



**SAHLGRENSKA AKADEMIN**

## **Behandling med antikoagulation hos vuxna patienter med medfödda hjärtfel och blödningsrelaterad mortalitet**

Examensarbete, 30 hp

Sara Al-Khaiat

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2021

Handledare: Zacharias Mandalenakis, docent.  
Bihandledare: Mikael Dellborg, professor.

Avdelning för molekylär och klinisk medicin  
Institution för medicin  
Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

## Innehållsförteckning

Abstract på engelska.....	4
Bakgrund .....	6
<i>Medfödda hjärtfel</i> .....	6
<i>Symptom av medfödda hjärtfel</i> .....	7
<i>Behandling av medfödda hjärtfel</i> .....	8
<i>Risker och komplikationer</i> .....	10
<i>Antikoagulationsbehandling</i> .....	12
<i>Indikation för antikoagulationsbehandling</i> .....	13
<i>Trombo-emboliska komplikationer</i> .....	15
Syfte.....	16
<i>vetenskaplig frågeställning</i> .....	17
Metod.....	17
<i>Design</i> .....	17
<i>Undersökningsgrupp</i> .....	17
<i>Datainsamling</i> .....	18
<i>Forskningsetiska övervägande</i> .....	18
Resultat .....	19
Diskussion .....	26
Konklusion och kliniska implikationer .....	30
Begränsningar.....	31
Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska.....	32
Referenser.....	34
Bilaga 1.....	37

## **Förkortningar**

Ak-Anticoagulation.

NOAK-Non vitamin-k Orala AntiKoagulantia.

ACE-Angiotensin Converting Enzyme.

INR-International Normalized Ratio.

PFO-Patent Foramen Ovale.

ASD-Förmaksseptumdefekt.

AVSD-Atrioventrikulär septumdefekt.

ESC- European Society of Cardiology.

SWEDCON-SWEDish registry of CONgenital heart disease.

GI-Gastrointestinal.

MK-Mechanical valves.

VGR-Västra Götalandsregionen.

## **Abstract**

### **Anticoagulation treatment in adult patients with congenital heart defects and bleeding-related mortality**

**Introduction:** Congenital heart disease (CHD) is the most common type of birth defect. Through major advances in congenital cardiac care, the survival, especially for patients with complex heart defects, has increased dramatically. Today, it is estimated that 97% of those born with heart defects reach adulthood. As a late effect of both the congenital malformations and various types of interventions, these patients generally have an increased risk of developing acquired arrhythmias such as atrial fibrillation, which is strongly associated with a risk of blood clots formation and embolization. Additionally, implantation of foreign materials such as mechanical heart valves is also associated with higher risk for embolization. Therefore, adult patient with congenital heart disease (ACHD) are at a substantially increased risk of thromboembolism which necessitates anticoagulant therapy.

**Aim:** The aim of this study was to clarify the risk of severe bleeding and bleeding-related mortality in ACHD patients treated with anticoagulants. This study intends to highlight the role of anticoagulant side effects, but also to highlight how good the protection is against thromboembolic events of such treatment.

**Method:** In this retrospective cohort study, 117 deceased ACHD patients with anticoagulant treatment, were identified by using the Swedish registry of congenital heart disease between 2005 and 2021. Data from medical records were collected and analysed. Variables obtained were main diagnosis, indication and type of anticoagulation treatment, complications, and cause of death.

**Results:** A total of 17 ACHD patients (14.5%) experienced different types of bleeding events. Ten ACHD patients (8.5%) experienced major bleeding and another seven ACHD patients had a minor bleeding (6%). The five ACHD patients who died of a haemorrhagic stroke were included in the group that experienced major bleeding.

**Conclusion:** Despite the occurrence of some bleeding-related complications, the proportion

of serious, fatal bleeding was low among deceased adult patients with congenital heart defects and anticoagulation treatment.

**Key words:** Congenital heart defect, ACHD, Anticoagulants, Arrhythmias, Thromboembolism, Haemorrhage.

## 1. Bakgrund

### 1.1 Medfödda hjärtfel

Medfött hjärtfel är den vanligaste medfödda missbildningen och förekommer hos 1-2 procent av alla levande nyfödda barn. Genom stora framsteg inom kongenital hjärtsjukvård har överlevnaden, särskilt för patienter med komplexa hjärtfel, ökat dramatiskt (1). Idag beräknas 97 % av de som föds med hjärtfel uppnå vuxen ålder. Det finns ca 40,000 vuxna som lever med medfött hjärtfel och något lägre antal barn, totalt nästan 80.000 individer lever idag i Sverige med medfött hjärtfel.

Det förekommer ett hundratal olika missbildningar på hjärtat och dess stora kärl som varierar i svårighetsgraden. Ett hjärtfel kan röra sig om en anatomisk avvikelse i strukturen eller om en deformation av en del av hjärtat eller i någon av de stora omkringliggande blodkärlen. Missbildningar på hjärtat uppkommer vanligtvis under de första graviditetsveckorna och kan påverkas av olika faktorer bland annat diabetes, ärftlighet, infektionssjukdom hos mamman, eller intag av specifika läkemedel under graviditeten. I de flesta fallen kan det inte påvisas någon direkt orsak till hjärtfelet (2). Exempel på medfödda hjärtfel är: tricuspiddallisatri, pulmonalisatri och hypoplastiskt vänsterkammarsyndrom vilka är missbildningar som i regel ger till resultat att patienten har endast en pumpande hjärtkammare, sk, enkammarhjärtan. Andra vanliga missbildningar är bestående ductus aterosus, förmaksseptumdefekt, kammarseptumdefekt, aortakoarktation, Fallots tetrad och transposition av de stora artärerna. Det kan även förekomma saknad av eller förtätningar vid hjärtklaffarna.

Dessa anatomiska avvikelser kan i sin tur leda till ökat tryck i lungkretsloppet. Medfött hjärtfel kan förekomma som isolerad eller i kombination av nämnda defekter (3).

Beroende på hur intakt blodcirkulationen mellan lung-och systemkretsloppet är, klassificeras hjärtfelet som cyanotiskt eller acyanotiskt. Cyanotiska hjärtfel innebär att det finns en shuntning från höger till vänster dvs icke-syrsatt blod kommer över i systemcirkulationen. (4).

Variationsbredden inom fältet medfödda hjärtfel är mycket stor vilket medför olika typer av symptom. En del ger tidiga tecken direkt vid födseln eller under den första perioden i livet såsom blåsljud vid kammarseptumdefekt. Medan andra hjärtfel kan kräva längre tid för att uppenbara sig. Ett exempel på sådant hjärtfel kan vara förmaksseptumdefekt som inte upptäcks förrän senare i livet i samband med tydliga symptom. De olika hjärtfelen belastar hjärtat på olika sätt och kan därför kräva olika vårdinsatser. Vissa hjärtfel kräver akut handläggning samt behandling såsom transposition av de stora blodkärlen, vilket innebär att lungartär har bytt plats med aortan. Ett sådant hjärtfel är livshotande och kräver kirurgisk åtgärd omgående medan andra hjärtfel kan växa bort utan att lämna några signifikanta spår efter sig som exempelvis persisterande ductus arteriosus eller kammarseptumdefekt (2)

## **1.2 Symptom av medfödda hjärtfel**

Symptom vid medfött hjärtfel kan vara svårupptäckta. Ett debutsymptom kan i enstaka fall vara plötsligt död hos den unga vuxna populationen. Ungefär hälften av alla medfödda hjärtfel i Sverige utgörs av isolerade shuntvitier på olika nivå, till exempel

på förmaks-, kammar- eller aortopulmonell nivå. Förmaksseptumdefekt anses vara dominerande problemet i den vuxna populationen och uppvisar ibland inte symptom förrän i tidigt vuxenliv. Patienter med denna typ av hjärtfel upplever ofta förr eller senare symptom i form av förmaksflimmer och tecken på hjärtinkompensation.

Dessutom kan paradoxal embolisering vara den första kliniska manifestationen (5).

Andra symptom som förekommer kan exempelvis vara trötthet, andningssvårigheter, bröstsmärtor, medvetandeförlust, svimning, samt sänkt kondition (6).

Eftersom tidig kirurgisk behandling sällan är botande, upplever många vuxna med medfödda hjärtfel sena livshotande komplikationer, inklusive arytmier, hjärtsvikt, endokardit, samt pulmonell hypertension. Vidare kan även behovet av nya ingrepp eller operation förekomma vilket i sig kan öka patientens dödlighet (7,8).

Patienter med medfödda hjärtfel kan utveckla förvärvad hjärtsjukdom och andra hjärtsjukdomar när de åldras, vilket kan vara mer komplicerat att behandla jämfört med befolkningen i övrigt. Regelbunden uppföljning av dessa patienter bör fokusera på tidig upptäckt av dessa komplikationer, och insättande av förebyggande behandling.

### **1.3 Behandling av medfödda hjärtfel**

Unga vuxna med medfödda hjärtfel är en snabbt ökande patientgrupp till följd av stora framsteg inom kongenital hjärtsjukvård som leder till förbättrad överlevnad (9).

Svårighetsgraden varierar väldigt mycket till följd av förekomsten av många olika varianter av hjärtfel, samt att både kirurgiska och medicinska behandlingsmetoderna



kontinuerligt förändras. Nästan alla typer av hjärtfel kommer förr eller senare att behöva någon form av behandling, detta inkluderar även patienter med lindriga hjärtfel.

Många patienter som diagnostiserats med medfödd hjärtsjukdom behöver tät kontakt med specialiserad vård, och även patienter som fått sitt tillstånd reparerat i barndomen behöver uppföljning eftersom de är mer benägna att utveckla komplikationer som kräver behandling. Kirurgiska reparationer kan försämrats över tiden och patienter med medfödd hjärtsjukdom kan utveckla förvärvade hjärt- och kärlsjukdomar, kombinationen av dessa två kräver specialvård (5).

Kurativ behandling är inte alltid möjligt, särskilt inte för de med komplexa hjärtfel. Majoriteten av patienterna upplever långvariga följder och komplikationer, inklusive hjärtarytmier, hjärtsvikt, klaffsjukdom samt trombo-emboliska händelser (7,8).

Behandlingsalternativen ser olika ut beroende på vilken typ av hjärtfel det gäller. De olika medfödda hjärtfelen kan korrigeras genom olika operationsmetoder eller så kallad kateterteknik. Vuxna som har haft kirurgiska ingrepp som barn för att korrigera eller behandla ett medfött hjärtfel behöver uppföljning eftersom dessa kirurgiska behandlingar kan försämrats med tiden och kan bli mindre effektiva. Många patienter, 30–50%, genomgår en reoperation eller upprepade kateterburna ingrepp senare under individens levnadsår. Anledning till detta kan vara omöjligheten till en komplett kirurgisk korrektion, kvarstående lesioner samt degeneration av syntetiskt eller biologiskt material (5).

En del hjärtfel kan inte korrigeras fullt endast med kirurgiska ingrepp utan kräver tillägg av farmakologisk behandling. Detta sker genom användning av bland annat diuretika,

betablockerare, ACE-hämmare som avlastar hjärtat samt trombosprofylax i form av antikoagulantia. (10). Dessutom är arytmiförekomsten hos denna grupp av patienter som tidigare nämnt stor och kräver därför adekvat behandling. En del med takybradyproblematik kräver pacemakerimplantation medan andra får inopererad defibrillator (ICD), som övervakar och behandlar livshotande rytmrubbningar i hjärtat. Vidare behandlas en hel del med kateterburen ablation eller genomgår en elkonvertering.

I vissa fall när hjärtfelet är omfattande och operation är inte möjligt kan individen vara i behov av hjärt-eller hjärt-lungtransplantation. Denna typ av behandling är kritisk och medför hög mortalitet. Individer som genomgår transplantation behöver därefter använda höga doser immunosuppressiva läkemedel och dessutom täta provtagningar med långa sjukhusvistelser (6).

#### **1.4 Risker och komplikationer**

Vuxna patienter med medfött hjärtfel löper högre risk för förvärvad hjärt-kärlsjukdomar. Detta gäller både risk för diabetes, hjärtinfarkt, hjärtsvikt och både hemorragisk samt ischemisk stroke. Den relativa risken för hemorragisk stroke bland de vuxna med medfött hjärtfel är 8 gånger högre jämfört med befolkningen i övrigt. Detta gäller för både intracerebral och subarachnoid blödningar och är associerat till anatomiska avvikelser såsom aortakoarktation (11). Livskvaliteten hos vuxna med

medfödda hjärtfel betraktas minst lika god som för hjärtfrisk jämnåriga men trots det upplever en del patienter högre förekomst av obehag och bröstsmärtor (9).

Bland alla komplikationer som dessa patienter upplever är förekomsten av rytmstörningar en allvarlig typ som är kraftigt associerad med en risk för blodproppsbildning och embolisering (12). I denna population är förmaksarytmi mycket vanligare än ventrikulära arytmier och är förknippad med betydande sjuklighet och dödlighet. Denna komplikation anses vara främsta orsaken för sjukhusinläggningar (13). Förmaksarytmier uppträder med en prevalens som är tre gånger större än den som ses i den allmänna befolkningen (14). Det är 22 gånger vanligare med förmaksflimmer hos ACHD jämfört med kontroller (12). Den höga prevalensen hos unga vuxna med medfött hjärtfel är starkt relaterad till stigande ålder, liksom till antalet samt typen av tidigare ingrepp, och effekterna av långvariga hemodynamiska lesioner (14,15).

Patienter med vissa tillstånd, såsom ASD, VSD, AVSD, Ebstein-anomali, Fallot's anomali, enkammarhjärta, pulmonalisatresi samt pulmonell hypertension, är särskilt benägna att utveckla förmaksarytmier (16–18)

Utöver detta löper vuxna med medfött hjärtfel markant högre risk för ischemisk hjärtsjukdom samt förvärvad hjärtsjukdom (19). Patienter med komplexa hjärtfel betraktas som huvudsakliga riskgruppen för att utveckla hjärtsvikt (20).

Synkope hos dessa patienter bör tas på största allvar och skall utredas omgående.

Implantation av främmande material så som mekaniska hjärtklaffar är vanliga och när

den typen av hjärtklaffar är inopererade krävs livslång behandling med kraftiga blodproppsförebyggande läkemedel som Warfarin eller NOAK.

## 1.5 Antikoagulationsbehandling

Antikoagulationsläkemedel som traditionellt har använts i nästan 50 år, Warfarin, har idag alltmer kommit att ersättas av nyare läkemedel med en något bättre effekt och samtidigt något mindre risk för allvarliga blödningar. Dessa läkemedel brukar kallas Nya Orala Anti-Koagulantia, (NOAK) (21,22). Enligt de senaste riktlinjer från ESC för förmaksflimmer över hela världen, anses NOAK vara det föredragna valet av antikoagulation i förebyggande syfte mot stroke hos patienter med FF. Denna grupp av läkemedel har en förbättrad effekt och säkerhetsförhållande samt ger en förutsägbar antikoagulerande effekt utan behov av rutinmässig provtagning (23).

Antikoagulationsbehandling är en behandling som modifierar koagulationskaskaden och hämmar på så sätt blodets förmåga att levera sig och minskar risken för trombosuppkomst. Sedan 1950-talet har Warfarin som är en vitamin K antagonist varit det primära alternativet för trombosprofylax. Dosoptimering av denna behandling är individuell och baserat på INR-värde, vilket är en mätning av den antikoagulerande effekten. Därför är det viktigt med kontinuerliga provtagningar av INR samt god följsamhet från patienten för goda behandlingsresultat. Förekomsten av båda minor- och majorblödningar är den vanligaste biverkan associerad med Warfarin behandling. Minor blödningar är de små blödningar som läker snabbt genom att blodet leveras medan majorblödningar kan vara allvarliga och livshotande där blodförlusten är större och

under längre tid. Exempel på minor blödningar är blåmärke, näs- och slemhinneblödningar. Däremot tillhör de större blödningar i mag-tarmkanalen och i hjärnan till majorblödningar.

Som alternativ till Warfarin har flertalet NOAK tillkommit under de senaste 10 åren. Dessa preparat omfattar bland annat substanserna apixaban, edoxaban, rivaroxaban samt dabigatran. Denna grupp av läkemedel har stabila verkningsmekanismer och kräver därför ingen regelbunden INR-monitorering vilket betraktas som fördel till patienterna. En del saknar däremot antidot som kan reversera deras effekt vid blödning (24,25).

### **1.5.1 Indikation för antikoagulationsbehandling**

Antikoagulationsläkemedel används i stor utsträckning för en mängd olika medicinska och kirurgiska sjukdomar, störningar och tillstånd som är associerade med trombos och tromboemboliska händelser. Denna typ av behandling är indicerat för att förebygga återkommande trombos hos patienter med venös trombos, lungemboli, förmaksflimmer (FF) eller ischemisk stroke.

Förmaksarytmier utgör den stora majoriteten hos patienter med medfött hjärtfel och betraktas som vägande indikation för antikoagulationsbehandling (26). FF är en allvarlig riskfaktor för arteriell embolisering som är kraftig associerad med ischemisk stroke och kräver därför trombo-embolisk profylax (27). Likaså andra former av kardiella embolier som kan orsaka ischemiska stroke som exempelvis trombbildning i

förmak eller kammare, dilaterade kardiomyopati, grav hjärtsvikt och klaffsjukdom (28).

Vidare är antikoagulationsbehandling indicerat inför rytmreglering för patienter med FF oavsett om detta sker med läkemedel eller elkonvertering. Vid behov av akut elkonvertering hos icke tillräckligt antikoagulerad patienten med duration mer än 48 timmar krävs det uteslutning av trombförekomst i förmaket med hjälp av TEE. Vid FF med duration över 48 timmar eller oklar debut, rekommenderas minst 3 veckors NOAK- behandling med uppvisat anteckning för det dagliga intaget eller minst 3 veckors Warfarin behandling med terapeutiskt INR. Efter genomförd el-konvertering bör patienten stå kvar på antikoagulation i minst 4 veckor (29).

Dessutom betraktas implantation av främmande kroppar såsom klaffar som trombogena i det kardiovaskulära systemet, vilket potentiellt antyder behovet av kort- eller långvarig antikoagulation för att förhindra trombos (30). Det finns två olika typer av protetiska hjärtklaffar: mekaniska eller biologiska klaffar. Mekaniska klaffar är mer trombogena men däremot mer hållbara men kräver därför livslångs antikoagulation. Till skillnad från biologiska klaffar som är mindre trombogena men är mindre hållbara (31).

En annan indikation för kortvarig antikoagulation är kryptogen stroke orsakad av öppetstående foramen ovale (PFO) vilket möjliggör paradoxal embolisering ut i systemkretsloppet. I samband med kateterburet PFO-slutning minskar risken för ischemisk stroke och därmed behovet av antikoagulation (29).

## 1.6 Trombo-emboliska komplikationer

Som vi tidigare har nämnt så löper vuxna patienter med medfött hjärtfel ökad risk för trombo-emboliska komplikationer jämfört med den allmänna befolkningen. Trombo-emboliska händelser är multifaktoriella och påverkas av såväl den medfödda missbildningens komplexitet som olika typer av interventioner. Det ökade risken av dessa händelser behandlas därför med kraftiga blodförtunnande läkemedel. Behandling är däremot förenat med ett skydd mot trombo-emboliska händelser men också med en blödningsrisk. Patienter med medfödda hjärtfel har inte bara en ökad risk för ischemisk stroke utan också en ökad risk för intracerebrala blödningar (11). För personer med förvärvad hjärtsjukdom finns etablerade riskbedömningsskalor, som exempelvis CHA2DS2-VASc och HAS-BLED (32). Nackdelen med dessa skalor är att de är baserade på personer med förvärvad hjärtsjukdom och inte de med medfött hjärtfel. Även om den årliga risken för allvarlig blödning är mycket låg med såväl Warfarin som NOAK, är den risk unga patienter löper betydande i kraft av de många år den blodförtunnande behandlingen kommer att pågå.

NOAK har visats vara minst lika bra eller bättre jämfört med Warfarin hos patienter med tidigare stroke och förmaksflimmer. (33,34) Erfarenheten av att använda NOAK hos unga patienter med medfött hjärtfel är mycket begränsad. I en nyligen publicerad meta-analys (35) beskrevs tre studier med sammanlagt 766 patienter med totalt 950 patientårs uppföljningstid. Allvarliga blödningshändelser skedde hos 1-3 % och trombo-emboliska händelser hos 1-4 %.

I dagsläget utgår vår kunskap och erfarenheter för såväl Warfarin som NOAK endast från studier av väsentligt äldre patienter med förvärvat hjärtsjukdom. Om förekomst av medfött hjärtfel påverkar effekten av eller riskerna med dessa blodförtunnande läkemedel är fortfarande okänt. Vi behöver därför skaffa oss mer ingående kunskap om detta.

## 2 Syfte

Mot bakgrund av att det saknas studier som undersöker risker med antikoagulationsbehandling hos vuxna personer med medfödda hjärtfel syftar projektet till att klarlägga risken för allvarliga blödningar hos patienter med medfött hjärtfel vilka avlidit och som har behandlats med kraftiga blodförtunnande läkemedel. Denna grupp av patienter föddes med risk för högre dödlighet jämfört med befolkningen i övrigt och dessutom behandlas med antikoagulation som är förenat med risk för allvarliga och dessutom fatala biverkningar. Även om den årliga risken för allvarlig blödning är mycket låg med antikoagulationsbehandling, är den risk unga patienter löper betydande i kraft av de många år den blodförtunnande behandlingen kommer att pågå. Studien avser därför att belysa antikoagulationsbiverkningars roll för dödsfallen men även belysa hur gott skyddet är mot trombo-emboliska händelser av sådan behandling.



### **3 Vetenskaplig frågeställning**

Vad är den ungefärliga prevalensen av antikoagulationsbehandling hos vuxna patienter med medfödda hjärtfel i VGR? Vilka indikationer hade de vuxna med medfött hjärtfel och som avlidit för sin antikoagulationsbehandling? Hur mycket bidrar blödningskomplikationer till mortaliteten hos vuxna unga med medfött hjärtfel och antikoagulationsbehandling?

### **4 Metod**

#### **4.1 Design**

Studien hade en kvalitativ ansats med en beskrivande design.

#### **4.2 Undersökningsgrupp och urvalsmetod**

Undersökningsgruppen bestod av alla patienter med medfött hjärtfel inom Västra Götalandsregionen. Ur den gruppen utvaldes därefter de avlidna patienter med antikoagulationsbehandling för att undersöka hur stor andel av dödsfallen som är iatrogena.

### **4.3 Datainsamlingsmetod**

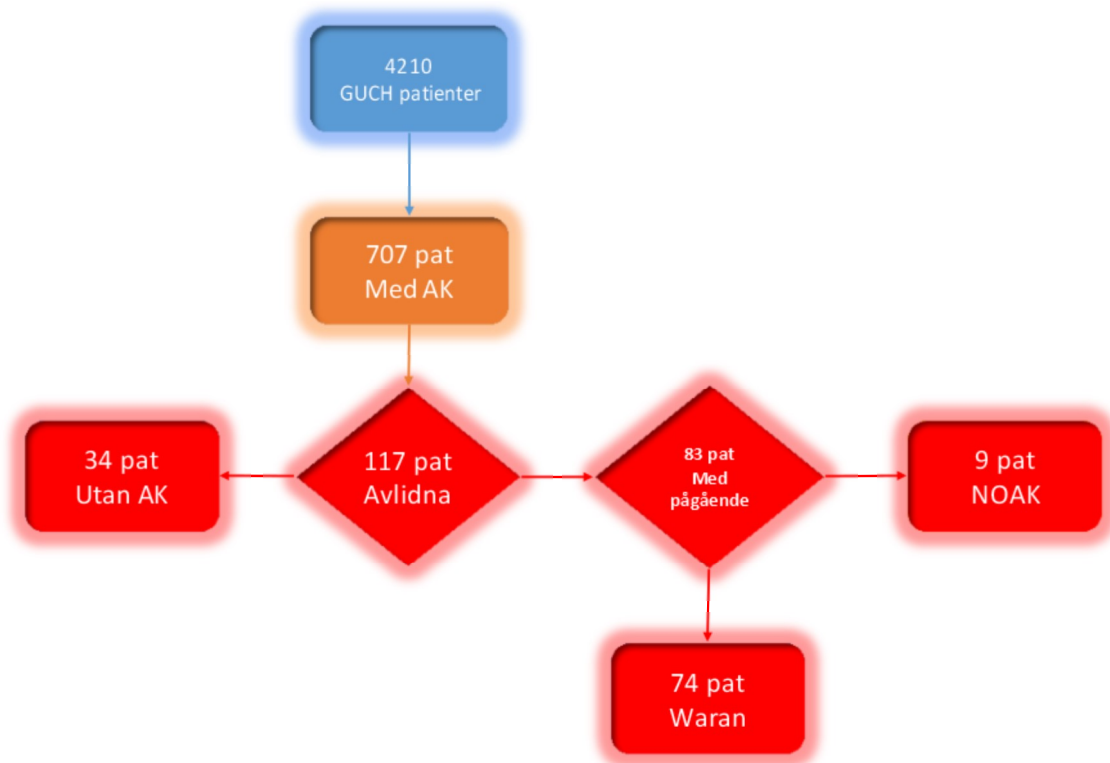
Patienterna identifieras genom genomgång av kvalitetsregistret för patienter med medfödda hjärtfel (SWEDCON). Ur SWEDCON registret hämtades patienternas personnummer och dels uppgifter om antikoagulationsbehandling, dels kliniska uppgifter som exempelvis tidigare operationer, hjärtultraljud, laboratorieprover. En databas skapades för att mata in informationen från inkluderande patienter. Därefter genomfördes journalgranskning via Melior enligt en specifik variabellista (Bilaga 1). Data samlades in retrospektivt från patienternas medicinska register. Ur journalen hämtades information om patienternas huvuddiagnos, Ak-behandlingsindikation, behandlingstid, ko-morbiditet, komplikationer samt dödsorsaker. Alla dessa svar från ovanstående undersökningar fördes in i en forskningsdatabas som sedan sammanställdes och analyserades av författaren med hjälp av Excel. Deskriptiv statistik användes för frekvensberäkningar i SPSS programmet, och därmed frågeställningarna besvarades.

### **4.4 Forskningsetiska övervägande**

Ansökan om tillstånd att genomföra föreliggande studie skickades till etikprövningsmyndigheten. Allt material behandlas konfidentiellt och för att säkerställa deltagarnas anonymitet benämndes det transkriberade materialet med sifferkod. Resultatet i studien kommer att presenteras på ett sådant sätt att deltagaren är oidentifierbar. Arbetet gjordes på lösenordskyddade datorer och journalhantering skedde endast på Östra sjukhuset. Studien godkändes av etikprövningsmyndigheten i Sverige (DNR 2020-06424).

## 5 Resultat

Under perioden 2005–2021 var totalt 707 vuxna patienter med medfött hjärtfel som behandlats kortvarig eller långvarig med antikoagulationsbehandling i Västra Götalandsregionen. Detta innebär att prevalensen för antikoagulationsbehandling hos vuxna unga med medfött hjärtfel är ungefär 16.8%. Av denna population har 117 avlidit (16.6%), varav 34 patienter utan antikoagulationsbehandling vid dödstillfället samt 83 patienter med pågående antikoagulationsbehandling. Figur 1 visar översikt över alla vuxna patienter med medfött hjärtfel inom Västra Götalandsregionen.



**Figur 1:** GUCH- står för Grown Up Congenital Heart disease. Ak- står för antikoagulationsbehandling.

Vi identifierade 117 patienter (61 kvinnor, 56 män  $64 \pm 18,4$  år) som har stått på kortvarig eller långvarig antikoagulationsbehandling och som avlidit och inkluderades i studien.

Huvuddiagnosen hos majoriteten var shuntfel oavsett nivå (58%). Detaljerad beskrivning av alla huvuddiagnoser visas i Figur 2.

Indikationer för antikoagulationsbehandling sammanfattas i Figur 3. Största andel patienter 64%, behandlades med antikoagulation på grund av FF. 19 patienter som motsvarar 16% fick behandlingen efter genomgången ischemisk stroke där 8 av de hade öppenstående PFO som etiologi till stroke.

De flesta patienter var multisjuka och komorbiditet hos patienterna identifierades.

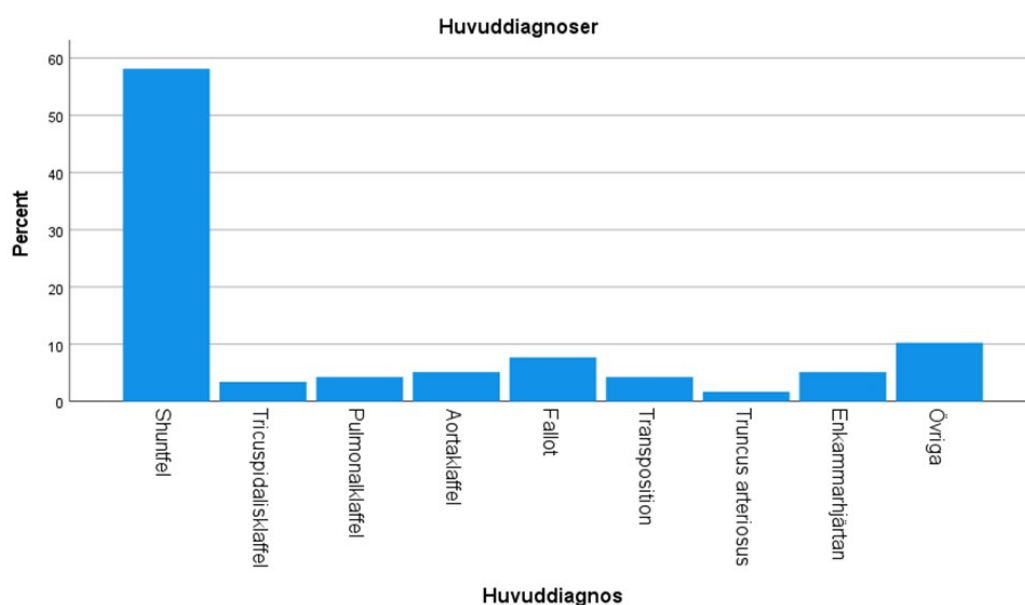
Hjärtsvikt var den mest förekommande sjukdom hos undersökningsgruppen (88%), följt av hypertoni (34.2%). Hyperlipidemi samt kärlsjukdom förekom minst och i samma procentandel (11.1%). Komorbiditet visas i Tabell 1.

Deltagarna hade olika dödsorsaker. 30% av de avlidna hade oklardödsorsak. Därefter avled 19 patienter till följd av organsvikt. Totalt antal patienter som avlidit till följd av trombo-emboliska händelser såsom ischemisk stroke samt hjärtinfarkt var 9 (7.7%). Figur 4 beskriver de olika dödsorsakerna som inträffade hos deltagarna.

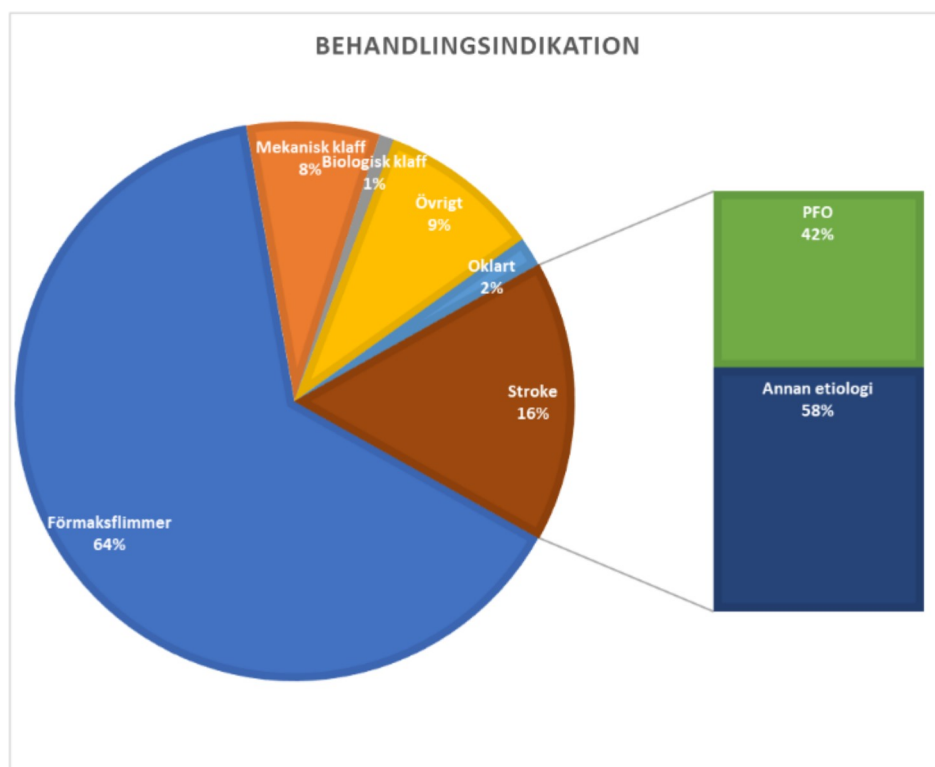
Totalt var 5 vuxna patienter med medfött hjärtfel (4.2%) som hade blödningsrelaterade dödsorsaker, varav en av patienterna utvecklade en subduralblödning efter fallolycka i hemmet. De resterande 4 patienterna avled till följd av intracerebral blödning. Alla dessa patienter behandlades med Warfarin under minst två år och

två av dem hade mekanisk klaff som indikation för Warfarinbehandling. Tabell 2 redogör för blödningsrelaterad mortalitet.

Totalt upplevde 17 patienter olika typer av blödningshändelse vilket motsvarar 14,5%. Tio patienter (8.5%) drabbades av större och sju mindre blödningar (6%). Till de med större blödningar inkluderades de fem patienter som dessutom avled på grund av hemorragisk stroke. Figur 6 beskriver fördelning av komplikationerna.



**Figur2:** Redogör för de olika huvuddiagnoser hos avlinda vuxna patienter med medfödda hjärtfel i Västra Götalandsregionen med antikoagulationsbehandling.

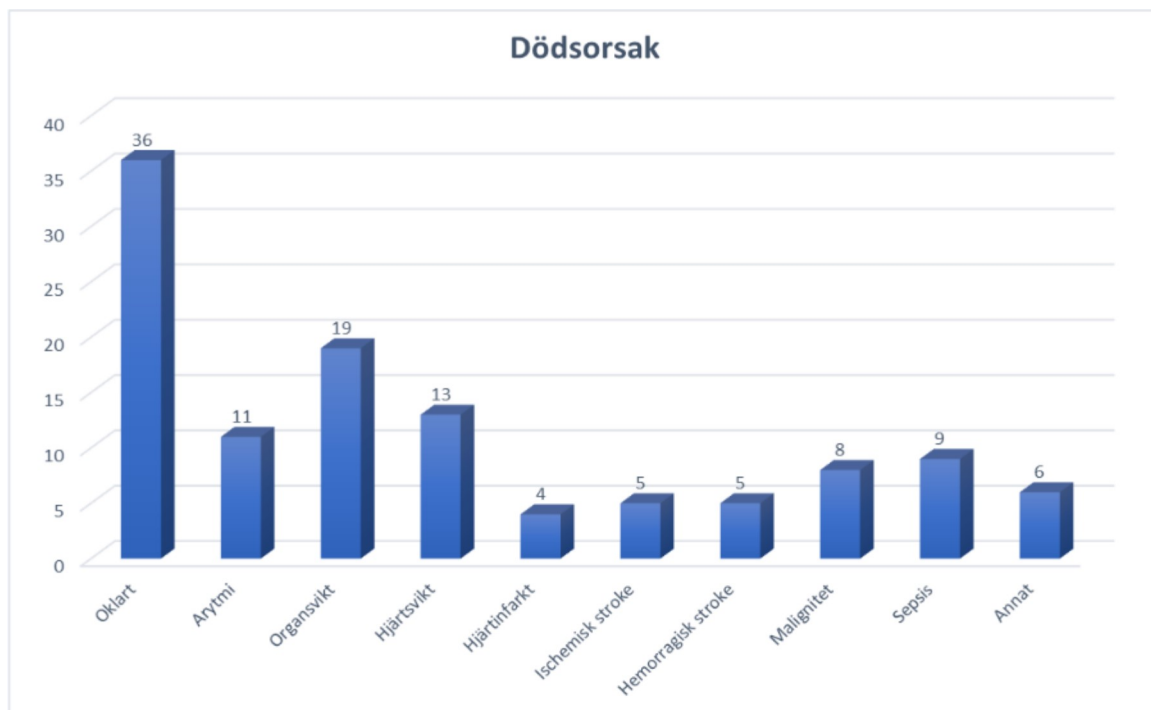


**Figur 3:** Beskriver de olika indikationer för antikoagulationsbehandling hos de 117 vuxna patienter med medfödda hjärtfel i Västra Götalandsregionen.

*PFO står för Patent Foramen Ovale.*

**Tabell 1** Förekomst av komorbiditet hos avlidna 117vuxna patienter med medfödda hjärtfel med antikoagulationsbehandling i Västra Götalandsregionen.

Variabel	Alla patienter n (%)
Hjärtsvikt [n (%)]	103 (88)
Hypertoni [n (%)]	40 (34,2)
Diabetes [n (%)]	16 (13,7)
Tidigare stroke/tia [n (%)]	41 (35)
Kärlsjukdom [n (%)]	13 (11,1)
Hyperlipidemi [n (%)]	13 (11,1)
Njursvikt [n (%)]	15 (12,8)
Malignitet [n (%)]	16 (13,7)



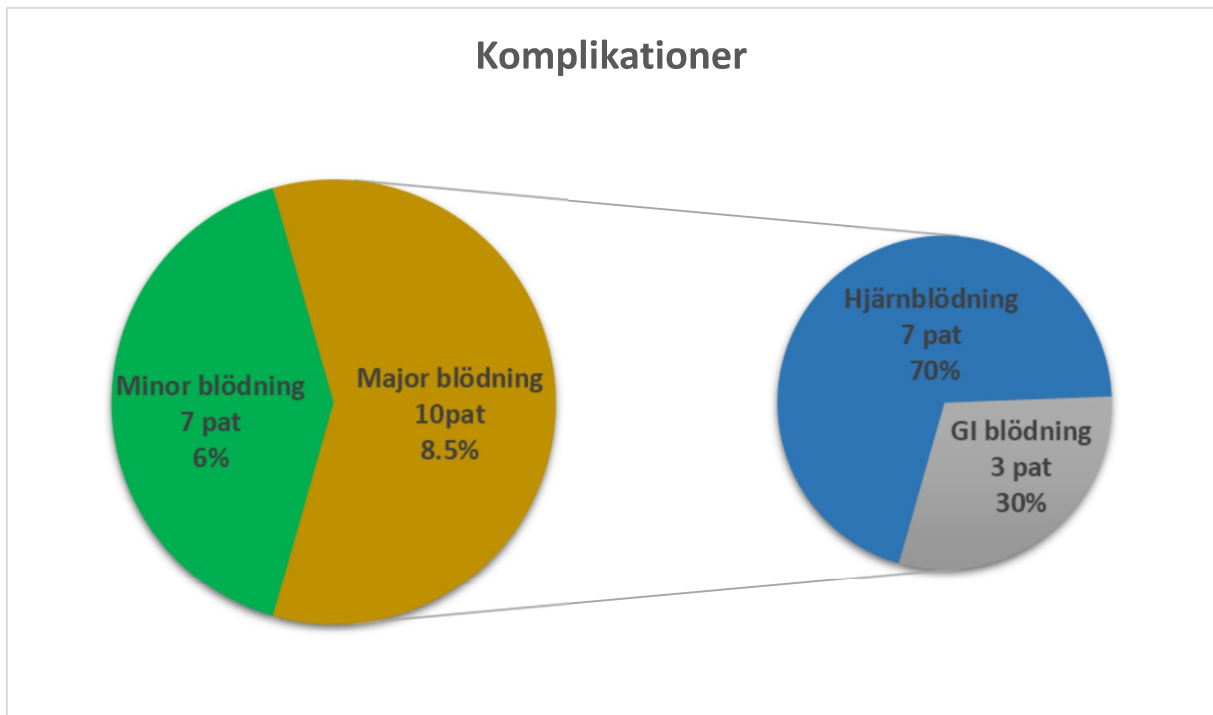
**Figur 4:** beskriver de olika dödsorsaken hos de 117 avlidna vuxna patienter med medfödda hjärtfel och antikoagulationsbehandling i Västra Götalandsregionen.

**Tabell 2:** *Blödningsrelaterad mortalitet.*

Ålder	Indikation	Komorbiditet	Behandlingstid	Dödsorsak
30–50 år	MK	Hjärtsvikt	3 år	Intracerebral blödning
>75år	FF	Hypertoni	2 år	Intracerebral blödning
>75år	Stroke	Hypertoni, TIA	9 år	Subduralblödning
50–70 år	MK	Hjärtsvikt, TIA	20 år	Intracerebral blödning
>75år	FF	Hjärtsvikt, hypertoni	13 år	Intracerebral blödning

*MK står för mekanisk klaff. FF står för förmaksflimmer.*





**Figur 6:** *Beskriver förekommande komplikationer hos 117 avlidna vuxna patienter med medfödda hjärtfel och antikoagulationsbehandling i Västra Götalandsregionen.*

## 6 Diskussion

Målet med denna studie var framför allt att undersöka förekomsten av allvarliga blödningar hos vuxna patienter med medfödda hjärtfel som har behandlats med kraftiga blodförtunnande läkemedel och avlidit. Vår studie omfattar 117 avlidna vuxna patienter med medfött hjärtfel som har behandlats med kortvarig eller långsiktig antikoagulationsbehandling. Resultatet av denna studie visar att en väldigt liten andel av dödsfallen var orsakade av antikoagulationsbehandlingsbiverkningar vilket är viktigt att tänka på vid insättning av denna typ av behandling hos unga med medfött hjärtfel.

Majoriteten av deltagarna hade shuntfel i olika nivå, där förmaksseptumdefekt var dominerande. Vilket förklarar den höga frekvensen (64%) av FF som behandlingsindikation. Dessutom har 16% genomgått ischemisk stroke innan påbörjad antikoagulationsbehandling. Där förekomsten av paradoxal embolisering var första kliniska manifestationen för deras medfödda hjärtfel.

Totalt hade 34 av 117 avlidna patienter behandlats med antikoagulantia för kortare period och behandlingen avslutades ett tag innan dödstillpunkten. Indikationerna för denna grupp var framför allt inför el-konvertering eller som trombförebyggande efter genomgången LE, TIA eller stroke. Dessutom har en del patienter med öppenstående foramen ovale behandlats med Ak-behandling fram tills några månader efter PFO-slutningen. Utöver de behandlades en patient med ak-behandling under ett år efter implantation av biologisk klaff. Till denna grupp tillhör dessutom två patienter med FF som avslutade antikoagulationsbehandling utan samråd med sin läkare och avled till följd av trombo-embolisk händelse i form av ischemisk stroke. De resterande 83 patienter hade

pågående ak-behandling under livets slut skede. Indikationerna i denna grupp var framför allt förmaksflimmer men dessutom implantation av mekanisk klaff. Utöver detta var upprepad TIA eller stroke en strak indikation för långvarig ak-behandling.

Trots att övergången till NOAK behandling har varit aktuellt och rekommenderat de senaste 10 åren, behandlades 89% av deltagarna med Warfarin under längre period. Endast 11% bytte till NOAK preparat. Bakgrunden till bytet var dåligt följsamhet av patienten med kraftig svängande INR-värde, ökad fallbenägenhet hos äldre patienter med ökad risk för blödning, samt efter blödningshändelse. De få antal patienter som behandlades med NOAK upplevde komplikationer i form av minor blödningar. Förekomsten av majorblödning saknades med denna behandling. Detta resultat stämmer med de tidigare studierna om förekomsten av mindre risk för allvarliga blödningar med NOAK behandling, dock krävs det ytterligare studier med större urval av deltagare och statistisk jämförelse avseende blödningar i samband med båda typer av antikoagulationsbehandlingar för att bekräfta detta (21–23).

Blödningsrelaterade komplikationer såsom majorblödningar i form av intracerebrala samt GI-blödningar inträffade hos 8.5% av de avlidna vuxna patienter med medfött hjärtfel. Detta stämmer väl med tidigare studier som beskriver att NOAK behandlingen är förknippad med lägre risker för intracerebrala, livshotande och mindre blödning än Warfarin (36). Trots detta kan vi inte bekräfta fynden av tidigare studier eftersom majoriteten av undersökningsurvalet i studien behandlades med Warfarin och endast en liten andel med NOAK. För att kunna kartlägga skillnader i risk respektive nytta med det sedan tidigare använda Warfarin, jämfört med de nya NOAK-preparaten krävs det vidare

randomiserade studier med större antal deltagare samt lika många årsuppföljningar för respektive behandling.

En retrospektiv studie som publicerades 2015 där de inkluderade totalt 229 vuxna patienter med medfött hjärtfel som behandlades med Warafrin för FF. Incidens och riskfaktorer för trombo-emboliska händelser undersöktes hos patienter utan mekanisk klaff (n = 191), medan blödningsincidens och riskfaktorer undersöktes hos patienter som behandlades med Warfarin (n = 164). Årliga frekvensen för allvarliga blödningshändelser var 4.4 % och 1.4% för trombo-emboliska händelser (37). Vilket stödjer våra resultat där 4% av de avlidna hade blödningsrelaterad mortalitet.

Totalt avled 5 patienter av 83 med pågående Warfarin behandling efter hjärnblödning, därav en av patienterna drabbades av subduralblödning efter fallolycka medan resterande fyra drabbades av intracerebrala blödningar (se tabell 2). Det finns en mycket signifikant interaktion mellan behandling, ålder samt samsjuklighet för större blödningar (36). Högre andel av de som drabbades av större blödningar var >75 år med andra riskfaktorer bland annat hypertoni och hjärtsvikt.

Andel avlidna patienter till följd av blödningar är liten. I vår studiepopulation var andra dödsorsaker såsom organsvikt och hjärtsvikt helt dominerande (16.2%, 11.1%) jämför med blödningsrelaterade dödlighet som motsvarade 4.3%. Detta innebär låg förekomst av allvarliga, fatala blödningar bland patienter med medfött hjärtfel och antikoagulationsbehandling. Dessutom hade alla dessa patienter ökad risk för trombo-emboliska händelser och därmed given indikation för antikoagulationsbehandling. Två av patienterna som har blödningsrelaterad dödsorsak hade en klar indikation för Warfarin

behandling, vilket är implantation av mekanisk klaff. Vid utebliven antikoagulationsbehandling kunde dessa patienter genomgå livshotande emboliska komplikationer i stället.

Vidare har 7.7% av patienterna avlidit till följd av trombo-emboliska händelse i form av ischemisk stroke samt hjärtinfarkt. Detta stärker tidigare studier där de beskriver ökad risk för stroke samt hjärtinfarkt hos denna population (11,19).

Trots förekomsten av blödningsrelaterade komplikationer samt mortalitet, bör denna grupp av patienter behandlas med antikoagulationsbehandling i förebyggande syfte då de löper ökad risk för trombo-emboliska komplikationer jämfört med den allmänna befolkningen (26).

Vid antikoagulationsbehandling hos patienter med medfött hjärtfel bör hänsyn tas till trombosrisk, men även till patientens följsamhet och fallbenägenhet. NOAK har många fördelar till skillnad från Warfarin. Dessa läkemedel har en snabb tillsättande verkan, snabb eliminering, färre läkemedels- och matinteraktioner, förutsägbar farmakokinetik, samt en kortare halveringstid (24). Viktigast är att NOAK inte kräver regelbundna kontroll (25).

Tidigare studier har visat att NOAK är minst lika bra eller bättre jämfört med Warfarin hos patienter med tidigare stroke och förmaksflimmer (33,34). Därför bör de nya riktlinjerna för behandling av FF följas (23). Förskrivning av NOAK preparat bör föredras vid framför allt FF men dessutom som trombprofylax efter genomgången TIA eller stroke.

Erfarenheten av att använda NOAK hos unga patienter med medfött hjärtfel är mycket begränsad. Jämförande studie mellan patienter, som oavsett indikation, behandlas med Warfarin eller NOAK avseende såväl effekt genom avsaknad av trombo-emboliska händelser, som risker i form av allvarliga blödningar saknas i allt väsentligt. De studier som finns beskriver endast en mindre grupp patienter med tidigare Warfarin behandling som bytts över till NOAK, där man gör en historisk jämförelse. För att vi ska kunna råda unga patienter med medfött hjärtfel avseende en behandling som både är mycket effektiv för att förebygga trombo-emboliska händelser, och förenad med risk för allvarliga blödningar, kräver ett så gott kunskapsunderlag som möjligt. Därför är behovet av ytterligare undersökning i detta område väldigt stort.

## **7 Konklusion och kliniska implikationer**

Patienter med medfödda hjärtfel är en heterogen population, med ofta komplex patofysiologi som kräver specialistvård och betydande erfarenhet vid förskrivning av antikoagulantia. En låg frekvens av tromboemboliska händelser observerades hos patienter med medfött hjärtfel som avled under pågående antikoagulationsbehandling. Långvarig behandling med Warfarin förknippad med risk för intracerebrala livshotande blödningar. Vilket stämmer med tidigare studier trots att denna studie baserats på ett litet urval av deltagare (36).

Baserat på kunskapen ifrån tidigare studier så har både Warfarin och NOAK visat sig vara minst lika effektiva mot trombo-emboliska händelser hos patienter med tidigare stroke och förmaksflimmer. (33,34). Däremot bör initiering av behandling med NOAK

föredras hos patienter med dålig följsamhet eftersom behandlingen kräver ingen regelbunden provtagning vilket minskar risken för kraftig svängande av INR-värde som i sin tur kan leda till blödningar. Dessutom bör man överväga antikoagulationsbehandling hos patienter med medfött hjärtfel trots ökad fallrisk för att förebygga trombo-emboliska händelser.

## **8 Begränsningar**

Denna studie har vissa begränsningar. Bland annat är att studien var en icke-randomiserad studie med ett begränsat antal patienter i endast en region från hela landet. Eftersom uppföljningstiden är kort speciellt för NOAK behandling, kan det låga antalet komplikationer också påverkas av detta.

Detta var en retrospektiv studie av medicinska journaler och viss information saknades till exempel behandlingsindikation, startdatum för antikoagulationsbehandling och dödsorsak. Det krävs därför ytterligare studier med mer inkluderade patienter för att bekräfta resultaten.

## Populärvetenskaplig sammanfattning

Unga patienter med medfödda hjärtfel är en snabb ökande patientgrupp till följd av stora framsteg inom medfödd hjärtsjukvård som leder till förbättrad överlevnad. Det finns idag ca 40.000 vuxna som lever med medfött hjärtfel och något lägre antal barn. Botande behandling är inte alltid möjligt, särskilt inte för de med komplexa hjärtfel. Majoriteten av patienterna upplever långvariga följder och komplikationer, inklusive oregelbunden hjärtfrekvens, hjärtsvikt, klaffsjukdom samt förekomst av blodproppar.

Som en sen effekt av såväl den medfödda missbildningen som olika typer av ingrepp har dessa patienter generellt en ökad risk för rytmstörningar som är kraftigt associerad med en risk för blodproppsbildning och tilltäppning av blodkärl. Hos vissa av dessa patienter förekommer dessutom implantation av främmande material så som mekaniska hjärtklaffar vilket nödvändiggör behandling med kraftiga blodförtunnande läkemedel, som är förenat med ett skydd mot blodproppsbildningen men också med en blödningsrisk.

De läkemedel som traditionellt har använts, Warfarin, har idag alltmer kommit att ersättas av nyare läkemedel med en något bättre effekt och samtidigt något mindre risk för allvarliga blödningar. Dessa läkemedel brukar kallas Nya Orala Anti-Koagulantia, NOAK.

I examensarbetet inkluderades 117 avlidna vuxna patienter med medfött hjärtfel som har stått på kortvarig eller långvarig blodförtunnande behandling. 89% behandlades med Warfarin och 11% med NOAK. Tio patienter (9%) drabbades av större och sju mindre blödningar (6%). Mindre blödningar förekom hos patienter med båda Warfarin respektive NOAK behandling. Däremot var förekomsten av större blödningar samt blödningsrelaterad dödlighet (4%) förknippad endast med Warfarin behandling.



I detta arbete kunde vi identifiera att trots förekomsten av en del blödningsrelaterade komplikationer så var andel allvarliga, dödliga blödningar låg bland avlidna vuxna patienter med medfött hjärtfel och blodförtunnande behandling.

Detta arbete är hypotesgenererande, dock behövs det fler och större studier för att kunna bekräfta fynden och öka förståelsen för blödningsrisker hos unga vuxna med medfött hjärtfel som behandlas med blodförtunnande läkemedel.

## Referenser

1. Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P, Liden H, Synnergren M, Wåhlander H, Fedchenko M, Rosengren A, Dellborg M. Survival in Children With Congenital Heart Disease: Have We Reached a Peak at 97%?. *J Am Heart Assoc.* 2020 Nov 6:e017704.
2. Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys* 2015 Jul;72(3):857-60.
3. Thiene G, Frescura C. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol.* Sep-Oct 2010;19(5):259-74.
4. Rohit M, Shrivastava S. Acyanotic and Cyanotic Congenital Heart Diseases. *Indian J Pediatr.* 2018 Jun;85(6):454-460.
5. Thilén U. Adults with congenital heart defects – a growing patient group. *Läkartidningen* 2001;98: 656–60.
6. Sunnegårdh, J. (2014). *Barnkardiologi – En översikt*. Lund: Studentlitteratur.
7. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad?. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jul 5; 46:1–8.
8. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Vliegen HW, van Dijk AP, Bouma BJ, Grobbee DE, Mulder BJ. Gender and outcome in adult congenital heart disease. *Circulation.* 2008; 118:26–32.
9. Mandalenakis Z, Rosengren A, Skoglund K, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Survivorship in Children and Young Adults With Congenital Heart Disease in Sweden. *JAMA Intern Med.* 2017 Feb 1;177(2):224-230.
10. Sunnegårdh J. *Barnhjärtan* (Internet). Göteborg: Hjärt-Lungfonden; 2018uppdaterad 2018-05-07.
11. Giang KW, Mandalenakis Z, Dellborg M, Lappas G, Eriksson P, Hansson PO, Rosengren A. Long-Term Risk of Hemorrhagic Stroke in Young Patients With Congenital Heart Disease. *Stroke.* 2018 May;49(5):1155-1162.
12. Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Gilljam T, Hansson PO, Skoglund K, Fedchenko M, Dellborg M. Atrial Fibrillation Burden in Young Patients With Congenital Heart Disease. *Circulation.* 2018 Feb 27;137(9):928-937.
13. Opotowsky AR, Siddiqi OK, Webb GD. Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 28;54(5):460-7.
14. Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Martucci G, Bottega N, Marelli AJ. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2009 Oct 27;120(17):1679-86.
15. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Yuksel S, Inuzuka R, Pijuan-Domenech A, Hussain W, Tay E.L, Gatzoulis M.A, Wong T. Atrial tachyarrhythmias late after Fontan operation are related to increase in mortality and hospitalization. *Int. J. Cardiol.* 2012, 157, 221–226.
16. Stephenson E, Lu M, Berul C, Etheridge S, Idriss S, Margossian R, Reed J, Prakash A, Sleeper L, Vetter V, Blaufox A, Pediatric Heart Network Investigators. Arrhythmias in a contemporary fontan cohort: prevalence and clinical associations in a multicenter cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 7;56(11):890-6.

17. Berger F, Vogel M, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Lange P, Hetzer R. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery *Ann Thorac Surg.* 1999 Jul;68(1):75-8.
18. Kirsh JA, Walsh EP, Friedman JK. Prevalence of and risk factors for atrial fibrillation and intra-atrial reentrant tachycardia among patients with congenital heart disease *Am J Cardiol.* 2002 Aug 1;90(3):338-40.
19. Fedchenko M, Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Skoglund K, Dellborg M. Ischemic heart disease in children and young adults with congenital heart disease in Sweden *Int J Cardiol.* 2017 Dec 1; 248:143-148.
20. Gilljam T, Mandalenakis Z, Dellborg M, Lappas G, Eriksson P, Skoglund K, Rosengren A. Development of heart failure in young patients with congenital heart disease: a nation-wide cohort study *Open Heart.* 2019 Mar 25;6(1):e000858.
21. Yang H, B J Bouma , K Dimopoulos , P Khairy , M Ladouceur , K Niwa , M Greutmann , M Schwerzmann , A Egbe , G Scognamiglio , W Budts , G Veldtman , A R Opotowsky , C S Broberg , L Gumbiene , F J Meijboom , T Rutz , M C Post , T Moe , M Lipczyńska , S F Tsai , S Chakrabarti , D Tobler , W Davidson , M Morissens , A van Dijk , J Buber , J Bouchardy , K Skoglund , C Christersson , T Kronvall , T C Konings , R Alonso-Gonzalez , A Mizuno , G Webb , M Laukyte , G T J Sieswerda , K Shafer , J Aboulhosn , B J M Mulder. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for thromboembolic prevention, are they safe in congenital heart disease? Results of a worldwide study *Int J Cardiol.* 2020 Jan 15;299:123-130.
22. Freisinger E, Gerß J, Makowski L, Marschall U, Reinecke H, Baumgartner H, Koeppel J, Diller G. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *European Heart Journal.* 2020 Nov 13. Volume 41, Issue 43: 4168–4177.
23. Steffel J, Collins R , Antz M , Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm J, Heidbuchel H. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* (2021) 00, 1–65.
24. Mekaj Y.H, Mekaj A.Y, Duci S.B, Miftari E.I. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015, 11, 967–977.
25. Bauer K.A. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:464-70.
26. Karbassi A, Nair K, Harris L, Wald R, Roche S. Atrial tachyarrhythmia in adult congenital heart disease. *World J Cardiol.* 2017 Jun 26; 9(6): 496–507.
27. Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Hansson PO, Dellborg M. Ischemic Stroke in Children and Young Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 23;5(2):e003071.
28. Pedersen M, Olsen M, Schmidt M, Johnsen S, Learn C, Laursen H, Madsen N. Ischemic Stroke in Adults With Congenital Heart Disease: A Population-Based Cohort Study *J Am Heart Assoc* 2019 Aug 6;8(15):e011870.
29. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, Daniels CJ, Deal BJ, Dearani JA, Groot Nd, Dubin AM, Harris L, Janousek J, Kanter RJ, Karpawich

- PP, Perry JC, Seslar SP, Shah MJ, Silka MJ, Triedman JK, Walsh EP, Warnes CA. PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease. *Can J Cardiol.* 2014 Oct;30(10):e1-e63.
30. Dangas G, Weitz J, Giustino G, Makkak R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 20;68(24):2670-2689.
  31. Mas J, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour J, Zuber M, Favrole P, Pinel J, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guérin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Randé J, Eicher J, Meneveau N, Lussion J, Bertrand B, Schleich J, Godart F, Thambo J, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard J, Chatellier G, Investigators C. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017 Sep 14;377(11):1011-1021.
  32. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2011 Feb;124(2):111-4.
  33. Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010; 376:975–983.
  34. Patel MR. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91.
  35. Stalikas N, Doundoulakis I, Karagiannidis E, Bouras E, Kartas A, Frogoudaki A, Karvounis H, Dimopoulos K, Giannakoulas G. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Adults with Congenital Heart Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Jun 9;9(6):1794.
  36. Eikelboom J, Wallentin L, Connolly S, Ezekowitz M, Healey J, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser S, Diener H, Franzosi M, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2011 May 31;123(21):2363-72.
  37. B.J.M., Bouma, B.J. Weighing the risks: Thrombotic and bleeding events in adults with atrial arrhythmias and congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2015, 186, 315–320.

## Bilaga 1

### Variabellistan

- 1) Kön
- 2) Ålder
- 3) Huvuddiagnos
- 4) Indikation för antikoagulantia behandling:
  - a) Förmaksflimmer
  - b) Mekanisk klaff
  - c) Nyligen operation
  - d) Annat
- 5) Antal genomförda operationer
- 6) Typ av Antikoagulantia:
  - a) Waran
  - b) NOAK
- 7) Behandlingstid (start- och stoppdatum)
- 8) Komplikationer till behandlingen:
  - a) GI blödning
  - b) Cerebral blödning
  - c) Annat
- 9) Riskfaktorer och ko-morbiditeter
  - a) Hypertension
  - b) Diabetes Mellitus
  - c) Hyperlipidemi
  - d) Stroke/ TIA/ Tromboemolism
  - e) Hjärtsvikt
  - f) Hjärt- och kärlsjukdomar
  - g) Njursjukdom
  - h) Malignitet

