

Thomas Mooe, med dr, överläkare, medicinkliniken, Östersunds sjukhus (*thomas.mooe@medicin.umu.se*)

## Val av antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer, ett dagligt huvudbry

# Ingen övertygande evidens för att warfarin är bättre än acetylsalicylsyra

■ Val av optimal antitrombotisk behandling – eller ingen behandling – vid förmaksflimmer ger klinikern dagligt huvudbry [1]. Ett antal originalpublikationer har genom åren stötts och blötts och genererat ett flertal metaanalyser och riktlinjer. Problemet är att riktlinjerna är snåriga och inte samstämmiga.

Ofta presenteras antikoagulantibehandling som det mest fördelaktiga alternativet, och en återkommande synpunkt är att antikoagulantia är underanvänt vid förmaksflimmer [2].

Sällan har en systematisk kritisk granskning av underliggande originalpublikationer redovisats. Sällan fokuseras på den ur klinisk synvinkel mest relevanta analysen, en direkt jämförelse mellan antikoagulantia och acetylsalicylsyra (ASA). Oftast ges i stället sammanställningar av studieresultat utan någon diskussion om studiernas kliniska tillämplighet. Likaså fokuseras oftast på effekten av antikoagulantia jämfört med placebo. Resultaten redovisas gärna som relativ effekt och inte i absoluta tal, vilket är mest relevant för kliniken.

Syftet med denna översikt är att ge en systematisk kritisk granskning av publicerade randomiserade studier avseende primär prevention av slaganfall med antikoagulantia respektive ASA vid icke-valvulärt förmaksflimmer. Särskilt syftas till att belysa de faktorer som påverkar klinisk tillämplighet av studieresultat samt att tydliggöra resultaten i absoluta tal.

### ■ Metod

Relevanta studier återfanns genom sökning i Medlinedatabasen med MeSH-termerna »atrial fibrillation« respektive »atrial flutter«. Publikationstyperna begränsades till »randomized controlled trial« respektive »clinical trial«, inga begränsningar i övrigt. Motsvarande sökning gjordes inom Cochrane Clinical Trials Registry. Likaså granskades befintliga översikter och metaanalyser inom området inkluderande Cochranedatabasen.

Randomiserade studier av antitrombotisk behandling med ASA respektive warfarin (INR-kontrollerat [INR = international normalized ratio], ej lågdos) avseende huvudsakligen primärprofylax vid förmaksflimmer inkluderades. Med primärprofylax avses behandling av patienter utan tidigare cerebrovaskulär händelse. Studier av postoperativt förmaksflimmer samt av förmaksflimmer vid klaffsjukdom inklude-

### SAMMANFATTAT

Aktuella behandlingsrekommendationer vad gäller primär prevention av slaganfall vid icke-valvulärt förmaksflimmer grundas huvudsakligen på studier som jämför warfarin med placebo. Warfarin rekommenderas för en majoritet av patienterna.

På grund av svagheter i design och genomförande finns risken att behandlingsresultaten i dessa studier överskattas.

Påtaglig selektion med en liten andel äldre patienter och låg blödningsrisk, korta uppföljningstider och en betydande andel exkluderade patienter ger stor osäkerhet för generalisering av resultaten till klinisk vardag.

Studier som direkt jämför warfarin med acetylsalicylsyra ger bäst möjlighet att avgöra vilken av behandlingarna som är föredra. Dessa studier inkluderar lika många patienter men betydligt fler äldre samt omfattar fler observationsår och slutmättningspunkter jämfört med de studier som jämför warfarin med placebo.

Resultaten visar att det inte föreligger övertygande hållpunkter för att warfarin är överlägset acetylsalicylsyra vid direkt jämförelse.

Val av warfarinbehandling kräver noggrann individuell bedömning och kan endast motiveras vid högt skattad risk för trombembolisk händelse.

rades ej. Redovisning av utfall avseende slaganfall (ischemiskt samt hemorragiskt) samt annan intrakraniell blödning krävdes. Denna kombinerade mättningspunkt ter sig kliniskt mest relevant och användes för att jämföra utfallet i de olika studierna i denna sammanställning.

Redovisningen baseras på data enligt »intention to treat«-principen. Den absoluta riskreduktionen i varje studie beräk-

**Tabell I.** Primär prevention vid förmaksflimmer, warfarin (W) mot placebo (P). Patientkaraktäristika. Placebokontroll i AFASAK och SPAF (i båda öppen warfarinbehandling), ej placebo i BAATAF (öppen warfarinbehandling). Dubbelblind placebokontroll i CAFA och SPINAF. Lone förmaksflimmer: förmaksflimmer utan påvisad kardiell sjukdom. I BAATAF kunde patienterna ha hypertoni, diabetes, i SPINAF tilläts ingetdera för att klassificeras som »lone«.

	AFASAK [3] W/P	SPAF I [5] W/P	BAATAF [4] W/P	CAFA [6] W/P	SPINAF [7] W/P
Antal patienter	335/336	210/211	212/208	187/191	260/265
Lone förmaksflimmer, %	??	0/0	50/47	??	3/3
Kvinnor, %	43/46	26/30	25/30	24/27	0/0
Tidigare cerebrovaskulär sjukdom, %	6/6	8/8	3/3	3/4	0/0
Medel- eller medianålder	72,8/74,6	65/66	68/68	68/67	67/67
Antal patienter >75 år	245/247 (summering av samtliga studier)				
Hjärtsvikt, %	50/51	14/19	24/28	23/20	31/30
Hypertoni, %	32/31	49/55	51/51	43/34	55/62
Diabetes, %	7/10	12/19	14/16	14/10	19/20
Paroxysmalt förmaksflimmer, %	0/0	38/34	17/16	6/7	0/0

**Tabell II.** Primär prevention vid förmaksflimmer, warfarin (W) mot placebo (P). Studiekaraktäristika samt absolut riskreduktion avseende slaganfall (ischemiskt + intrakraniell blödning). (INR = international normalized ratio.)

	AFASAK [3]	SPAF I [5]	BAATAF [4]	CAFA [6]	SPINAF [7]
Avbruten studie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Andel inkluderade	40 %	7 %	?	6 %	7 %
INR-målintervall	2,8–4,2	2,0–3,5	1,5–2,7	2,0–3,0	1,4–2,8
Medeluppföljning, år, W/P	1,2/1,2	1,3/1,3	2,2/2,2	1,3/1,3	1,8/1,7
Observationstid, år, W/P	413/398	263/245	487/435	237/241	489/483
Exklusion, % per år, W/P	32/12	15/11	10/?	20/17	17/12
INR-medel	?	2,7	?	2,4	?
INR, andel inom intervall	73 %	71 %	83 %	44 %	56 %
INR, andel över intervall	0,6 %	5 %	9 %	17 %	15 %
Slaganfall, % per år, W	2,2	3,0	0,6	3,0	1,4
Slaganfall, % per år, P	4,8	7,8	3,0	3,7	4,8
Absolut riskreduktion, % per år	2,6	4,7	2,4	0,8	3,3

nades som den absoluta skillnaden mellan studiegrupperna avseende årlig frekvens av slaganfall och annan intrakraniell blödning.

## II Resultat Warfarin mot placebo

Fem studier jämför warfarin med placebo [3–7] (Tabell I, Fakta 1). Totalt inkluderades 2 415 patienter. En mindre andel patienter (3–9 procent) med tidigare cerebrovaskulär händelse inkluderades i samtliga studier. Andelen inkluderade kvinnor varierade från 0 till 47 procent. Andelen patienter med paroxysmalt förmaksflimmer varierade från 0 till 38 procent. Medelåldern var 65 till 68 år, utom i AFASAK-studien [3] som redovisar en medianålder på 74,6 år i placebogruppen och 72,8 år i warfaringruppen ( $P < 0,03$ ). Totalt inkluderades 492 patienter över 75 år (245 i warfaringruppen). Frekvensen av hypertoni var 30–60 procent, diabetes 10–20 procent, tidigare hjärtinfarkt 10–20 procent. Beroende på skillnader i definition redovisar AFASAK-studien en stor andel patienter med hjärtsvikt, cirka 50 procent, jämfört med 20–30 procent i övriga studier. Utöver åldersskillnaden i AFASAK fanns inga väsentliga skillnader mellan warfarin och kontrollgrupper.

Studiekaraktäristika redovisas i Tabell II. Samtliga studier avbröts innan den beräknade uppföljningstiden hade uppnåtts. I fyra studier motiverades detta av interimanalyser som visade signifikant gynnsamt utfall i enlighet med statistiska kriterier. CAFA-studien [6] avbröts sedan gynnsamma data redovisats från AFASAK- och SPAF I [5]-studierna. Av det

## II Fakta 1

### Förkortningar

AFASAK	Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation study
SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study
BAATAF	Boston Area Anticoagulation Trial in Atrial Fibrillation
CAFA	Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation study
SPINAF	Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation study
LASAF	Low-dose Aspirin, Stroke, and Atrial Fibrillation study
PATAF	Prevention of Arterial Thromboembolism i Atrial Fibrillation study

totala antalet patienter med förmaksflimmer som värderades för eventuell inklusion i studierna accepterades endast en mindre andel. I tre studier inkluderades cirka 7 procent och i en studie cirka 40 procent. En studie redovisar inte andelen exkluderade. Patienterna identifierades på sjukhus, via sjukhusens öppenvårdsmottagningar eller genom remiss från primärvården. Medeluppföljningstiden var i tre studier 1,2–1,3 år. Den längsta medeluppföljningstiden var 2,2 år.

I vilken utsträckning warfarinbehandling låg inom avsett terapeutiskt intervall är svårt att jämföra eftersom angiven andel har definierats olika. I flera studier exkluderades in-

**Tabell III.** Primär prevention vid förmaksflimmer, acetylsalicylsyra (ASA) mot placebo (P). Patientkaraktistika. (Lone förmaksflimmer i SPAF I: högst 50 år gammal patient med förmaksflimmer utan associerad kardiopulmonell sjukdom.)

	AFASAK [3] ASA/P	SPAF I [5] ASA/P	LASAF [9] SA/P	LASAF [9] ASA varannan dag/P
Antal patienter	336/336	552/568	104/91	90/91
Lone förmaksflimmer, %	??	~5/~5	??	??
Kvinnor, %	45/46	29/30	47/51	51/51
Tidigare cerebrovaskulär sjukdom, %	5/6	6/7	0/0	0/0
Medel- eller medianålder	75.1/74.6	67/67	66/67	66/67
Antal patienter >75 år	~140/~140	~130/~130	??	??
Hjärtsvikt, %	54/51	20/20	0/0	0/0
Hypertoni, %	33/31	53/52	53/49	51/49
Diabetes, %	8/10	16/19	5/9	8/9
Paroxysmalt förmaksflimmer, %	0/0	32/35	14/16	20/16

**Tabell IV.** Primär prevention vid förmaksflimmer, acetylsalicylsyra (ASA) mot placebo (P). Studiekarakteristika samt absolut riskreduktion avseende slaganfall (ischemiskt + intrakraniell blödning).

	AFASAK [3]	SPAF I [5]	LASAF [9]	LASAF, ASA varannan dag [9]
Avbruten studie	Ja	Ja	Ja	Ja
Andel inkluderade	40 %	7 %	?	?
Medeluppföljning, år, ASA/P	1,2	1,3	1,5	1,5
Observationstid, år, ASA/P	409/398	723/734	145/135	148/135
Exklusion, % per år, ASA/P	12/14	8/12	9/15	13/15
ASA-dos	75 mg	325 mg	125 mg	125 mg varannan dag
Slaganfall, % per år, ASA	3,9	3,5	2,8	0,7
Slaganfall, % per år, P	4,8	6,0	2,2	2,2
Absolut riskreduktion, % per år	0,9	2,5	-0,5	1,6

ställningsperioden (de första 4–12 veckorna). I vissa studier anges tid inom avsett intervall, i andra andel testvärden. Andelen exkluderade patienter varierade påtagligt. Exklusion på grund av inträffad primär händelse (i första hand slaganfall) ingår inte i den mån sådan redovisning finns. Andelen exkluderade var större bland warfarinbehandlade, och bland dessa störst i AFASAK-studien med 38 procent exkluderade under 1,2 års medeluppföljningstid.

Frekvensen av slaganfall samt intrakraniell blödning framgår av Tabell II. Antalet händelser var 34 i warfaringruppen och 83 i kontrollgruppen.

AFASAK-studiens resultatredovisning är svårpenetrerad, utfallet i antal händelser enligt »intention-to-treat« kan utläsas i en senare redovisning [8]. Den absoluta årliga riskreduktionen med warfarinbehandling varierade från 0,8 procent (ej signifikant) till 4,7 procent. Större blödning definierad som intrakraniell eller med behov av transfusion med minst 2 enheter eller med behov av sjukhusvård inträffade hos 1,0 procent per år i kontrollgruppen och hos 1,3 procent per år i warfaringruppen. Blödningar som inte uppfyllde dessa kriterier är svårare att värdera på grund av varierande och delvis bristfälligt redovisning. Redovisad frekvens av mindre allvarlig blödning var i warfaringruppen 5–14 procent per år och i kontrollgruppen 0–10 procent per år.

### ASA mot placebo

Tre studier jämför ASA med placebo [3, 5, 9] (Tabell III). Totalt inkluderades 2 077 patienter. I två av studierna inkluderades en mindre andel patienter (5–7 procent) med tidigare cerebrovaskulär händelse. Andelen kvinnor var 45–51 procent och andelen med paroxysmalt förmaksflimmer 0–35 procent. Medelåldern var 66–67 år i två studier, i AFASAK-studien var medianåldern 75 år. Antal patienter över 75 år kan totalt uppskattas till cirka 600. Kliniska karakteristika i övrigt var

likartade dem som redovisats i de placebokontrollerade warfarinstudierna. Studiekarakteristika redovisas i Tabell IV. Samtliga studier avbröts innan den beräknade uppföljningstiden hade uppnåtts. Två studier avbröts efter interimsanalys och en [9] efter hänvisning till gynnsamma resultat i SPAF I och II [10]. Medeluppföljningstiderna var korta, drygt ett år. Daglig dos ASA var i AFASAK 75 mg, i SPAF I 325 mg och i LASAF [9] 125 mg i grupp 1 samt 125 mg varannan dag i grupp 2.

Frekvensen av slaganfall samt intrakraniell blödning med beräknad årlig absolut risk framgår av Tabell IV. Antalet händelser var 36 i ASA-gruppen och 69 i kontrollgruppen.

### Warfarin mot ASA

Fyra studier jämför warfarin mot ASA, varav en redovisar separata studiedata för patienter ≤75 respektive >75 års ålder [3, 10–12] (Tabell V). Totalt inkluderades 2 382 patienter. En liten andel patienter med tidigare cerebrovaskulär händelse (5–11 procent) ingick i tre av studierna. Andelen kvinnor var 24–56 procent. Andelen patienter med paroxysmalt förmaksflimmer varierade mellan 0 och 34 procent. Medelåldern var 65 år i SPAF II ≤75 år, 80 år i SPAF II >75 år samt 71 år i PATAF[12]-studien. I AFASAK I var medianåldern 72,8 år i warfaringruppen respektive 75,1 år i ASA-gruppen (P<0,03), och i AFASAK II [11] var medianåldern 74 år i båda grupperna. PATAF-studien inkluderade endast patienter mellan 60 och 77 år. Antal patienter över 75 år kan totalt uppskattas till ungefär 840. Patienter med hjärtsvikt exkluderades i PATAF-studien, medan andelen anges till 70 procent i AFASAK II. Kliniska karakteristika i övrigt var likartade dem som redovisats i de placebokontrollerade warfarinstudierna.

Studiekarakteristika redovisas i Tabell VI. Enligt tidigare avbröts AFASAK I efter interimsanalys. AFASAK II avbröts

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**Tabell V.** Primär prevention vid förmaksflimmer, warfarin (W) mot acetylsalicylsyra (ASA). Patientkaraktistika.

	AFASAK [3] W/ASA	SPAF II, ≤75 år [10] W/ASA	SPAF II, >75 år [10] W/ASA	AFASAK II [11] W/ASA	PATAF [12] W/ASA
Antal patienter	335/336	358/357	197/188	170/169	131/141
Lone förmaksflimmer, %	??/??	0/0	0/0	0/0	45/40
Kvinnor, %	47/45	25/24	41/42	43/35	56/52
Tidigare cerebrovaskulär sjukdom, %	6/5	7/5	8/11	8/8	0/0
Medel- eller medianålder	72,8/75,1	65/64	80/80	73/73	70/71
Antal patienter >75 år	~140/~140	0/0	197/188	~70/~70	~15/~15
Hjärtsvikt, %	50/54	17/18	27/24	70/70	0/0
Hypertoni, %	32/33	51/55	55/49	47/43	35/38
Diabetes, %	7/8	15/19	12/14	14/10	19/15
Paroxysmalt förmaksflimmer, %	0/0	35/31	25/21	0/0	27/23

**Tabell VI.** Primär prevention vid förmaksflimmer, warfarin (W) mot acetylsalicylsyra (ASA). Studiekarakteristika samt absolut riskreduktion avseende slaganfall (ischemiskt + intrakraniell blödning). (INR=international normalized ratio.)

	AFASAK [3]	SPAF II ≤75 [10]	SPAF II >75 [10]	AFASAK II [11]	PATAF [12]
Avbruten studie	Ja	Nej	Nej	Ja	Nej
Andel inkluderade	40 %	~10 %	~10 %	24 %	21 %
INR-målintervall	2,8–4,2	2,0–4,5	2,0–4,5	2,0–3,0	2,5–3,5
Medeluppföljning, år, W/ASA	1,2/1,2	3,1/3,1	2,0/2,0	2,1/2,2	3,1/3,0
Observationstid, år, W/ASA	413/409	1 099/1 083	394/377	355/365	401/392
Exklusion, % per år, W/ASA	32/12,5	6,8/4,2	10,5/4,2	~10	10,3/6,7
INR-medel	?	2,7	2,6	?	3,1
INR, andel inom intervall	42 %	75 %	72 %	73 %	48 %
INR, andel över intervall	0,6 %	5 %	6 %	9 %	24 %
ASA-dos	75 mg	325 mg	325 mg	300 mg	150 mg
Slaganfall, % per år, W	2,2	1,7	5,1	3,1	0,7
Slaganfall, % per år, ASA	3,9	1,9	5,6	2,5	1,0
Absolut riskreduktion, % per år	1,7	0,2	0,5	-0,6	0,3

sedan resultat från studier avseende sekundär prevention respektive högriskpatienter blivit kända [13, 14] och indikerat gynnsam effekt av warfarin. De övriga studierna fullföljdes enligt ursprunglig studieplan. Medeluppföljningstiderna blev också betydligt längre jämfört med de tidigare redovisade studierna (Tabell II och IV). Andelen inkluderade av ursprungligt bedömda patienter var för AFASAK I-studien 40 procent, SPAF II cirka 7 procent, AFASAK II 24 procent och PATAF 21 procent. Daglig ASA-dos var i AFASAK I 75 mg, i SPAF II 325 mg, i AFASAK II 300 mg och i PATAF 150 mg. För bedömning av INR-inställning se synpunkter för placebokontrollerade warfarinstudier. Medelvärden för INR anges i SPAF II ≤75 år till 2,7, i SPAF II >75 år 2,6 och i PATAF till 3,1. Inga medelvärden anges i AFASAK-studierna.

Frekvensen av slaganfall samt intrakraniell blödning med beräknad årlig absolut risk framgår av Tabell VI. Antalet händelser var 62 i warfaringruppen och 71 i ASA-gruppen.

Blödningsrisk hos yngre respektive äldre redovisas i SPAF II. Allvarlig blödning noterades i 1,7 procent (intrakraniell 0,5 procent) per år av warfarinbehandlade yngre (≤75 år) och i 4,2 procent (intrakraniell 1,8 procent) per år av äldre (>75 år). Motsvarande siffror för ASA-behandlade var 0,9 procent (intrakraniell 0,2 procent) och 1,6 procent (intrakraniell 0,8 procent) per år. En blödning definierades som allvarlig om den krävde sjukhusvård, transfusion, kirurgi eller gav bestående men [15].

Ingen av studierna påvisade någon skillnad i mortalitet.

## II Diskussion

De placebokontrollerade warfarinstudierna utgör fundamen-

tet för uppfattningen att warfarinbehandling är säker och medför ett gynnsamt utfall vid förmaksflimmer. Avgörande för behandlingsresultatet i klinisk vardag är om studieresultatet är generaliserbara. En granskning av originalpublikationerna visar att det är mycket tveksamt om så är fallet.

Samtliga studier avbröts tidigare än vad som ursprungligen planerats. Tre studier var öppna. En studie (AFASAK) tillämpade inte blindad utvärdering av slutmätningar. Samtliga dessa förhållanden tenderar att övervärdera behandlingseffekten [16]. Andelen inkluderade av primärt utvärderade patienter var liten, i tre studier 6–7 procent (Tabell II). Uppföljningstiden var ett till två år. Trots detta blev andelen som exkluderades under studietiden upp till 38 procent [3]. Detta speglar dåligt den kliniska situationen där behandlingen oftast avses vara livslång.

Risken för allvarlig blödning ger svåra överväganden avseende indikation för warfarin. I de aktuella studierna var blödningsrisken låg. En metaanalys anger årlig risk för allvarlig blödning till 13/1 000 (warfarin) jämfört med 10/1 000 (placebo/kontroll) [8]. Detta är en påtagligt lägre risk vid warfarinbehandling jämfört med observationsstudier såväl internationellt [17] (30/1 000) som nationellt [18] (44/1 000). Randomiserade studier visar en ökad blödningsrisk redan från låga INR-nivåer [19, 20].

Avsedda INR-intervall var i två av studierna relativt låga (Tabell II). Det framgår också att behandlingen drevs försiktigt med en liten andel överbehandlade jämfört med underbehandlade. En betydligt större andel INR-värden ovan avsedd nivå rapporteras vid warfarinbehandling i klinisk praxis (ungefär 30 procent) [21]. Man kan således på goda grunder utgå

från att blödningsrisken i de randomiserade studierna är betydligt lägre än vad som kan förväntas i klinisk rutin.

Cirka hälften av patienterna med förmaksflimmer är över 75 år [22, 23]. I warfarinstudierna var 20 procent av patienterna över 75 år, och sammanlagt behandlades 245 med warfarin. Studiedata avseende bl a urval och blödningsrisk visar att dessa var påtagligt selekterade. Detta underlag ter sig synnerligen bräckligt för att utfärda behandlingsrekommendationer avseende äldre. Problemet är att de svåraste behandlingsöversvägandena uppstår just i denna grupp av äldre patienter.

ASA-behandling är billigare och förenad med betydligt lägre blödningsrisker än warfarin. Placebokontrollerade studier visar att ASA kan vara ett alternativ till warfarin. I SPAF I, som omfattade 1 457 observationsår, gav 325 mg ASA dagligen en absolut riskreduktion avseende slaganfall på 2,5 procent per år, vilket är jämförbart med utfallet i warfarinstudierna. Indirekta jämförelser är emellertid alltid förenade med betydande osäkerhet.

De ur klinisk synvinkel viktigaste studierna är därför de som direkt jämför ASA och warfarin (Tabell V och VI). Jämfört med de placebokontrollerade warfarinstudierna har de studier som direkt jämför ASA med warfarin inkluderat ungefär lika många patienter (2 382 jämfört med 2 415) men betydligt fler patienter över 75 år (>800 jämfört med 492), och de omfattar fler observationsår (5 288 jämfört med 3 691) och slutmätpunkter (1 33 jämfört med 1 17). Patientunderlaget avseende den direkta jämförelsen av ASA med warfarin är alltså minst lika omfattande som underlaget avseende jämförelsen av warfarin med placebo. När det gäller nyckelgruppen äldre patienter (>75 år) är underlaget betydligt bättre. SPAF II-studien illustrerar väl den ökade blödningsrisk som föreligger hos äldre, vid såväl ASA- som warfarinbehandling.

AFASAK I är den enda studie som visar en signifikant skillnad till warfarinbehandlingens fördel. Studien har kritiserats för ett antal metodologiska brister [24], och det bör även noteras att warfaringruppen var signifikant yngre. Det är också den studie som använt lägst dos ASA, 75 mg. Vilken ASA-dos som är optimal i samband med förmaksflimmer är okänt. I in vitro-miljö är mycket låga doser tillräckliga för hämning av trombocytfunktionen [25]. In vivo är situationen betydligt mer komplex, och säkra data kan endast erhållas från randomiserade studier med kliniska mätpunkter. En indikation på att 75 mg ASA kan vara otillräcklig är resultatet från en studie efter hjärtinfarkt där högre ASA-dos (160 mg) förebyggde slaganfall mer effektivt än lägre (80 mg) [19].

### Motstridiga behandlingsrekommendationer

Sammantaget kan konstateras att det inte föreligger övertygande hållpunkter för att warfarin är överlägset ASA vid direkt jämförelse. Befintliga studiedata talar för att ASA-dosen bör vara cirka 300 mg dagligen. En metaanalys avseende warfarin respektive trombocythämmande behandling vid förmaksflimmer med icke-fatala samt fatala kardiovaskulära händelser som slutmätpunkt kom fram till motsvarande slutsats [24]. Beroende på heterogenitet mellan studierna samt ett begränsat underlag bedömes avsevärd osäkerhet föreligga avseende vinsten med antikoagulantia jämfört med trombocythämmare. Antikoagulantibehandling belastades även med ökad blödningsrisk och högre kostnad. Andra metaanalyser har redovisat mer gynnsamma slutsatser avseende warfarinbehandling [26, 27]. Skillnaden i slutsatser beror till stor del på att inklusion av sekundärpreventiva studier samt val av endast ischemiska händelser som slutmätpunkt ger ett mer gynnsamt utfall för warfarin.

Denna översikt berör primärpreventiv behandling. Vid behandling av högriskpatienter där samtliga eller en stor andel tidigare drabbats av en trombembolisk händelse (sekundär

prevention) talar befintliga studiedata för att warfarin är överlägset ASA i vissa patientgrupper [13, 14].

Försök att identifiera högriskpatienter lämpliga för warfarinbehandling i den primärpreventiva patientpopulationen har resulterat i olika riskvärderingsscheman. Två forskargrupper har i efterhand genom multivariat analys sökt efter möjliga riskindikatorer för ischemiska trombemboliska händelser i de studier man genomfört. Atrial Fibrillation Investigators (AFI) har identifierat högre ålder samt en anamnes på hypertoni, diabetes respektive tidigare trombembolisk händelse (sekundär prevention) som indikatorer för ökad risk [8]. I analysen ingår de placebokontrollerade warfarinstudierna av patienter med förmaksflimmer (Tabell I och II).

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (SPAF) har också funnit att risken ökar vid högre ålder (särskilt för kvinnor) samt vid anamnes på hypertoni (särskilt vid systoliskt blodtryck >160 mm Hg) [28, 29]. Även nedsatt vänsterkammarmfunktion samt tidigare trombembolisk händelse (sekundär prevention) innebar högre risk. Analysen baseras på ASA-behandlade patienter i SPAF-studierna [28]. Dessa analyser är retrospektiva, och reproducerbarheten är inte testad prospektivt. Riskskattningen baseras på få händelser och har därför ett brett konfidensintervall [8, 29]. Riskindikatorerna (hypertoni, diabetes) är dåligt eller inte alls definierade och rymmer rimligen inom sig mycket varierande risknivåer. Risken för allvarlig blödning behöver vägas in och är problematiskt nog ökad vid högre ålder, vid dåligt behandlad hypertoni och hos äldre kvinnor [30], dvs samma tillstånd som indikerar ökad risk för ischemiska händelser.

Trots dessa uppenbara begränsningar har ett antal detaljerade behandlingsrekommendationer publicerats, vilka utgår från AFI-/SPAF-gruppernas riskindikatorer [31-33]. Med befintligt underlag är det inte förvånande att rekommendationerna blir motstridiga, komplexa och närmast oanvändbara i klinisk praxis [1]. Det finns helt enkelt inte tillräcklig evidens för att publicera så detaljerade rekommendationer som de vi nu har att ta ställning till. Vid primär prevention ter sig ASA i en daglig dos på cirka 300 mg som rimligt förstahandsval (Tabell VI). Val av warfarin kräver en noggrann individuell bedömning och hög skattad risk för trombembolisk händelse.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

1. Terent A. Dags att revidera riktlinjerna för antikoagulantia vid förmaksflimmer. *Läkartidningen* 2002;99:4375-7.
2. Frykman V, Beerman B, Ryden L, Rosenqvist M. Management of atrial fibrillation: discrepancy between guideline recommendations and actual practice exposes patients to risk for complications. *Eur Heart J* 2001;22:1954-9.
3. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9.
4. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. 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.
5. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
6. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.
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 Non-rheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:1406.
8. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
9. Posada IS, Barriales V. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fi-

- brillation. LASAF Pilot Study Group. *Am Heart J* 1999;138:137-43.
10. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687.
  11. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-21.
  12. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJ, Lemmens T, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958.
  16. Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2nd ed. London: BMJ Publishing, 2000.
  24. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001;322:321-6.
  27. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.



= artikeln är referentgranskad

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

## SUMMARY

Choice of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: a daily challenge. No convincing evidence that warfarin is better than acetylsalicylic acid

**Thomas Mooe**

*Läkartidningen* 2003;100:2597-2604

Current guidelines relating to the primary prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation are primarily based on randomised trials comparing warfarin with placebo. Warfarin is recommended in the majority of patients. However, weaknesses in the design and performance of these trials tend to overestimate the treatment effect. Furthermore, the inclusion of highly selected patients with a low percentage of elderly subjects, low bleeding risk, short follow-up periods and high discontinuation rates makes it impossible to generalise the results and apply them to general practice. Trials directly comparing warfarin with aspirin are the most reliable when it comes to comparing treatment efficacy. These trials have included a similar number of patients but a larger percentage of elderly patients and they comprise more years of observation and end-point events compared with the placebo-controlled warfarin trials. The results show that warfarin is not convincingly superior to aspirin in terms of stroke prevention. Warfarin can only be recommended in patients with a high risk of thromboembolic events.

Correspondence: Thomas Mooe, Department of Internal Medicine, Östersunds sjukhus, SE-83183 Östersund, Sweden ([thomas.mooe@medicin.umu.se](mailto:thomas.mooe@medicin.umu.se))

# Särtryck

## Läkartidningen

**P**alliativ medicin är vetenskapen som den palliativa vården grundar sig på, dvs utbildningen, utvecklingen och forskningen.

I Läkartidningen har under 1999 och 2000 publicerats 15 artiklar som belyser palliativ vård från olika sidor. Dessa har samlats i ett särtryck som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 70 kronor

## Palliativ medicin



Beställer härmed.....ex  
av "Palliativ medicin"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

[www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)  
under särtryck, böcker