

Nya rön om antikoagulantia som strokeprofylax vid förmaksflimmer

■ Warfarinbehandling av högriskpatienter med förmaksflimmer har i randomiserade kliniska prövningar visats reducera risken för ischemisk stroke och andra tromboemboliska komplikationer med två tredjedelar. Men hur generaliserbara är dessa robusta studieresultat i klinisk praxis? Patienterna i dessa prövningar har innefattat endast ett begränsat urval av samtliga möjliga patienter, de har varit yngre och kontroll av INR-nivå har i regel skötts minutiöst jämfört med i motsvarande vardagssjukvård.

Med den bakgrunden gjordes en prospektiv observationsstudie i norra Kalifornien av patienter med kroniskt förmaksflimmer behandlade med warfarin (6 320 patienter) eller icke warfarin (ingen antitrombotisk medicin, acetylsalicylsyra (ASA) eller annan trombocythämmare, 5 089 patienter) följda under drygt 2 års tid [1].

Medelålder var 71 år, varav drygt 40 procent var 75 år och äldre; 8 procent hade tidigare ischemisk stroke, 28 procent hjärtsvikt, 50 procent hypertoni, 17 procent diabetes mellitus och 28 procent känd koronarsjukdom. Samtliga dessa tillstånd förekom något oftare hos warfarin- än hos icke-warfarinbehandlade. Undersökningen kompletterades med en s k nested fall-kontroll studie för att särskilja icke-warfarinbehandlade patienter med eller utan trombocythämmare.

Hos 11 526 patienter inträffade 372 ischemiska stroke och 25 perifera embolier. Warfarinbehandlade patienter halverade sin risk för tromboembolism jämfört med icke-warfarinbehandlade (justerad hazard oddskvot 0,49, konfidensintervall 0,40–0,61). Nested fall-kontrollstudien visade 64 procent lägre risk för tromboembolism hos warfarinbehandlade än hos patienter utan trombocythämmare och 58 procent lägre risk än hos ASA-behandlade. Vidare sågs 31 procent lägre risk i total mortalitet hos

warfarinbehandlade. Incidensen av intrakraniella blödningar var låg men högre hos warfarin- än hos icke-warfarinbehandlade (0,46 vs 0,23 per 100 person-år, justerad oddskvot 1,97).

Författarnas slutsats blir att warfarin mycket effektivt förebygger ischemisk stroke hos förmaksflimmerpatienter, medan risken för hjärnblödning är förhållandevis låg i vanlig klinisk praxis.

Perorala trombinhämmaren ximelegatran visar lovande resultat. I den randomiserade öppna kliniska studien SPORTIF III [2] jämfördes perorala trombinhämmaren ximelegatran med warfarin hos högriskpatienter med kroniskt förmaksflimmer avseende prevention av stroke och systemisk embolisering. Fördelen med ximelegatran anses vara att PK-kontroller eller motsvarande inte behövs på grund av substansens breda terapeutiska intervall och att allvarliga födoämnes- eller läkemedelsinteraktioner tycks saknas.

Studiens primära målsättning var att fastställa om ximelegatran åtminstone inte var sämre än warfarin på att skydda mot stroke och andra systemiska embolier. Dessutom undersöktes förekomst av allvarliga och övriga blödningar.

Högriskpatienter (3 410) med icke-valvulärt permanent eller paroxysmalt förmaksflimmer med genomsnittsalder 70 år från Australien, Asien och Europa randomiserades till en fix dos av ximelegatran alternativt warfarin med eftersträvad INR-nivå 2,0–3,0. Majoriteten av inkluderade patienter var vita män. Tidigare stroke eller TIA fanns hos 24 procent, hypertoni hos 72 procent, vänsterkammardysfunktion hos 34 procent och mer än en riskfaktor hos 69 procent. Samtidig behandling med lågdos ASA (<100 mg/dag) gavs till 10 procent av warfarin- och 13 procent av ximelega-

tranbehandlade patienter. Uppföljningstid var i genomsnitt knappt 18 månader.

Sex procent av de ximelegatranbehandlade hade förhöjda S-ALAT-nivåer 2–6 månader efter behandlingsstart, som tycktes återgå utan kliniska sequelae.

Risken att drabbas av stroke eller systemisk embolisering skiljde sig inte åt mellan warfarin- (2,3 procent/år) och ximelegatrangruppen (1,6 procent/år). Den låga incidensen av tromboemboliska komplikationer i warfaringruppen förklaras delvis av god ordinationsföljsamhet till warfarinbehandling med 66 procent av uppföljningstiden inom INR-intervall 2,0–3,0. Även andelen med allvarliga blödningar saknade säkerställd skillnad mellan warfarin- (0,4 procent/år) och ximelegatrangruppen (0,2 procent/år), medan något färre blödningar totalt sett (allvarliga och mindre allvarliga) sågs i ximelegatrangruppen.

Författarnas slutsats är att en fix dos av ximelegatran är åtminstone lika effektiv som välkontrollerad warfarinbehandling för att förebygga stroke och systemiska embolier hos högriskpatienter med förmaksflimmer.

Per Wester

per.wester@medicin.umu.se

1. Go AS, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290(20):2685-92.

2. Olsson SB; Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelegatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9397):1691-8.