

Dags att revidera riktlinjerna för antikoagulantia vid förmaksflimmer

■ Förmaksflimmer är förmodligen den riskfaktor för slaganfall, på både individnivå och samhällsnivå, som i dagsläget är mest påverkbar [1]. Den tillskrivna befolkningsrisken för slaganfall om man har haft förmaksflimmer är drygt 1 procent i 50-årsåldern, 3 procent i 60-årsåldern, 10 procent i 70-årsåldern och 24 procent i 80-årsåldern [2]. Drygt en fjärdedel av de 20 000 patienter som årligen registrerats i Riks-Stroke har förmaksflimmer [3]. Av dessa erhåller en fjärdedel antikoagulantia. För patienter under 75 års ålder var siffran 50 procent och över 75 år 20 procent [3]. Detta är en låg siffra med tanke på de vidgade indikationer som anges i Nationella riktlinjerna för strokesjukvård [1]. I dessa finns rekommendationer om prevention vid förmaksflimmer, liksom i Läke-medelsverkets behandlingsrekommendationer för hjärtsjukdom och i Läkemedelsboken [4, 5]. Rekommendationerna är i stort sett enhetliga vad gäller insättande av antikoagulantia (Tabell I). I två avseenden skiljer de sig dock åt; nämligen akut konvertering av förmaksflimmer och behandling av äldre patienter. I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer och i Läkemedelsboken tas båda dessa frågor upp men inte i Nationella riktlinjerna för strokesjukvård (Tabell II). Vad gäller kontraindikationer är texten mest utförlig i Nationella riktlinjerna för strokesjukvård och i Läkemedelsboken (Tabell III). I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer nämns mycket litet om kontraindikationer. Skillnaderna kan förklaras av den utgångspunkt man haft i arbetet, slaganfall eller hjärtsjukdom, samt att rekommendationerna är skrivna olika år.

Frågan är dock hur tillämpliga nuvarande rekommendationer är i klinisk praxis. Vad skall man i det enskilda fallet beakta vid insättande av antikoagulantia som primärprevention vid förmaksflimmer? Hur skall man göra i de högsta åldersskikten? Hur skall man bedöma den unga patienten när han inte är så ung längre? Följande tre patientfall, som hämtats från strokeenheten på Akademiska sjukhuset i Uppsala under december månad 2001, kan illustrera dessa frågeställningar:

Fall 1. En 86-årig man som tidigare är väsentligen frisk. Är endast sjukhusvårdad en gång, 1998, på grund av bronkopneumoni. Då noterades att patienten hade hypertoni-behandling i form av betablockerare och kalciumblockare. Vid besök hos husläkare 2000, då patienten var 85 år gammal, diagnostiserades förmaksflimmer. Patienten ställdes på warfarin i okto-

SAMMANFATTAT

Förmaksflimmer är den riskfaktor för slaganfall som i dagsläget är mest påverkbar. En minoritet av patienterna med förmaksflimmer och som har haft slaganfall får för närvarande antikoagulantia.

Tre patientfall illustrerar de svårigheter som omger beslutet att sätta in antikoagulantia. I det ena fallet fick en tidigare frisk 86-årig man en dödlig hjärnblödning drygt ett år efter insättandet. I det andra fick en 74-årig kvinna med markerat nedsatt vänsterkammarmfunktion och gastrointestinala besvär två hjärnembolier under behandling med acetylsalicylsyra. I det tredje fallet fick en 67-årig man utan antikoagulantia en hjärninfarkt i samband med elkonvertering av paroxysmalt förmaksflimmer.

Patientfallen visar att de rekommendationer som finns i Läkemedelsboken, Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för hjärtsjukdom och Nationella riktlinjerna för strokesjukvård inte är heltäckande eller överensstämmande. En revision av riktlinjerna föreslås därför.

ber 2000. Ett drygt år senare, den 15 december 2001, noterar hustrun på morgonen att patienten inte öppnar ögonen och i övrigt inte heller ger någon kontakt. På akutmottagningen på Akademiska sjukhuset i Uppsala är patienten medvetandesänkt, RLS (reaction level scale) 4. Akut datortomografi visar en basal ganglieblödning på vänster sida med genombrott till ventrikelsystemet. INR-värdet vid inkomsten är 2,2 och APT-tiden 32 sekunder. Trombocyttallet är något i underkant, $132 \times 10^9/l$, men Hb normalt. Övriga inkomstprover är normala frånsett serumkreatinin som är förhöjt, $178 \mu\text{mol/l}$. Patienten går ad mortem sju dagar senare.

Fall 2. En 74-årig kvinna övertas till medicinkliniken från kirurgkliniken i april 2001 på grund av hjärtsvikt och snabbt förmaksflimmer. Hon hade lagts in på kirurgen på grund av smärtor i nedre delen av buken, framför allt nattetid och efter

II Fakta 1

Antitrombotisk primärprevention vid förmaksflimmer

enligt Nationella riktlinjerna för strokesjukvård, Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer vid hjärtsjukdom och Läkemedelsboken

Nollrisk: ingen terapi om <60 år och avsaknad av riskfaktorer (se nedan)

Lågrisk: acetylsalicylsyra, 75–300 mg, om 60–65 år och avsaknad av riskfaktorer

Högrisk: antikoagulantia, INR 2–3, vid klaffel eller om patienten är ≥65 år eller <65 år och har antingen hypertoni, diabetes, hjärtsvikt inklusive ekokardiografifynd eller tidigare har haft slaganfall eller TIA

II Fakta 3

Kontraindikationer för antikoagulantia

enligt Nationella riktlinjerna för strokesjukvård (NR) och Läkemedelsboken (LB)

| | |
|--------------------------------------|----------|
| blödningsbenägenhet | (NR) |
| gastrointestinal blödning | (NR) |
| tidigare hjärnblödning | (NR) |
| demens | (NR, LB) |
| okontrollerad hypertoni | (NR) |
| hög ålder | (NR, LB) |
| föväntade följsamhetsproblem | (NR) |
| falltendens | (NR, LB) |
| behandling med trombocythämmare | (NR) |
| annan allvarlig sjukdom med blödning | (NR) |
| alkoholmissbruk | (LB) |

födointag. I kombination med en viktnedgång på 10 kg miss-tänktes ulkus, malignitet eller aortaaneurysm. På medicinkliniken noteras att patienten 20 år tidigare opererats för cancer mammae. Ekokardiografi visar att vänsterkammarmfunktionen är markerat sänkt, med en ejektionsfraktion på 0,15–0,30. Svikt- och förmaksflimmerbehandling i form av ACE-hämmare, digoxin, betablockerare och warfarin sätts in. En dryg månad senare sätts warfarin ut i samband med en gastroskopiundersökning med biopsitagning. Efter detta uppstår osäkerhet om warfarin skall återinsättas eller inte. Kontakt tas med distriktssköterskan, som meddelar att hjärtrytmen är lugn och regelbunden med en frekvens på cirka 70 slag per minut. Man beslutar att avstå från warfarinbehandling och sätter i stället in acetylsalicylsyra (ASA), 75 mg dagligen. I december 2001 drabbas patienten av svaghet i båda benen och tas in för observation på medicinkliniken. Datortomografi visar inte några tecken till infarkt eller blödning och patienten skickas hem med oförändrad behandling. Tre dagar senare kommer kvinnan till akutmottagningen med slapp hemipares på höger sida, afasi och sväljningssvårigheter. Datortomografiundersökning visar en relativt stor parietal hjärninfarkt. Det bedöms att patienten drabbats av embolisering från hjärtat, men på grund av det dåliga allmäntillståndet och fallrisken avstår man från warfarin och fortsätter med ASA.

Fall 3. En 67-årig man inremitterades till sjukhus första gången 1994, då han var 60 år gammal, på grund av förmaksflimmer. Flimret vek spontant inom ett dygn och patienten ställ-

II Fakta 2

Antikoagulantia som primärprevention vid förmaksflimmer

enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer vid hjärtsjukdom (LV) och Läkemedelsboken (LB)

Patienter >75 år

extra INR-kontroller (LV, LB)

80 procent av INR-värdena mellan 2 och 3 (LV, LB)

Paroxysmalt förmaksflimmer

som kroniskt, svagare dokumentation dock (LV)

ej indikation (LB)

Akut konvertering av förmaksflimmer

>2 dygns duration (LV, LB)

om transesofagal ekokardiografi visar

spontankontrastbildning (LV)

tromb i vänster förmaksöra (LV)

Efter konvertering

behandling i tre veckor (LB)

behandling i 1–3 månader (LV)

des på betablockerare. Det hela upprepades på samma sätt 1997. År 1999, då patienten var 65 år gammal, genomfördes en elkonvertering på grund av förmaksflimmer. Dagen efter drabbades han av synfältsbortfall som, efter negativ datortomografi, ansågs kunna bero på migrän eftersom ljusfenomen förekommit. Dock fanns ingen migränanamnes sedan tidigare. I augusti 2000 återkom patienten med förmaksflimmer som elkonverterades på nytt. Behandlingen med betablockerare kompletterades med angiotensin II-blockerare på grund av hög blodtrycksnivå. I augusti 2001 genomfördes ytterligare en elkonvertering, och likaså i december 2001. Ingen anti-trombotisk behandling gavs vid något av dessa tillfällen. Dagen efter sista elkonverteringen får patienten ett bestående synfältsbortfall, och datortomografi visar en occipital hjärninfarkt på vänster sida. Ekokardiografi visar lindrig mitralisinsufficiens, lindrigt dilaterat vänster förmak men normal vänsterkammarmfunktion. Patientens ställs nu på warfarin.

Diskussion

Dessa tre fall, som ingalunda är unika, illustrerar några av de frågeställningar man ställs inför som läkare i både öppen och slutenvård. Låt oss granska nu gällande riktlinjer (Tabell I, Tabell II och Tabell III) i förhållande till våra tre fall:

Fall 1. Patienten uppfyllde indikationerna för insättande av antikoagulantia-behandling. Han var tidigare frisk och hade dessutom hypertoni. Några kontraindikationer syntes inte föreligga. Enligt Nationella riktlinjerna för strokesjukvård och Läkemedelsverkets anvisningar skall patienter över 75 år kontrolleras extra noggrant vad avser INR-värdena. Minst 80 procent av dessa bör ligga mellan 2 och 3. I det aktuella fallet låg i initialskedet knappt 80 procent av värdena inom detta intervall. Data från hela behandlingstiden med warfarin visar att 60 procent av värdena låg inom önskat INR-intervall. Det var endast 12 procent av värdena som låg över 3 och som därmed indikerade ökad blödningsrisk. Resterande del av värdena, 27 procent, låg under 2 och representerade dessutom en kort tidsperiod under vilken man försökte justera doserna. Mycket pekar således på att patienten blev behandlad enligt rekommend-

dationerna men att han trots detta fick en allvarlig komplikation. I Läkemedelsboken framhålls visserligen hög ålder som en kontraindikation, men var dras gränsen?

Fall 2. Det fanns starka indikationer för insättande av warfarin, dels på grund av patientens ålder, dels på grund av uttalad hjärtsvikt. Enligt Nationella riktlinjerna för strokesjukvård fanns i initialskedet av sjukdomen också en relativt stark kontraindikation, nämligen misstanke om annan allvarlig sjukdom med blödning. I det senare skedet när patienten förbättrats och gastroskopin genomförts borde hon ha erhållit antikoagulantia. Någon vägledning hur man skall förhålla sig till patienter med avmagring och misstänkt gastrointestinal sjukdom finns inte i riktlinjerna. Patienten faller således utanför de givna ramarna.

Fall 3. Patienten erhöll behandling i enlighet med rekommendationerna fram till 1999. Därefter skulle han, då han blivit 65 år gammal, ha erhållit permanent warfarinbehandling enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer men inte enligt de övriga. I samband med akut elkonvertering skulle han ha erhållit antikoagulantia om flimmerdurationen var längre än 2–3 dagar enligt Läkemedelsverkets rekommendation och mer än 1–2 dagar enligt Läkemedelsboken. Patienten har således fått preventiv behandling enligt vissa riktlinjer men inte enligt andra.

Ovanstående illustrerar att nuvarande behandlingsrekommendationer inte är så väl överensstämmande och vägledande som man skulle kunna önska sig. Dessutom har samtliga riktlinjer några år på nacken. Läkemedelsverkets fyra år gamla rekommendationer avviker dock inte väsentligt från de senaste amerikanska och europeiska riktlinjerna [6]. Nyligen publicerade vetenskapliga arbeten, som inte legat till grund för dessa, visar att skillnaderna mellan ASA och warfarin inte är så stora som man tidigare föreställt sig. I en metaanalys av primärprevention mot förmaksflimmer, som enbart tar upp de studier som direkt jämfört antikoagulantia med trombocythämmare, framgår att warfarin är något bättre på att förebygga icke dödliga slaganfall (oddskvot 0,68, 95-procentigt konfidensintervall 0,46–0,99) [7]. Däremot föreligger det ingen signifikant skillnad vad gäller fatala och icke fatala händelser (oddskvot 0,79, 95-procentigt konfidensintervall 0,61–1,02). Blödningsrisken är som väntat något större under antikoagulantibehandling (oddskvot 1,45, 95-procentigt konfidensintervall 0,93–2,27). Liknande resultat har erhållits i en annan metaanalys [8].

Författarnas slutsats blir att man skall fortsätta med antikoagulantia hos dem som redan står på denna medicin på grund av förmaksflimmer men vara mer återhållsam med nysättande av behandling. Det skall i detta sammanhang påpekas att metaanalysen i fråga även omfattar den senaste randomiserade, kontrollerade studien på området, en studie från Holland [9]. Denna gjordes i primärvården och inkluderade patienter med en ålder på 75 år. Ingen som helst skillnad i effekt kunde ses, varför författarna rekommenderar ASA för denna patientkategori. Varken metaanalysen eller den holländska studien har legat till grund för formulerandet av nuvarande svenska, europeiska eller amerikanska rekommendationer.

Ovanstående exempel visar på några av de svårigheter som man som läkare i såväl öppen som sluten vård ställs inför när man möter patienter med förmaksflimmer. Med tanke på den heterogenitet som finns i nuvarande rekommendationer och de nya data och krav på behandling som tillkommit anser jag att man bör se över gällande rekommendationer och framför allt söka en harmoni dem emellan.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Nationella riktlinjer för strokesjukvård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2000.
2. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280-99.
3. Analyserande rapport från Riks-Stroke för helåret 1999 och 2000. Stockholm: Styrgruppen för Riks-Stroke; 2002.
4. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för hjärtsjukdom. http://www.mpa.se/workshops/reko/trombos99_5.shtml
5. Läkemedelsboken 2001/2002. Stockholm: Apoteket AB; 2002.
6. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijs HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *Circulation* 2001;104:2118-50.
7. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation of antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001;322:321-6.
8. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Powe NR, Goodman SN, Robinson KA, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford: Update Software; 2002, issue 2. <http://www.update-software.com/abstracts/ab001938.htm>
9. Hellemons BSP, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJA, Lemmens T, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomized controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-64.