

Clinical Outcomes of AF Patients with Non-Rheumatic Valvular Heart Disease in Thailand

Phaisitkriengkrai A, Methavigul K, Hengrussamee K

Department of Cardiology, Central Chest Institute of Thailand, Bangkrasor, Mueang Nonthaburi, 11000

(E-mail: kom sing@ccit.mail.go.th)

(Received: March 15, 2019; Revised: September 25, 2019; Accepted: December 16, 2019)

บทคัดย่อ: ผลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่มีโรคลิ้นหัวใจ ชนิดที่ไม่ได้เกิดจากโรคหัวใจรูมาติกในประเทศไทย

อรรถพล ไพรสุขารย์เงิน พร.บ., คณิสิงห์ เมราเวกุล พร.บ., เกรียงไกร เองรัศมี พร.บ.

กลุ่มงานอายุรศาสตร์หัวใจ สถาบันโรคทรวงอก ต่ำบลบางกระสอ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

ภูมิหลัง: โรคหัวใจเต้นระริกชนิดที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจ เป็นสาเหตุสำคัญของโรคหัวใจเต้นระริกในเวชปฏิบัติ การศึกษาส่วนใหญ่แสดงว่าการให้ยาละลายนิ่มเลือดช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตัน แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลทางคลินิกตลอดจนการให้ยาละลายนิ่มเลือดในผู้ป่วยที่มีโรคลิ้นหัวใจชนิดที่ไม่ได้เกิดจากโรคลิ้นหัวใจรูมาติก และโรคหัวใจเต้นระริก **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาผลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่มีโรคลิ้นหัวใจชนิดที่ไม่เกิดจากโรคลิ้นหัวใจรูมาติกเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกชนิดที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจ **วิธีการ:** การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกในสถาบันโรคทรวงอกระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2560 โดยได้แบ่งผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจชนิดที่ไม่ได้เกิดจากโรคลิ้นหัวใจรูมาติกและผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกชนิดที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจ ผลลัพธ์หลักคือการเกิดโรคสมองขาดเลือดและผลลัพธ์รองคือ การเกิดเลือดออกในสมอง การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ โดยผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองจะได้รับวิเคราะห์ด้วย chi-square test **ผล:** ผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริก 146 รายได้เข้าสู่การศึกษา มีผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่มีโรคลิ้นหัวใจที่ไม่เกิดจากโรคลิ้นหัวใจรูมาติก 40 ราย และผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจ 106 ราย พบรอยสมองขาดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่มีโรคลิ้นหัวใจที่ไม่เกิดจากโรคลิ้นหัวใจรูมาติก 3 ราย (7.50%) และในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจ 10 ราย (9.40%) [RR 0.79; 95 CI, 0.23 to 2.74; p = 0.71] ไม่พบเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจที่ไม่เกิดจากโรคลิ้นหัวใจรูมาติก (0%) และมีเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจที่ไม่เกิดจากโรคลิ้นหัวใจรูมาติก 4 ราย (3.77%) [RR 0; p = 0.21] มีเลือดออกในทางเดินอาหาร 4 รายในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่มีโรคลิ้นหัวใจที่ไม่เกิดจากโรคลิ้นหัวใจรูมาติก (10%) และ 2 รายในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจ (1.89%) [RR 5.3; 95% CI, 1.00 to 27.81; p = 0.02] มีผู้ป่วยเสียชีวิต 8 รายในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่มีโรคลิ้นหัวใจที่ไม่เกิดจากโรคลิ้นหัวใจรูมาติก (20%) และ 4 รายในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจ (3.77%) [RR 5.43; 95% CI, 1.73 to 17.04; p < 0.01] **สรุป:** ผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่มีโรคลิ้นหัวใจที่ไม่เกิดจากโรคลิ้นหัวใจรูมาติกมีเลือดออกในทางเดินอาหารและเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นระริกที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจ ยาละลายนิ่มเลือดสามารถป้องกันโรคสมองขาดเลือดได้ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดเลือดออกทางเดินอาหารและเสียชีวิตจะจำกัดในการใช้ยาละลายนิ่มเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

คำสำคัญ: โรคลิ้นหัวใจชนิดที่ไม่ได้เกิดจากโรคหัวใจรูมาติก โรคหัวใจเต้นระริก โรคหัวใจเต้นระริกชนิดที่ไม่มีโรคลิ้นหัวใจ ยาละลายนิ่มเลือด โรคหลอดเลือดสมอง เลือดออกผิดปกติ

Abstract

Background: Nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) is the most common causes of atrial fibrillation (AF) in clinical practice. Many studies have demonstrated the oral anticoagulant drugs can reduce the risk of thromboembolism, but until now, there have had no clinical outcome trials including anticoagulant drugs in the patients with AF with non-rheumatic valvular heart disease (NRVHD). **Objective:** This trial was conducted to determine the clinical outcomes of AF patients with NRVHD compared with NVAF. **Methods:** This study was a retrospective observational study in patients with AF in Central Chest Institute of Thailand between January 2015 to January 2017. Those were divided into AF patients with NRVHD and patients with NVAF. The primary outcome was the ischemic stroke and secondary outcomes were intracranial hemorrhage, the gastrointestinal bleeding (GIB) or all-cause mortality. The primary and secondary outcomes in this study were analyzed with chi-square test. **Results:** A total of 146 AF patients were recruited. There were 40 AF patients in the NRVHD group and 106 patients in the NVAF group. There was ischemic stroke in 3 patients (7.50%) in the NRVHD group and in 10 patients (9.40%) in the NVAF group (RR 0.79; 95% CI, 0.23 to 2.74; $p = 0.71$). No patient in the NRVHD group (0%) and 4 patients (3.77%) in the NVAF group had the intracranial hemorrhage (RR, 0; $p = 0.21$). There was gastrointestinal bleeding GIB in 4 patients (10%) in the NRVHD group and 2 patients (1.89%) in the NVAF group (RR 5.3; 95% CI, 1.00 to 27.81; $p = 0.02$). Eight patients (20.51%) in the NRVHD group and 4 patients (3.77%) in the NVAF group died (RR 5.43; 95% CI, 1.73 to 17.04; $p < 0.01$). **Conclusions:** AF patients with NRVHD had more GIB and death than those with NVAF. The oral anticoagulant drugs were appeared to be the prevention of ischemic stroke in the AF patients with NRVHD comparable to the patients with NVAF. However, the increased risk of GI bleeding and death limited its use in these patients.

Keywords: non-rheumatic valvular heart disease, atrial fibrillation, nonvalvular atrial fibrillation, anticoagulant, stroke, bleeding

Introduction

Valvular heart disease is one of the causes of atrial fibrillation (AF)¹. The serious complication of atrial fibrillation is the cerebral embolism which can be prevented by anticoagulants¹⁻². The atrial fibrillation is classified into valvular and nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) following the thromboembolic risk³.

The valvular AF including patients with either rheumatic valvular heart disease or mechanical prosthetic valves³. The patients with valvular AF are indicated for the oral anticoagulant due to high thromboembolic risk. However, the term “valvular AF” is still confused among several physicians⁴. Some of the AF patients with nonrheumatic valvular heart disease (NRVHD) may be prescribed the oral anticoagulants as well as those with rheumatic valvular heart disease regardless CHA₂DS₂-VASc score.

The anticoagulant trials in nonrheumatic AF have shown those had concomitant valvular heart disease about 19 – 25%⁵⁻⁷. The patients with NRVHD have higher thromboembolic events in the higher CHA₂DS₂-VASc score compared with those with NVAF⁸.

To date, there have been the nonvitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) trials included the AF patients with valvular heart disease. Those with NRVHD in these trials have demonstrated the higher bleeding complication compared to those with NVAF⁹⁻¹³.

However, there have had no clinical outcome trials including anticoagulant drugs in the patients with AF with non-rheumatic valvular heart disease (NRVHD). This trial was conducted to determine the clinical outcomes of AF patients with NRVHD compared with NVAF

Materials and Methods

The AF patients were retrospectively recruited. The study included the AF patients were at least 18 years old treated in Central Chest Institute of Thailand between 2015 and 2017. The patients with moderate to severe rheumatic mitral stenosis, valvular repair and replacement surgery, functional mitral

regurgitation, NYHA functional class IV heart failure, thrombocytopenia, myeloproliferative disorder or hyperviscosity syndrome were excluded.

Those were divided into NRVHD group and NVAF group. The authors collected the baseline characteristics, comorbid disease, echocardiographic parameters and treatment in each patient. The primary outcome was ischemic stroke and the secondary outcomes were intracranial hemorrhage (ICH), gastrointestinal bleeding (GIB) or all-cause mortality.

The authors determined 0.025 for type I error and 0.10 for type II error with 90% power to detect the difference of primary outcome. The posthoc analysis of RE-LY trial¹² have shown the AF patients with NRVHD had 1.09 for the adjusted hazard ratio (HR) of stroke or systemic embolic events (SEE) and 95% confidence interval (CI) have been between 0.88 to 1.33, so the authors determined 1.045 for the HR for non-inferiority margin. The margin of 1.045 represents

half the adjusted HR of stroke or SEE. A sample size of 280 patients is calculated to compare two groups of patients in noninferiority hypothesis.

The categorical data are presented as frequency and percentage. The continuous variables are presented as mean \pm standard deviation (SD). The primary and secondary outcomes in this study were analyzed with chi-square test. A p-value of 0.05 or less are considered as statistical significance.

Results

A total of 146 AF patients were enrolled. The study was prematurely terminated due to those with NRVHD had more significant increase in GIB and death. The average age was 68.90 ± 11.90 and 72.60 ± 11.30 years in NVAF and NRVHD groups, respectively. Two-third of patients were male and about 70% of patients had hypertension. The average CHA₂DS₂-VASc score was 2.42 and 2.65 in NVAF and NRVHD groups, respectively ($p = 0.34$). (Table 1)

Table 1 Baseline characteristics of the patients

Demographic data	NVAF (n = 106)	NRVHD (n = 40)	p-value
Mean age (years)	68.9 ± 11.9	72.6 ± 11.3	0.09
Male gender – no. (%)	68 (64.15%)	23 (57.50%)	0.46
Comorbid disease – no. (%)			
HT	79 (74.53%)	24 (60%)	0.08
DM	30 (28.30%)	12 (30%)	0.84
Hypercholesterolemia	70 (66.04%)	16 (40%)	< 0.01
CAD	24 (22.64%)	4 (10%)	0.08
Prior myocardial infarction	8 (7.55%)	3 (7.50%)	0.99
History of heart failure	24 (22.64%)	16 (40%)	0.04
COPD	2 (1.89%)	4 (10%)	0.03
Chronic kidney disease	39 (36.79%)	10 (25%)	0.18
Average CHA ₂ DS ₂ -VASc score	2.42	2.65	0.34
Oral anticoagulants – no. (%)			
NOACs	73 (68.87%)	34 (85%)	0.05
Warfarin	10 (9.43%)	10 (25%)	0.01
Average INR	64 (60.38%)	26 (65%)	
Average TTR	2.25	2.21	0.72
	49.37%	42.64%	0.26

Table 1 Baseline characteristics of the patients (Cont.)

Demographic data	NVAF (n = 106)	NRVHD (n = 40)	p-value
Medication – no. (%)			
ACEI/ARB	51 (48.11%)	18 (45%)	0.74
Beta-blocker	85 (80.19%)	23 (57.50%)	0.01
Diuretic	34 (32.08%)	18 (45%)	0.15
Aspirin	29 (27.36%)	5 (12.50%)	0.06
Echocardiographic parameters			
LVEF (%) - mean±SD	60.8 ± 13.4	62.2 ± 10.8	0.47
LA diameter (mm.) - mean±SD	40.5 ± 7.8	46.8 ± 9.0	0.10

Value presented as mean ± SD and n (%).

SD = standard deviation, n = numbers, NVAF = nonvalvular atrial fibrillation, NRVHD = non-rheumatic valvular heart disease, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, NOACs = non-vitamin K oral anticoagulants, INR = international normalized ratio, TTR = time in therapeutic range, ACEI/ARB = angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, LVEF = left ventricular ejection fraction, LA = left atrium

More AF patients with NRVHD were prescribed oral anticoagulants (85%) while only 68.87% of NVAF patients were prescribed oral anticoagulants. Warfarin was the most common oral anticoagulants prescribed in those patients (> 60%) with average time in therapeutic range (TTR) 49.37% and 42.64% in AF patients with NRVHD and NVAF, respectively.

There was ischemic stroke in 3 patients (7.50%) in the NRVHD group and in 10 patients (9.40%) in

the NVAF group (RR 0.79; 95% CI, 0.23 to 2.74; p = 0.71). No AF patient in the NRVHD group (0%) and 4 patients (3.77%) in the NVAF group had the ICH [RR, 0; p = 0.21]. There was GIB in 4 patients (10%) in the NRVHD group and 2 patients (1.89%) in the NVAF group (RR 5.3; 95% CI, 1.00 to 27.81; p = 0.02). Eight patients (20.51%) in the NRVHD group and 4 patients (3.77% in the NVAF group died (RR 5.43; 95% CI, 1.73 to 17.04; p < 0.01). (Figure 1)

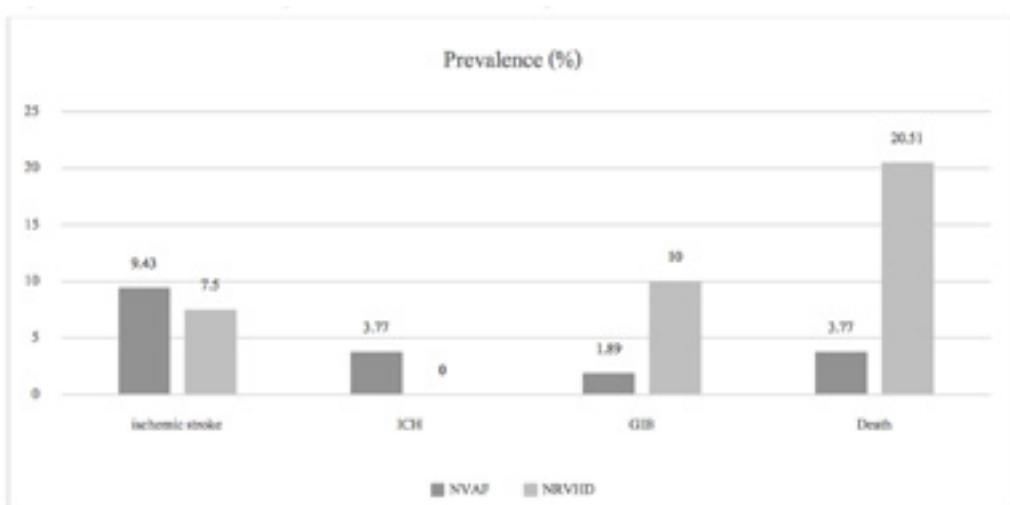


Figure 1 Clinical outcomes in patients with NVAF and AF patients with NRVHD

Discussion

This study showed the clinical outcomes in both group of AF patients in Thailand. The AF patients with NRVHD had the worse outcomes compared with those with NVAF in GIB and mortality while comparable ischemic stroke and ICH. The use of anticoagulants in the patients with NVAF is less than expectation. The average $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}$ score in patients with NVAF was 2.42, but only 68.87% of those were prescribed oral anticoagulants. Of those, warfarin was the most common oral anticoagulants prescribed in those patients (> 60%) with poor quality of anticoagulant control reflecting from average TTR < 65-70%. More AF patients with NRVHD were prescribed oral anticoagulants, but those were more poor anticoagulant control than those with NVAF leading to more GIB.

Because AF patients with NRVHD had more complicated heart disease such as their own valvular heart disease and heart failure leading to more poor anticoagulant control compared with those with NVAF.

Additionally, AF patients with NRVHD had more mortality than those with NVAF.

Death occurred more in NRVHD group may be from higher rates of heart failure, chronic obstructive lung disease and GIB than those with NVAF.

However, this study had some limitations. First, this study was retrospective study. The selection bias cannot be neglected, but this is the provisional data of AF patients with NRVHD in Thailand. Second, small sample size in this study cannot clarify the difference of some outcomes such as ICH and ischemic stroke. The larger study should be conducted in the future. Lastly, this study did not differentiate the type of atrial fibrillation such as paroxysmal, persistent or permanent atrial fibrillation or functional class or stage of heart failure that may affect the clinical outcomes in these patients.

Conclusions

AF patients with NRVHD had more GIB and death than those with NVAF. The oral anticoagulant drugs were appeared to be the prevention of ischemic stroke in the AF patients with NRVHD comparable to the patients with NVAF. However, the increased risk of GI bleeding and death limited its use in these patients.

References

1. Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K. Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006; 166:1269-75.
2. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; 125:2298-307.
3. 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. *Eur Heart J* 2016; 37:2893-962.
4. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace* 2014; 16:1720-5.
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:2160-236.
6. Sinser DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, et al. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation, *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-11.
7. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators*. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-12.

8. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, et al. Prognostic value of CHA₂DS₂-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J* 2015; 36: 1822-30.
9. Di Biase L. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Lesions. *J Am Heart Assoc* 2016; 5:e002776.
10. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35:3377-85.
11. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (APISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015; 132:624-32.
12. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long – Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016; 134:589-98.
13. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1372-82.