.6 Analysmetoder

Analyserna utfördes i SPSS statistikprogram (Version 24, IBM Corp, Armonk, NY, USA). Frekvenser är angivna i procent och eller antal. Konfidensintervallet (KI) som används i analyserna är 95 %.

Som utfall i blödninganalyserna har jag dels använt patientens första blödning och dels patientens första stora blödning. Till patientens första blödning räknas alla blödningstyper, BARC4 exkluderat. Patienterna kan senare haft en eller flera ytterligare blödningar, men dessa inkluderades inte i analyserna. Till stora blödningstyper räknas blödningar av BARC typ 3a, 3b, 3c, 5a och 5b. Vissa analyser har endast gjorts på den patientgrupp, för vilken registrerats data från uppföljningsbesöket vid 3 månader efter aortklaffoperationen. Det framkommer i resultatdelen vilket utfall och vilken patientgrupp som använts i de olika analyserna.

Patienterna poängsattes enligt vår modifierade HAS-BLED klassificering (

Tabell 2) och fick poäng mellan 0 och 6. Vidare utfördes även analyser där patienterna delades in i två kategorier, med HAS-BLED-poäng 0–2 i ena gruppen och 3–6 i den andra.

För att undersöka vilka variabler som medför en ökad risk för blödning användes cox-regression, där utfallen första blödning, första stora blödning och mortalitet användes. Resultaten har justerats för ålder, kön, diabetes- och hypertensionsbehandling och hjärtsvikt. Vid undersökning av faktorer som inverkar på mortaliteten har cox-regression och korrelation använts.

Utgångslägen är att alla patienter som genomgått en AVR implantation haft warfarinbehandling i minst tre månader efter operationen, varefter den antikoagulatoriska behandlingen kan ha fortsatt ifall det funnits indikation för detta. För att granska hur en fortsatt warfarinbehandling inverkar på blödningsrisken gjordes därför regressionanalyser (Cox) med utgångspunkt i den post-operativa kontrollen tre månader efter operationen. Dessa analyser anger alltså hur en fortsatt warfarinbehandling vid 3 månader post-operativt inverkar på den framtida risken för blödning.

5 Resultat

5.1 Patientmaterialet

I materialet ingick 721 patienter, varav 56 % kvinnor. Åldern vid operationen varierade mellan 33 och 90 år, med en medelålder på 75 år. Uppföljningstiden varierade mellan en och 4489 dagar, med en medeluppföljningstid på 1824 dagar, det vill säga 5 år. Av patienterna behandlades 74 % för hypertension, 57 % fick behandling för dyslipidemi och 20 % behandlades för diabetes. Under uppföljningstiden dog 137 patienter (19 %). Dödsfallet inträffade i medeltal 1166 dagar (3,2 år) efter operationen. Tjugo patienter dog under indexsjukhusvistelsen.

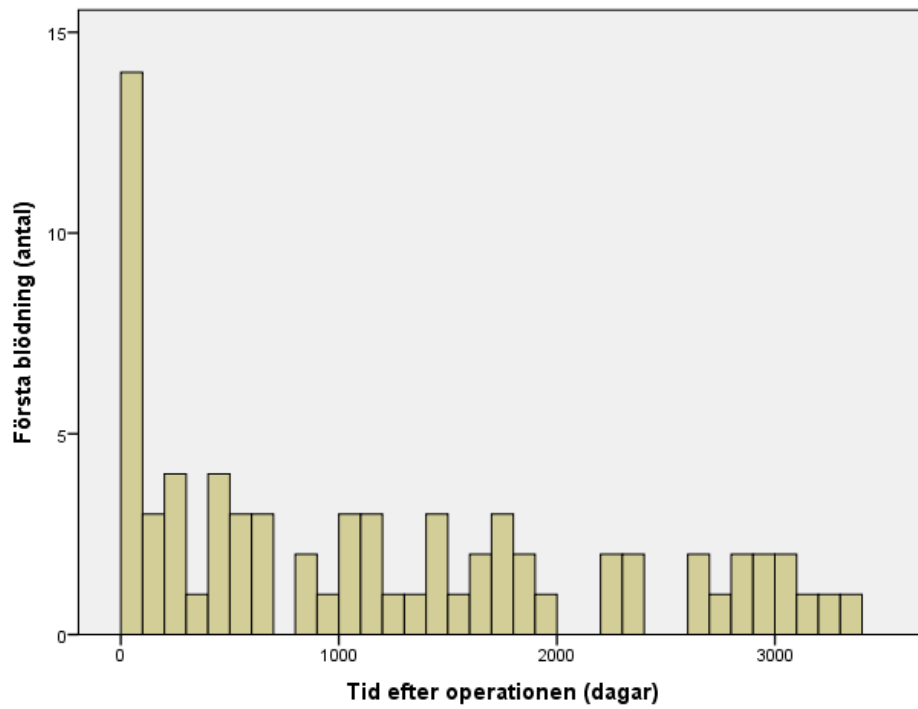
Innan operationen använde 138 patienter (19 %) warfarin. Vid utskrivning från sjukhuset efter AVR-operationen hade 96 % warfarin på läkemedelslistan, medan 19 patienter blev utskrivna utan warfarin och information saknades för 9 patienter. Av de 19 som blev utskrivna utan warfarin hade 8 patienter behandling med lågmolekylärt heparin.

5.2 Blödning

Det förekom 98 blödningar totalt under uppföljningstiden (Tabell 3), fördelade på 72 patienter. Två patienter hade samtidigt två olika typer av blödning vid sin första blödningsincident. I medeltal inträffade den första blödningen drygt 3 år efter operationen (). Totalt förekom 56 stora blödningar, hos 47 patienter (några patienter fick fler än en stor blödning). Av de första stora blödningarna uppkom 35 senare än 90 dagar efter operationen. Sextiotvå patienter (8,6 %) var tvungna att genomgå en ny operation på grund av blödning associerad med AVR implantationen.

Tabell 3 Antal blödningar klassificerade enligt BARC

	Antal av första blödningen	Totalt antal under uppföljningstiden
Typ 2	27	42
Typ 3a	20	22
Typ 3b	8	9
Typ 3c	17	20
Typ 5b	2	5
Totalt	74	98



Den första blödningen inträffade i medeltal 1188 dagar efter operationen, med en standarddeviation på 1047 dagar.

Figur 2 Tidsfördelning av den första blödningen

5.3 Variabler som korrelerar med blödning

Vid Cox-regression framkommer att behandlad hypertension medför en högre risk för stor blödning (HR 3.09; 95% KI 1.20-7.92), även då risken justerats för kön, ålder, diabetesbehandling, hjärtinsufficiens och tidigare blödningar eller blödningsrisk (Figur 3). De övriga variablerna medförde ingen statistiskt signifikant riskökning (Tabell 4**Fel! Hittar inte referenskälla.**). Hypertensionsbehandling korrelerar inte med mortalitet, då man justerar för kön, ålder och diabetesbehandling.

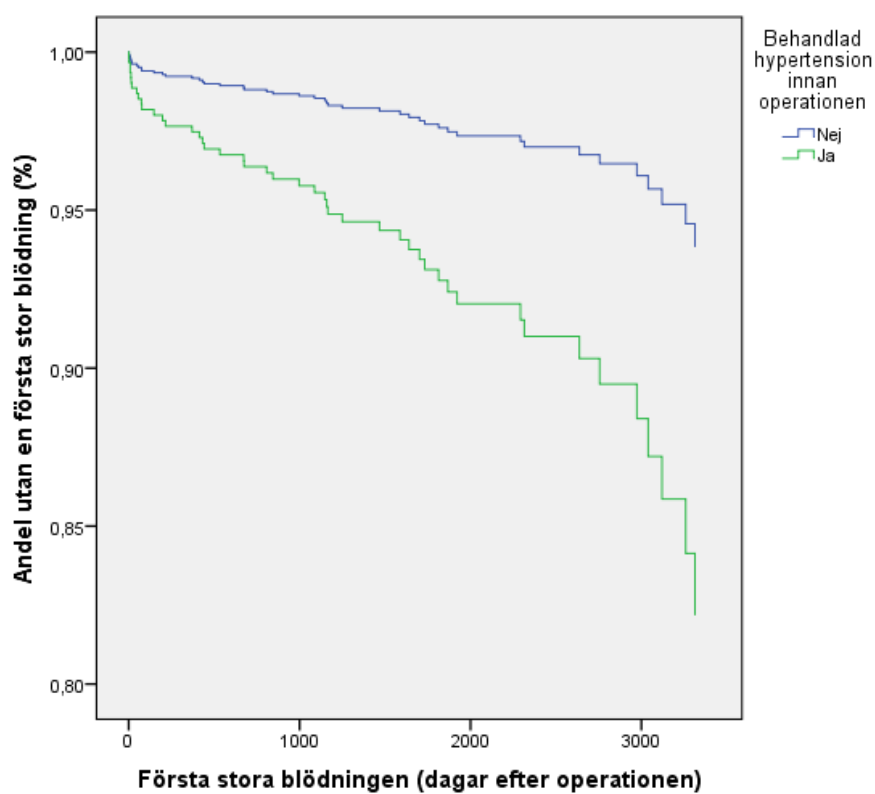
HAS-BLED poängindelning från 0 till 6 poäng korrelerade inte med risken för en första stor blödning. Vid kategorisk indelning av HASBLED poäng i grupperna 0-2 poäng och 3-6 poäng framkommer statistiskt signifikanta riskökning (HR 2.23; 95% KI 1.16-4.35). Då hypertension används som kontrollvariabel är HAS-BLED klassifikationens inverkan på blödningsrisken inte längre statistiskt signifikant ($P=0,09$)(Figur 4).

Av de 47 patienter med sin första stora blödning hade 28 (60 %) behandling med warfarin vid tidpunkten. Två av dessa saknade ett INR-värde. Hos patienter med sin första stora blödning var INR-värdet $3,0 \pm 1,6$ vid tidpunkten för blödningen.

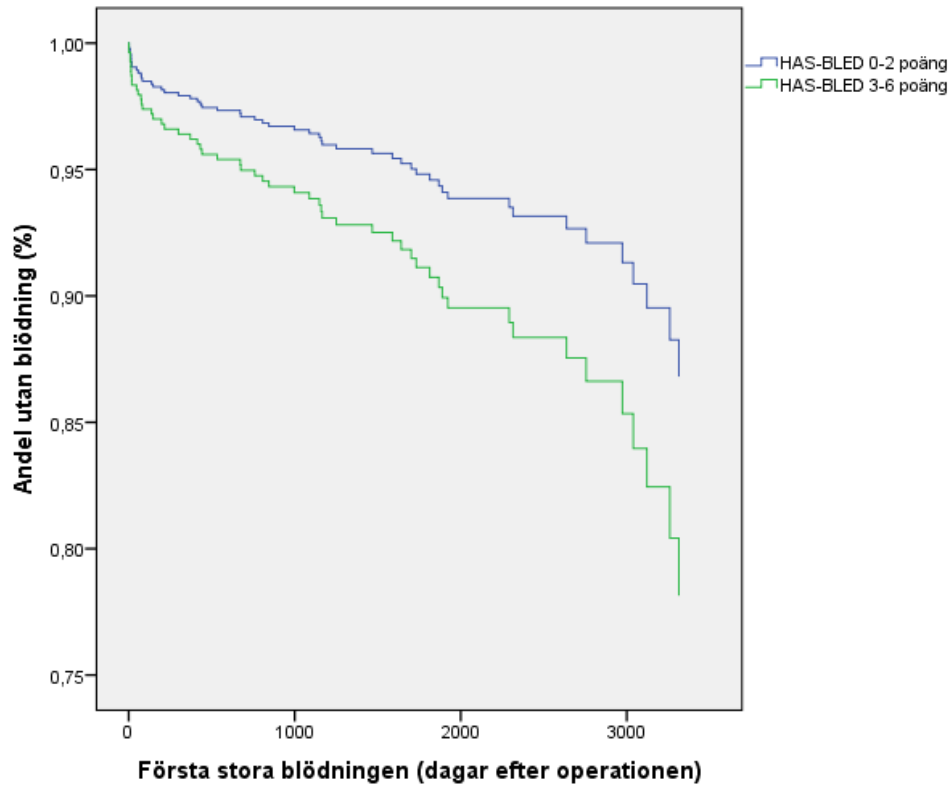
Data från uppföljning vid 3 månader registrerades för 418 patienter. Senare än 90 dagar efter operationen hade 48 av dessa patienter minst en blödning och 28 hade minst en stor blödning. Vid uppföljningen fortsatte 47 % av patienterna med permanent warfarinbehandling. Den här gruppen löpte en högre risk att senare få en blödning, jämfört med de som inte förskrevs med permanent warfarinbehandling vid 3 månader (HR 1.86; 95% KI 1.01-3.40) (Figur 5). Risken har justerats för ålder, kön och behandling för hypertension och diabetes. Warfarinbehandling inverkade inte på risken för stor blödning, eller på mortaliteten. Av patienter med permanent warfarinbehandling vid 3 månader förekom 23 stora blödningar (hos 17 patienter) senare än 90 dagar efter operationen, vilket innebär 2.4 blödningar/100 patientår.

Tabell 4 Faktorer som korrelerar med stor blödning

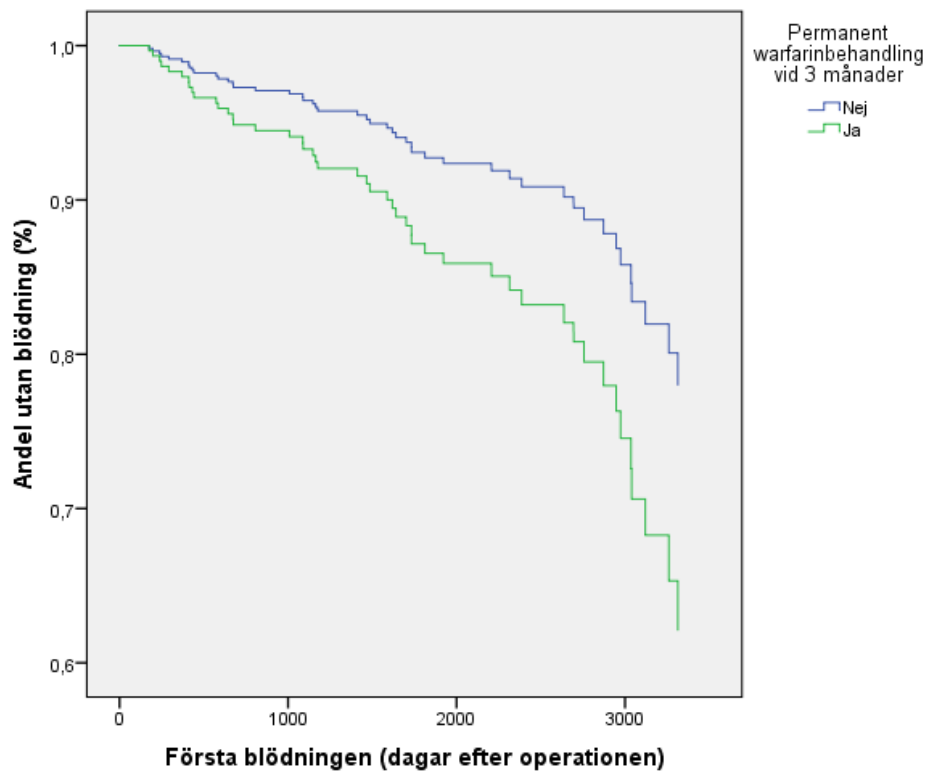
	P-värde	HR	95% KI för HR
Kön	0,286	1,38	0,76 - 2,49
Ålder	0,954	1,00	0,95 - 1,05
Behandling för diabetes	0,474	1,28	0,65 - 2,55
Behandling för hypertension	0,019	3,09	1,21 - 7,92
Hjärtinsufficiens	0,104	1,64	0,90 - 2,96
Tidigare blödning eller blödningsrisk	0,965	1,02	0,40 - 2,61



Figur 3 Hypertension och den första stora blödningen



Figur 4 HAS-BLED (kategorisk) och blödning



Första blödning som uppkommit senare än 90 dagar efter operationen

Figur 5 Blödning senare än 3 månader efter operationen

6 Diskussion

Målet med den här studien var att kartlägga blödning hos patienter med genomgången implantation av biologisk aortaklaff. Uppföljningstiden var i medeltal knappt fem år, vilket är längre än för många tidigare studier i ämnet.

6.1 Antikoagulativ behandling

Antikoagulation, såsom t.ex. warfarin, används för att hindra uppkomsten av tromboemboliska komplikationer. En naturlig avigsida är, som känt, den ökade blödningsrisken. Vid förskrivning av warfarin och andra blodtunnande preparat vägs för- och nackdelarna emot varandra. En hög risk för blödning kan uppvägas med en högre risk för tromboemboli. Den här studien görs som en del av CARE-AVR-projektet. Ur samma material görs även annan forskning, däribland undersökningar om tromboemboliska utfall efter implantation av biologisk AVR. För att kunna ta ställning till nyttan och längden av antikoagulation efter biologisk AVR behöver man ställa blödningsrisken mot risken för tromber. Det finns ett flertal tidigare studier som undersökt båda aspekterna. I en metaanalys från 2016 framkommer att tre månaders antikoagulation efter operationen är förknippat med förhöjd blödningsrisk, utan riskreduktion för tromboembolier(1). Trots detta kvarstår de gamla rekommendationerna för behandling med warfarin. I vårt material har största delen (96 %) av patienterna haft warfarinbehandling enligt rekommendationerna, d.v.s. tre månader efter operationen. Materialet lämpar sig därför inte för att dra slutsatser om hur de första tre månadernas warfarinbehandling inverkar på patientgruppens trombos- och blödningsrisk, eftersom kontrollgrupp utan behandling med warfarin saknas.

Däremot kan studien kasta ljus över hur warfarinbehandling som fortsätter senare än tre månader efter operationen inverkar på blödningsfrekvensen. Indikationer för att fortsätta behandlingen med warfarin kan vara t.ex. ett underliggande förmaksflimmer. Med utgångsläge i uppföljningsbesöket tre månader efter operationen, har de patienter som fortsätter behandlingen med warfarin en fördubblad blödningsrisk jämfört med de som avslutar denna behandling efter tre månader. Warfarinbehandlingen verkade inte på risken för stor blödning eller mortalitet. Det förekom 2,4 stora blödningar/100

patientår, vilket är ungefär lika mycket som hos patienter med warfarinbehandling på grund av förmaksflimmer(22). Det verkar alltså som om patienter som tidigare genomgått en AVR med biologisk klaff inte har en högre blödningsfrekvens vid warfarinbehandling än warfarinbehandlade patienter med förmaksflimmer överlag. Patientmängden och antalet blödningsutfall i studien är för litet, och upplägget för studien inte optimalt, för att dra långt gångna slutsatser om warfarinbehandlingens inverkan på blödningsrisken i denna patientgrupp.

6.2 Faktorer som inverkar på blödningsrisken

I undersökningen framkom att förvånansvärt få faktorer korrelerar med ökad blödningsrisk. Den modifierade HAS-BLED-klassificeringen korrelerar med en förhöjd blödningsrisk, men då riskanalysen justeras för hypertensionsbehandling ser man att riskökningen inte är statistiskt signifikant. HAS-BLED poängen korrelerar inte heller med mortalitet. Vår konstruerade poängsättning hade inte optimala variabler, vilket kan vara en delförklaring till att den inte har ett statistiskt samband med blödning. Det kan konstateras att den modifierade HAS-BLED klassifikationen inte är ett bra verktyg för riskbedömning vid antikoagulationsbehandling av patienter med biologisk AVR.

Hypertension är viktig riskfaktor för kardiovaskulära sjukdomar; det är en riskfaktor för både trombos och blödning(19,23). Hypertension inverkar också på det patofysiologiska förloppet av aortastenosis och är därmed även en riskfaktor för utveckling av denna sjukdom (5,9). I vår undersökning framkommer att behandlad hypertension medför över tredubblad hazardkvot för blödning efter implantation av biologisk aortaklaff. Vi vet inte hurdana blodtrycksnivåer patienterna haft, endast att de haft en läkemedelsbehandlad hypertension innan de genomgått aortaklaffimplantationen. Hypertension medför ingen ökad mortalitet i den undersökta gruppen. Utgående från den här studien kan man inte dra slutsatser angående hypertensionsbehandlingen hos patienter med biologisk AVR, men vi vet från tidigare att en effektiv behandling mot förhöjt blodtryck är viktigt för att reducera risken för flertalet kardiovaskulära sjukdomar(23).

6.3 Svagheter med avhandlingen

Materialet till avhandlingen samlades in retrospektivt ur patientjournaler. Alla variabler kunde inte fyllas i på basis av journalerna, och vissa av formuleringarna i patienttexterna

gav utrymme för tolkning. De flesta patienter i Finland som genomgått AVR har fått antikoagulationsbehandling med warfarin tre månader efter operationen. Ifall indikation funnits har warfarinbehandlingen fortsatt längre. Därför hade det varit av stor vikt att för alla patienter i materialet veta hur antikoagulationsbehandlingen fortgår efter de första 3 månaderna. I vårt material finns den här informationen endast för drygt hälften av patienterna. Det är oklart varför data från den postoperativa kontrollen saknas hos en så stor del. Till en viss del kan det säkert förklaras med att en del patienter inte varit på en sådan kontroll, men det kan knappast röra sig om nästan hälften av patienterna.

Eftersom frågeställningen för avhandlingen inte var klar innan insamlandet av material påbörjades, var de variabler som användes för analyser inte alltid idealiska. Det framkom i undersökningen att behandling för hypertension korrelerar med ökad blödningsrisk, därför hade det varit av nytta att veta pre-operativ blodtrycksnivå. Vid långt framskriden aortastenosis kan blodtrycket sjunka på grund av systolisk vänsterkammerinsufficiens och minskad slagvolym(7). Eftersom vi inte har tillgång till blodtrycksnivåer kan det vara att en del av de patienter som registrerats ha en behandlad hypertension egentligen varit normo- eller hypotensiva innan operationen.

Särskilt tydligt var de suboptimala variablerna vid konstruktion av den modifierade HAS-BLED klassifikationen. Alkoholkonsumtionen indelades grovt i de tre grupperna ingen, måttlig och kraftig konsumtion. I praktiken fanns det inte alltid tillförlitliga uppgifter om detta i journalen. I den ursprungliga HAS-BLED klassifikationen ger hypertension poäng endast vid ett systoliskt blodtryck högre än 160 mmHg, vi gav poäng för all hypertension som var läkemedelsbehandlad. Vi använde oss inte av variabeln "L", som står för labilt INR, denna variabel blir man i praktiken tvungen att lämna bort även i det kliniska arbetet.

6.4 Sammanfattning

Hypertension är en riskfaktor för såväl trombos som blödning. Inte överraskande framkom det i undersökningen att hypertension även ökar risken för blödning hos patienter med biologisk aortaklaffprotes. Kön, behandling för diabetes och hjärtinsufficiens korrelerar inte med ökad blödningsrisk i den här patientgruppen.

Warfarinbehandling som fortgår senare än 3 månader efter operationen medför ökad blödningsrisk, jämfört med de patienter som inte behandlas med warfarin. Blödningsfrekvensen är ändå inte högre än för warfarinbehandlade patienter med förmaksflimmer i allmänhet. Det verkar som att en tidigare genomgången biologisk aortaklaffimplantation inte behöver tas i beaktande vid utvärdering av blödningsrisken vid antikoagulativ behandling med warfarin hos patienter med förmaksflimmer.

Den modifierade HAS-BLED klassifikationen korrelerar inte med ökad blödningsrisk, varken vid poängsättning 0-6, eller vid kategorisk indelning i 0-2 poäng och 3-6 poäng. Denna klassifikation, som används hos patienter med förmaksflimmer, lämpar sig inte som verktyg vid bedömning av blödningsrisken hos patienter som skall genomgå en implantation av biologisk aortaklaffprotes.

Källor

- (1) Riaz H, Alansari SA, Khan MS, Riaz T, Raza S, Luni FK, et al. Safety and Use of Anticoagulation After Aortic Valve Replacement With Bioprostheses: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016 May;9(3):294-302.
- (2) Järvinen O, Sihvo S, Isojärvi J, Hytönen M, Niemelä M. Aorttaläppäahtauman leikkaushoito ompeleettomalla bioläpällä. *Suomen Lääkärilehti* 2015;70(6):315-322.
- (3) Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012 Nov 6;60(19):1854-1863.
- (4) Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart* 2013 Mar;99(6):396-400.
- (5) Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol* 2017 Mar 28;69(12):1523-1532.
- (6) Mäkinen M, Carpén O, Kosma V, Lehto V, Paavonen T, Stenbäck F. *Patologia*. 1st ed. Helsinki: Duodecim; 2012.
- (7) Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J, Huikuri H, Laine M, Lommi J, et al. *Kardiologia*. 3rd ed. Helsinki: Duodecim; 2016.
- (8) Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med* 2017 Mar;130(3):253-263.
- (9) Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012 Nov 6;60(19):1854-1863.
- (10) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 Jul;148(1):e1-e132.
- (11) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 Oct;42(4):S1-44.
- (12) Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):220S-227S.

(13) Aldalati O, MacCarthy P, Dworakowski R. Trans-catheter aortic valve implantation: Contemporary practice and the future. *Cardiol J* 2017 Mar 1.

(14) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jun 10;63(22):2438-2488.

(15) Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995 Apr;25(5):1111-1119.

(16) Merie C, Kober L, Skov Olsen P, Andersson C, Gislason G, Skov Jensen J, et al. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA* 2012 Nov 28;308(20):2118-2125.

(17) ElBardissi AW, DiBardino DJ, Chen FY, Yamashita MH, Cohn LH. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010 May;139(5):1137-1145.

(18) Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012 Aug 28;60(9):861-867.

(19) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093-1100.

(20) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017 Jan;70(1):50.

(21) Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011 Jun 14;123(23):2736-2747.

(22) Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013 Jun;15(6):787-797.

(23) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014 Feb;23(1):3-16.