

Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2013

**Antikoagulationsbehandling vid
förmaksflimmer
Vetenskapligt underlag
Preliminär version**

Du får gärna citera Socialstyrelsens texter om du uppger källan, exempelvis i utbildningsmaterial till självkostnadspris, men du får inte använda texterna i kommersiella sammanhang. Socialstyrelsen har ensamrätt att bestämma hur detta verk får användas, enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk (upphovsrättslagen). Även bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten, och du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat det vetenskapliga underlaget för *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2013*. Riktlinjerna är en uppdatering av *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008* och *Komplettering av nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008 och strokesjukvård 2009*. Rekommendationerna i denna uppdatering ersätter tidigare rekommendationer om antikoagulationsbehandling vid förmaksflimmer i strokepreventivt syfte.

Mer information om riktlinjerna samt om denna uppdatering finns på Socialstyrelsens webbplats, www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjer.

Socialstyrelsen vill tacka alla som med stort engagemang och expertkunskande har medverkat i arbetet med att ta fram det vetenskapliga underlaget för dessa riktlinjer.

Sven Ohlman
avdelningschef
avdelningen för kunskapsstyrning

Innehåll

Förord.....	3
Läsanvisning	5
Tillstånd och åtgärder.....	6

Läsanvisning

Figuren nedan visar hur det vetenskapliga underlaget för ett tillstånds- och åtgärdspar är disponerat.

Rad: 1
 Tillstånd: Schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd
 Åtgärd: Behandling med antipsykotiska läkemedel

Tillstånd och åtgärd

Radnummer: Använd detta nummer för att hitta rätt när du växlar mellan olika dokument, såsom det vetenskapliga underlaget och tillstånds- och åtgärds-listan.

Rekommendation

2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Rangordning: Skala från 1 till 10 där 1 är lika med högst prioritet och 10 är lägst.

Optivering till rekommendation
 Görande för rekommendationen är åtgärdens effekt och den vetenskapliga underlaget i självmord vid behandling med läkemedel jämfört med placebo-behandling.

Slutsatser om åtgärdens effekter.

Evidensstyrka: Exempelvis starkt vetenskapligt underlag.

Nur allvarligt är tillståndet?
 En stor majoritet av de personer som har schizofrenisjukdom har stora funktionsnedsättningar, kognitiva svårigheter, en stor symtombelastning och ett stort behov av vård och stöd. Personer med schizofreni lever i genomsnitt 20 år kortare än befolkningen i övrigt.

Vilken effekt har åtgärden?
 Hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd ger behandling med antipsykotiska läkemedel (SGA)

- bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt med PANSS (positive and negative syndrome scale) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Resultat från pragmatiska studier:
 Behandling med antipsykotiska läkemedel i jämförelse med placebo minskar risken för total dödlighet vid schizofreni (starkt vetenskapligt underlag).

Vilka studier ingår i granskningen?
 Effekt på symtom: se sidan 24 samt sidan 99 och framåt i SBU-rapporten [1].
 Resultat från pragmatiska studier: se sidan 36 samt sidan 207 och framåt i SBU-rapporten.

Tillstånd och åtgärder

Rad: C201

Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA₂DS₂-VASc ≥ 1)

Åtgärd: Acetylsalicylsyra

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Behandlingen har en liten effekt och ger en ökad risk för allvarlig blödning. Det finns andra alternativ som har bättre effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärtkärlsjukdom. Man uppskattar att minst 2,9 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer kan vara asymtomatisk men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier. Riskbedömning sker ofta enligt CHA₂DS₂VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt ger (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Fler poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Risken för stroke, TIA eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid Chads-Vasc 0; 1 procent vid Chads-Vasc 1 och 3,3–20,3 procent vid Chads-Vasc ≥ 2[1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke ger acetylsalicylsyra

- en absolut riskreduktion med 0,5 procentenheter per år samt en relativ riskreduktion på 14 procent (95-procentigt konfidensintervall -7 till 31) på mortalitet jämfört med placebo eller sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 0,8 procentenheter per år primärpreventivt samt 2,5 procentenheter per år sekundärpreventivt samt en relativ riskreduktion på 19 procent (95-procentigt konfidensintervall -1 till 35) på stroke jämfört med placebo eller sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk med 0,2 procentenheter per år samt en ökad relativ risk på 2 procent per år (95-procentigt konfidensintervall -98 till 52) för allvarlig blödning jämfört med placebo eller sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av acetylsalicylsyra på intrakraniell blödning vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med acetylsalicylsyra ger en ökad risk för blödning och gastrointestinala besvär.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys publicerad 2007[2]. I metaanalysen ingår 3990 personer och 7 randomiserade kontrollerade studier som utvärderar effekten av acetylsalicylsyra på stroke vid förmaksflimmer. Doserna för acetylsalicylsyra skiljde sig mellan studierna från 50 mg per dygn till 1300 mg per dygn. Medeluppföljningstiden var 1,7 år. Acetylsalicylsyra gav en minskad risk för stroke med en absolut riskreduktion på 0,8 procentenheter per år vid primärprevention samt 2,5 procentenheter vid sekundärprevention jämfört med placebo eller sedvanlig behandling. Det positiva resultatet kom framför allt från en av studierna som ingick i metaanalysen, SPAF1[3], där patienterna fick 325 mg acetylsalicylsyra per dag. Studien avbröts dock i förtid vid en interimanalys då warfarinbehandling gav bättre behandlingsresultat jämfört med acetylsalicylsyra.

Efter att metaanalysen publicerades har den randomiserade kontrollerade BAFTA-studien (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) publicerats [4]. I studien randomiserades 973 personer över 75 år med förmaksflimmer till warfarin (INR 2–3) eller acetylsalicylsyra 75 mg per dag. Resultatet visar att warfarin ger en absolut riskreduktion på 2 procentenheter per år (95-procentigt konfidensintervall 0,7–3,2) och en relativ riskreduktion

på 52 procent (95-procentigt konfidensintervall 0,28–0,80, $p = 0,003$) på ett kombinerat effektmått för stroke, intrakraniell blödning och arteriell emboli jämfört med acetylsalicylsyra.

Resultaten överensstämmer med den mindre WASPO-studien (warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation) publicerad 2007 där 75 patienter mellan 80 och 89 år randomiserades till behandling med 300 mg acetylsalicylsyra eller warfarin (INR 2–3) [5]. I gruppen som fick acetylsalicylsyra sågs signifikant fler händelser av det kombinerade effektmåttet för död, tromboembolism, allvarlig blödning och avbruten studiedeltagande än i gruppen som fick warfarin (33 procent jämfört med 6 procent, $p = 0,002$).

I AVERROES-studien (Apixaban in patients with atrial fibrillation) randomiserades 5 599 patienter med förmaksflimmer, som man bedömt inte var aktuella för antikoagulantia, till antingen acetylsalicylsyra 81–324 mg per dag eller apixaban 5 mg två gånger dagligen [6]. Det primära effektmåttet var stroke eller systemisk emboli. Studien avbröts i förtid, efter en medeluppföljning på 1,1 år, på grund av den bättre effekten av apixaban med en relativ riskreduktion på 55 procent (95-procentigt konfidensintervall 0,32–0,62, $p < 0,001$) på det primära effektmåttet.

Saknas någon information i studierna?

I metaanalysen ingår äldre studier där bland annat följsamheten till randomisering och bortfall är otillräckligt redovisat.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European heart journal*. 2012; 33(12):1500-10.
2. Hart, RG, Pearce, LA, Aguilar, MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007; 146(12):857-67.
3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991; 84(2):527-39.
4. Mant, J, Hobbs, FD, Fletcher, K, Roalfe, A, Fitzmaurice, D, Lip, GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9586):493-503.
5. Rash, A, Downes, T, Portner, R, Yeo, WW, Morgan, N, Channer, KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age and ageing*. 2007; 36(2):151-6.

6. Connolly, SJ, Eikelboom, J, Joyner, C, Diener, HC, Hart, R, Golitsyn, S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2011; 364(9):806-17.

Rad: C202

Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA₂DS₂-VASc ≥ 1)

Åtgärd: Acetylsalisylsyra i kombination med klopidoogrel

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Behandlingen har en sämre effekt och ger en större risk för blödning totalt än behandling med warfarin och nya antikoagulantia.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytm hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 2,9 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer kan vara asymtomatisk men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier. Riskbedömning sker ofta enligt CHA₂DS₂VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt ger (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Högre poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Risken för stroke, TIA eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid Chads-Vasc 0; 1 procent vid Chads-Vasc 1 och 3,3–20,3 procent vid Chads-Vasc ≥ 2[1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer ger acetylsalicylsyra i kombination med klopidogrel

- en absolut riskökning med 1,67 procentenheter per år samt en relativ risk på 1,44 (95-procentigt konfidensintervall 1,18–1,76) för ett kombinerat utfall bestående av stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt eller vaskulär död jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en minskad absolut risk på 0,8 procentenheter per år samt en relativ risk på 0,89 (95-procentigt konfidensintervall 0,81–0,98) för en kombination av stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt eller vaskulär död jämfört med enbart acetylsalicylsyra (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk på mortalitet jämfört med warfarin eller enbart acetylsalicylsyra (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskökning med 0,99 procentenheter per år samt en relativ risk på 1,72 (95-procentigt konfidensintervall 1,24–2,37) för stroke jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en minskad absolut risk på 0,9 procentenheter per år samt en relativ risk på 0,72 (95-procentigt konfidensintervall 0,62–0,83) för stroke jämfört med enbart acetylsalicylsyra (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk för allvarlig blödning jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk på 0,7 procentenheter per år samt en relativ risk på 1,57 (95-procentigt konfidensintervall 1,29–1,92) för allvarlig blödning jämfört med enbart acetylsalicylsyra (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskökning med 2,19 procentenheter per år samt en relativ risk på 1,21 (95-procentigt konfidensintervall 1,08–1,35) för blödning totalt jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk på 4,0 procentenheter per år samt en relativ risk på 1,68 (95-procentigt konfidensintervall 1,52–1,85) för blödning totalt jämfört med acetylsalicylsyra (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Den ökade risken av kombinationsbehandlingen med acetylsalicylsyra och klopidogrel jämfört med warfarin bedöms som kliniskt relevant vilket medförde att den studien avslutades i förtid.

Den gynnsamma effekten av en kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel jämfört med enbart acetylsalicylsyra bedöms som kliniskt relevant men måste ställas mot ökad blödningsrisk.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel medför en likvärdig risk för allvarlig blödning och en ökad risk för blödning totalt jämfört med warfarin. Jämfört med enbart acetylsalicylsyra är risken ökad både för allvarlig blödning och blödning totalt.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad studie där man jämfört klopidogrel 75 mg per dag i kombination med acetylsalicylsyra 75–100 mg per dag med warfarin [2]. Deltagarna i studien hade förmaksflimmer och minst en riskfaktor för tromboemboliska komplikationer, 6706 personer deltog. Studien avslutades i förtid då man observerade en bättre effekt av warfarinbehandling på det kombinerade effektmåttet stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt och vaskulär död samt på stroke. Samtidigt var den totala blödningsrisken lägre vid warfarinbehandling än vid behandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel.

I en annan randomiserad studie jämförde man klopidogrel 75 mg per dag i kombination med acetylsalicylsyra 75–100 mg per dag med acetylsalicylsyra 75–100 mg per dag [3]. I studien inkluderades 7554 personer med förmaksflimmer och minst en riskfaktor för tromboemboliska komplikationer. I studien ingick personer som inte var aktuella för behandling med vitamin K-antagonister på grund av ökad risk för blödning (22,9 procent), annan orsak enligt läkarens bedömning (49,7 procent) eller patientens eget val att inte medicinera med warfarin (26,0 procent). Patienterna följdes i mediantid under 3,6 år. I studien såg man en bättre effekt på det kombinerade effektmåttet stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt och vaskulär död samt enbart stroke vid kombinationsbehandling med klopidogrel och acetylsalicylsyra jämfört med enbart acetylsalicylsyra. Vid kombinationsbehandling fanns dock en ökad blödningsrisk.

Saknas någon information i studierna?

I studien saknas information om tid i terapeutiskt intervall (TIR) under behandlingstiden. Efter 3 månader var dock INR-värdet inom terapeutiskt intervall hos 62,4 procent av personerna som hade fått behandling med vitamin K-antagonister innan studiens start och hos 57,2 procent av de personer som inte behandlats med vitamin K-antagonister innan studiens start. Motsvarande siffror efter 18 månader var 67,8 procent respektive 65,1 procent.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European heart journal*. 2012; 33(12):1500-10.
2. Connolly, S, Pogue, J, Hart, R, Pfeffer, M, Hohnloser, S, Chrolavicius, S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367(9526):1903-12.
3. Connolly, SJ, Pogue, J, Hart, RG, Hohnloser, SH, Pfeffer, M, Chrolavicius, S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009; 360(20):2066-78.

Rad: C203

Tillstånd: Förmaksflimmer, låg risk att drabbas av stroke (CHA₂DS₂-VASc = 0)

Åtgärd: Nya orala antikoagulantia eller warfarin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten svårighetsgrad och risken för stroke är mycket liten. Behandlingen medför en ökad blödningsrisk.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak under mer än 30 sekunder som leder till oregelbunden hjärtrytm. Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande (mer än en) episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret inte går över spontant inom en vecka utan slår om till sinusrytm först efter elektrisk eller farmakologisk konvertering. Kroniskt eller permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående.

Riskbedömning att drabbas av stroke eller systemiska embolier sker ofta enligt CHA₂DS₂VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Högre poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Risken för stroke, TIA eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid Chads-Vasc 0; 1 procent vid Chads-Vasc 1 och 3,3–20,3 procent vid Chads-Vasc ≥ 2 [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av nya antikoagulantia eller warfarin vid förmaksflimmer och mycket låg risk att drabbas av stroke (CHA₂DS₂-VASc = 0)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ej bedömbart på grund av avsaknad av data.

Vilka studier ingår i granskningen?

I de randomiserade kontrollerade studier (RE-LY, ROCKET AF och ARISTOTLE) där NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) jämförts med warfarin hos personer med förmaksflimmer exkluderas individer utan förhöjd strokerisk (Chads-Vasc = 0)[2-4]. Data saknas därför för personer med Chads-Vasc = 0.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European heart journal*. 2012; 33(12):1500-10.
2. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Eikelboom, J, Oldgren, J, Parekh, A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(12):1139-51.
3. Granger, CB, Alexander, JH, McMurray, JJ, Lopes, RD, Hylek, EM, Hanna, M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(11):981-92.
4. Patel, MR, Mahaffey, KW, Garg, J, Pan, G, Singer, DE, Hacke, W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(10):883-91.

Rad: C204

Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA₂DS₂-VASc = 1)

Åtgärd: Nya orala antikoagulantia

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndets svårighetsgrad är måttligt, risken att drabbas av stroke, TIA eller perifer emboli är 1 procent per år. Effekten av antikoagulationsbehandling är god. Effekten av nya orala antikoagulantia är bättre, och risken för intrakraniell blödning är lägre, än vid behandling med warfarin. Erfarenhet av långtidsbehandling saknas liksom antidot för att akut kunna reversera effekten av nya antikoagulantia vid livshotande blödning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak under mer än 30 sekunder som leder till oregelbunden hjärtrytm. Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande (mer än en) episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret inte går över spontant inom en vecka utan slår om till sinusrytm först efter elektrisk eller farmakologisk konvertering. Kroniskt eller permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående.

Riskbedömning att drabbas av stroke eller systemiska embolier sker ofta enligt CHA₂DS₂VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Högre poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Risken för stroke, TIA eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid Chads-Vasc 0; 1 procent vid Chads-Vasc 1 och 3,3–20,3 procent vid Chads-Vasc ≥ 2 [1].

Profylaktisk behandling med nya orala antikoagulantia (NOAC, det vill säga dabigatran, rivaroxaban och apixaban) jämfört med warfarin för att skydda mot stroke eller systemisk embolism.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer ger nya orala antikoagulantia (dabigatran 150 mg x 2, Rivaroxaban 20 mg x 1, Apixaban 5 mg x 2)

- en absolut riskreduktion på 0,73 procentenheter samt en relativ risk på 0,88 (95-procentigt konfidensintervall 0,82–0,95) för mortalitet jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 0,72 procentenheter samt en relativ risk på 0,78 (95-procentigt konfidensintervall 0,67–0,92) för stroke eller systemisk embolism jämfört med warfarin (starkt vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk för allvarlig blödning jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 0,68 procentenheter samt en relativ risk på 0,88 (95-procentigt konfidensintervall 0,71–1,09) för intrakraniell blödning (starkt vetenskapligt underlag)

Samtliga gynnsamma effekter av nya antikoagulantia bedöms vara kliniskt relevanta. Uppföljningstiden i RE-LY [2, 3], ROCKET-AF [12, 4] och ARISTOTLE [5, 6] varierade mellan 657 och 730 dagar [7], det vill säga ungefär två år. Långtidseffekterna av behandling med nya antikoagulantia är okända. I en prespecifierad subgruppsanalys i RE-LY-studien [8] (dabigatran jämfört med warfarin) undersöktes utfall vid olika risk enligt CHADS₂. Analysen visade att mortalitet, stroke eller systemisk embolism, allvarlig blödning och intrakraniell blödning ökade bland både warfarin- och dabigatranbehandlade personer vid ökade CHADS₂ nivåer. Totalt ingick över 18 000 personer, 5775 hade CHADS₂ 0–1, 6455 hade CHADS₂ 2 och 5882 personer CHADS₂ 3–6.

I en prespecifierad subgruppsanalys av ARISTOTLE-studien [9] (apixaban jämfört med warfarin) undersöktes utfall vid olika risk enligt CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc och HAS-BLED. Personer behandlade med apixaban jämfört med warfarin hade minskad risk att drabbas av stroke eller systemisk embolism, intrakraniell eller annan allvarlig blödning med likartade effekter (utan signifikant interaktion) bland personer med olika risknivåer enligt CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc respektive HAS-BLED.

I en subgruppsanalys av RE-LY-studien [10] där de bäst warfarin-monitorerade personerna (fjärde kvartilen, cTTR > 72,6 procent) jämfördes med dabigatranbehandlade (110 eller 150 mg) sågs inga statistiskt säkerställda skillnader i effekt på mortalitet, stroke eller embolism eller allvarlig blödning.

I en subgruppsanalys av ARISTOTLE av olika monitorering av warfarin [11] jämfört med apixaban sågs inga statistiskt säkerställda skillnader i effekt på mortalitet, stroke eller embolism eller allvarlig blödning.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Dabigatran: Gastrointestinala biverkningar (dyspepsi) var mer vanligt förekommande bland personer behandlade med 110 eller 150 mg dabigatran (11,8 respektive 11,3 procent under behandlingstiden) jämfört med warfa-

rinbehandlade (5,8 procent) vilket innebär en absolut riskökning på 6 respektive 5,5 procent (numbers needed to harm = 17 och 18) [2].

Det rapporteras också en statistiskt icke signifikant trend till ökad risk för hjärtinfarkt i båda dabigatrangrupperna (0,82 respektive 0,81 procent per år) jämfört med warfaringruppen (0,64 procent per år). Den relativa risken var 1,29 (95-procentigt konfidensintervall 0,96–1,75) i gruppen som fick dabigatran 110 mg och 1,27 (95-procentigt konfidensintervall 0,94–1,71) i gruppen som fick dabigatran 150 mg [2]. För övrigt sågs inga trender eller säkerställda skillnader.

Rivaroxaban: Inga säkerställda skillnader sågs i totala andelen rapporterade allvarliga blödningar mellan personer behandlade med rivaroxaban (5,55 procent) jämfört med de som behandlades med warfarin (5,42 procent) (Patel 2011). Gastrointestinala blödningar var mer vanligt rapporterade i rivaroxabangruppen (3,15 procent) jämfört med warfaringruppen (2,16 procent), medan intrakraniella blödningar förekom mer sällan bland rivaroxabanbehandlade (0,77 procent) jämfört med warfarinbehandlade (1,18 procent) [4]. I övrigt var näsblödningar mer vanligt rapporterade bland rivaroxabanbehandlade personer (10,14 procent) jämfört med warfarinbehandlade (8,55 procent) [4].

Apixaban: Mellan grupperna behandlade med apixaban och warfarin fanns inga säkerställda skillnader i andel rapporterade biverkningar [5] (81,5 procent respektive 83,1 procent) eller allvarliga biverkningar (35,0 procent respektive 36,5 procent). Vidare sågs ingen säkerställd skillnad i andel med patologiska leverfunktionstest mellan apixaban och warfaringrupperna [5].

För samtliga nya antikoagulantia saknas erfarenheter av långtidsbehandling [7]. Vidare saknas antidot för att hyperakut kunna reversera effekten av nya antikoagulantia vid livshotande blödning [7].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [7] baserad på de tre randomiserade kontrollerade studierna RE-LY (Randomised Evaluation of Longterm Anticoagulation Therapy) [2, 3] ROCKET AF (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation) [4, 12] och ARISTOTLE (Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation)[5, 6]. Slutsatserna baseras på 44 563 personer med förmaksflimmer och ökad risk för stroke [7].

RE-LY (Dabigatran)

I RE-LY-studien undersöktes om behandling av personer med förmaksflimmer med trombinhämmaren dabigatran i doserna 110 mg x 2 eller 150 mg x 2 var likvärdigt alternativt bättre än warfarin (INR 2–3) för att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller för att förebygga systemisk embolism [2, 3]. Som sekundära effektmått angavs de enskilda effektmåten stroke, systemisk embolism och död oavsett orsak. Dessutom registrerades allvarlig blödning, intrakraniell blödning, hemorragisk stroke, hjärtinfarkt, lungembolism, transitorisk ischemisk attack (TIA), sjukhusvård och övriga biverkningar.

Inkluderade var personer med permanent, persisterande eller paroxysmalt (≥ 30 sekunder) förmaksflimmer och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- ålder minst 75 år och/eller
- tidigare stroke eller TIA och/eller
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion < 40 procent och/eller
- hjärtsviktssymtom enligt NYHA ≥ 2 senaste 6 månaderna

alternativt ålder 65–74 år och samtidigt förekommande

- diabetes mellitus och/eller
- behandling av hypertoni och/eller
- tidigare eller aktuell kranskärlssjukdom.

Exkluderade var personer med

- mekanisk hjärklaffprotes
- svår stroke med betydande funktionsnedsättning senaste 6 månaderna eller aktuellt strokeinsjuknande senaste 2 veckorna
- ökad risk för allvarliga blödningar
- allvarlig lever- eller njursjukdom (GFR < 30).

18 113 personer, medelålder 71 år, 64 procent män och medelvärde 2,1 i CHADS₂-skalan, från 951 kliniska centra och 44 länder ingick i RE-LY-studien. 32 procent av personerna hade hjärtsvikt, 23 procent diabetes mellitus, 79 procent hypertoni, 16 procent tidigare hjärtinfarkt och 20 procent tidigare stroke. Cirka 40 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA) vid studiestart och 20 procent fick ASA under hela studien. Fyrtiofyra procent behandlades med statiner vid studiestart. Hälften av personerna hade tidigare stått på långtidsbehandling (mer än 60 dagar) med vitamin K-antagonist (VKA).

Personerna randomiserades genom central randomisering med interaktivt röstsvarssystem (1:1:1) dubbelblint till trombinhämmaren dabigatran i dosen 110 mg x 2, 150 mg x 2 eller öppet till warfarin, dosjusterat till INR 2–3.

Uppföljningstiden var i genomsnitt två år. Av samtliga deltagare följdes 99,9 procent upp men 20,7 och 21,2 procent dabigatranbehandlade och 16,6 procent warfarinbehandlade personer avbröt sin behandling inom två år i förtid. Som huvudskäl till avbrytande av behandling angavs personernas eget beslut.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3 för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 64 procent vilket är lägre än vad som rapporterats i RE-LY studien från svenska studiecentra som hade genomsnittlig tid i terapeutiskt intervall (centre's mean time in therapeutic range, cTTR) på 77 procent [10], vilket medförde att svenska studiecentra tillhörde de med bäst warfarinmonitorering (fjärde kvartilen, cTTR $> 72,6$ procent) [10]. Ett högt cTTR (76 procent) har också rapporterats från svensk rutin-sjukvård av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [13],

där dock endast 20 procent av svenska warfarinbehandlade personer registreras.

ROCKET AF (Rivaroxaban)

I ROCKET AF-studien undersöktes som primärt effektmått om faktor Xa-hämmaren rivaroxaban i dosen 20 mg x 1 hade likvärdig effekt som warfarin (INR 2–3) när det gäller att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller att förebygga systemisk embolism [4, 12]. Primärt säkerhetsmått var en kombination av allvarlig och kliniskt relevant men mindre allvarlig blödning. Allvarlig blödning definierades som en känd blödning med en av följande: hemoglobinreduktion > 20 g/l, transfusionskrävande med ≥ 2 enheter blod, uppträdande på ett kritiskt ställe (intrakraniellt, intraspinalt, perikardiellt, intraartikulärt, intramuskulärt med kompartmentsyndrom eller retroperitonealt) eller resulterande i död. Kliniskt relevant men mindre allvarlig blödning definierades som en känd blödning som påkallade medicinsk behandling, oplanerad kontakt med läkare, temporärt utsättande av studiedrog, smärta eller funktionsnedsättning. Sekundära effektmått innefattade en kombination av stroke, systemisk embolism eller kardiovaskulär död; eller en kombination av stroke, systemisk embolism, kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt; eller individuella komponenter av dessa kombinationer.

Noteras bör att effekt- och säkerhetsmått i första hand baseras på personer som verkligen fått behandling (så kallad per protokoll-analys) som definierades som att patienten åtminstone skulle fått en dos av tilldelad studiemedicin och följdes under tiden då medicin togs alternativt inom 2 dagar efter avbrytande. Författarna presenterar också intention to treat-data, det vill säga i enlighet till vad personerna randomiserats till.

Inkluderade var personer över 18 år gamla med persisterande eller paroxysmalt (vid ≥ 2 tillfällen varav det senaste inom 30 dagar innan randomisering) förmaksflimmer och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism

eller ≥ 2 av följande:

- ålder ≥ 75 år
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion ≤ 35 procent och/eller
- diabetes mellitus
- hypertoni (≥ 180 mmHg systoliskt eller ≥ 100 mmHg diastoliskt)

Exkluderade var bland andra personer med

- förmaksflimmer/fladder på grund av reversibel orsak (tyreotoxikos)
- planerad elkonvertering
- mekanisk hjärklaffprotes eller mitralisstenos,
- aktuellt strokeinsjuknande senaste 14 dagarna eller TIA senaste 3 dagarna
- ökad risk för allvarliga blödningar,

- allvarlig lever- eller njursjukdom (ALT > 3X övre normalvärde eller kreatinin-clearance < 30 ml/min).

14 264 personer, medianålder 73 år, 60 procent män och medelvärde 3,5 i CHADS2-skalan, från 1178 kliniska centra och 45 länder ingick i ROCKET AF-studien. 62 procent av personerna hade hjärtsvikt, 40 procent diabetes mellitus, 90 procent hypertoni, 17–18 procent tidigare hjärtinfarkt och 55 procent tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism. 43 procent behandlades med statin och 36 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA) vid studiestart; 35–36 procent av personerna tog ASA under studietiden. 62 procent av personerna hade tidigare behandlats med vitamin K-antagonist (VKA).

Personerna randomiserades genom central telefonrandomisering (1:1) dubbelblint enligt dubbel-dummy design till faktor Xa-hämmaren rivaroxaban i dosen 20 mg x 1 och warfarin-placebo eller till warfarin dosjusterat till INR 2–3 och rivaroxaban-placebo. En reducerad dos rivaroxaban (15 mg x 1) alternativt warfarin gavs till personer med kreatin-clearance 30–49 ml/min. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point-of-care enhet.

Personerna behandlades i genomsnitt 1,6 år (medianvärde, per protokollanalys) och följdes upp under 1,9 år (medianvärde, intention to treat). 99,8 procent av alla personer följdes upp vid studiens slut men ytterligare 0,6 procent (93 personer) utslöts vid ett kliniskt center på grund av brott mot good clinical practice (GCP). 23,7 procent rivaroxabanbehandlade och 22,2 procent warfarinbehandlade avbröt sin behandling i förtid. Som huvudskäl till avbrytande av behandling angavs biverkning, tillbakatagande av informerat samtycke och eget beslut.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3 för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 55 procent (medianvärde 58 procent). Dessa TIR-värden är lägre än vad som rapporterats från svensk rutinsjukvård (76 procent) av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [14] där dock täckningsgraden är ofullständig med registrering av ca 50 procent av svenska warfarinbehandlade personer.

ARISTOTLE (Apixaban)

I ARISTOTLE-studien undersöktes som primärt effektmått om behandling av personer med förmaksflimmer med faktor Xa-hämmaren apixaban i dosen 5mg x 2 hade likvärdig effekt med warfarin (INR 2–3) för att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller att förebygga systemisk embolism [5, 6]. Primärt säkerhetsmått var allvarligt blödning enligt International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [15], definierad som en känd blödning med en av följande: hemoglobinreduktion > 20 g/l, transfusionskrävande med ≥ 2 enheter blod, uppträdande på ett kritiskt ställe eller resulterande i död.

Sekundära effektmått (i hierarkisk ordning) innefattade om apixaban uppvisade bättre effekt än warfarin att förebygga 1) kombinerade effektmåttet stroke (ischemisk eller hemorragisk) och systemisk embolism och 2) död oavsett orsak. Andra sekundära effektmått innefattade olika kombinationer

av stroke (hjärninfarkt eller hjärnblödning), död, allvarlig blödning och hjärtinfarkt.

Inkluderade var personer över 18 år gamla med permanent, persisterande eller paroxysmalt (≥ 60 sekunder vid ≥ 2 tillfällen ≥ 2 veckor senaste året) förmaksflimmer eller förmaksfladder och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- ålder minst 75 år och/eller
- tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism och/eller
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion < 40 procent och/eller
- diabetes mellitus
- behandling av hypertoni.

Exkluderade var bland andra personer med

- förmaksflimmer/fladder på grund av reversibel orsak (tyreotoxikos, perikardit)
- mitralisstenos eller mekanisk hjärtklaffprotes
- aktuellt strokeinsjuknande senaste 7 dagarna
- ökad risk för allvarliga blödningar
- allvarlig lever- eller njursjukdom (s-kreatinin $> 221 \mu\text{mol/l}$, GFR < 25 ml/min).

18 201 personer, medianålder 70 år, 65 procent män och medelvärde 2,1 i CHADS2-skalan, från 1034 kliniska centra och 39 länder ingick i ARISTOTLE-studien. 35 procent av personerna hade hjärtsvikt, 25 procent diabetes mellitus, 87 procent hypertoni, 14 procent tidigare hjärtinfarkt och 19 procent tidigare stroke. 31 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA) och 45 procent behandlades med statiner vid studiestart. 57 procent av personerna hade tidigare stått på långtidsbehandling (mer än 30 dagar) med AVK-läkemedel.

Personerna randomiserades genom central randomisering (1:1) dubbelblindt enligt dubbel-dummy design till faktor Xa-hämmaren apixaban i dosen 5 mg x 2 och warfarin-placebo eller till warfarin dosjusterat till INR 2–3 och apixaban-placebo. En reducerad dos apixaban (2,5 mg x 2) alternativt warfarin gavs hos personer > 80 år, vikt under 60 kg eller s-kreatinin över 133 $\mu\text{mol/l}$. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point-of-care enhet. Stratifiering vid randomiseringen gjordes med avseende på tidigare warfarinbehandling och kliniskt center.

Uppföljningstiden var i genomsnitt 1,8 år. 97,9 procent av alla personer följdes upp vid studiens slut; 1,0 procent och 1,2 procent tog tillbaka patientgodkännande medan 0,4 procent saknade uppföljning i vardera behandlingsgruppen. 25,3 procent apixabanbehandlade och 27,5 procent warfarinbehandlade personer avbröt sin behandling i förtid. I 3,6 respektive 3,8 procent var orsaken död. Som vanligaste skäl till avbrytande av behandling angavs personernas eget beslut eller biverkan.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3 för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 62 procent (medianvärde 66 procent). Dessa TIR-värden är lägre än vad som rapporterats från svensk rutinsjukvård

(76 procent) av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [14], där dock täckningsgraden är ofullständig med registrering av ca 50 procent av svenska warfarinbehandlade personer.

Saknas någon information i studierna?

RE-LY-studien: Av personer som avbröt sin behandling i förtid (20,7 och 21,2 procent dabigatranbehandlade och 16,6 procent warfarinbehandlade) anges som huvudskäl patientens beslut hos 7,3 – 7,8 – 6,2 procent. Det saknas mer specifikt beskrivet orsaker till upphörd behandling i denna grupp samt specifika uppföljningsdata för dessa samt för de personer som avbröt behandlingen av andra skäl.

ROCKET AF-studien: Definitionerna av behandlade per protokoll och säkerhetspopulationen är oklar.

Hälsoekonomisk bedömning

I de försök till indirekta jämförelser som gjorts har det inte gått att statistiskt särskilja de tre nya orala antikoagulantia vare sig det gäller effekt eller kostnadseffektivitet. Eftersom de har samma pris är förnärvarande endast en jämförelse mot warfarin möjlig. Resultaten från Davidson et al för svenska förhållanden får därför gälla som kostnadseffektivitetsestimater för nya antikoagulantia som grupp i jämförelse med warfarin [16]. Vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke är kostnaden per vunnen QALY låg för behandling med nya antikoagulantia i jämförelse med behandling med warfarin.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European heart journal*. 2012; 33(12):1500-10.
2. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Eikelboom, J, Oldgren, J, Parekh, A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(12):1139-51.
3. Ezekowitz, MD, Connolly, S, Parekh, A, Reilly, PA, Varrone, J, Wang, S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American heart journal*. 2009; 157(5):805-10, 10.e1-2.
4. Patel, MR, Mahaffey, KW, Garg, J, Pan, G, Singer, DE, Hacke, W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(10):883-91.
5. Granger, CB, Alexander, JH, McMurray, JJ, Lopes, RD, Hylek, EM, Hanna, M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(11):981-92.
6. Lopes, RD, Alexander, JH, Al-Khatib, SM, Ansell, J, Diaz, R, Easton, JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic

- events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *American heart journal*. 2010; 159(3):331-9.
7. Miller, CS, Grandi, SM, Shimony, A, Filion, KB, Eisenberg, MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2012; 110(3):453-60.
 8. Oldgren, J, Alings, M, Darius, H, Diener, HC, Eikelboom, J, Ezekowitz, MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Annals of internal medicine*. 2011; 155(10):660-7, w204.
 9. Lopes, RD, Al-Khatib, SM, Wallentin, L, Yang, H, Ansell, J, Bahit, MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9855):1749-58.
 10. Wallentin, L, Yusuf, S, Ezekowitz, MD, Alings, M, Flather, M, Franzosi, MG, et al. 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(9745):975-83.
 11. Wallentin, L, Lopes, RD, Hanna, M, Thomas, L, Hellkamp, A, Nepal, S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013; 127(22):2166-76.
 12. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *American heart journal*. 2010; 159(3):340-7.e1.
 13. Auricula. Atrialt flimmer och antikoagulationsregister, Årsrapport 2009. 2009.
 14. Auricula. Atrialt flimmer och antikoagulationsregister, Årsrapport 2011. 2011.
 15. Schulman, S, Kearon, C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005; 3(4):692-4.
 16. Davidson, T, Husberg, M, Janzon, M, Oldgren, J, Levin, LA. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *European heart journal*. 2013; 34(3):177-83.

Rad: C205

Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA₂DS₂-VASc = 1)

Åtgärd: Warfarin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndets svårighetsgrad är måttligt, risken att drabbas av stroke, TIA eller perifer emboli är 1 procent per år. Effekten av antikoagulationsbehandling är god. Effekten av behandling med warfarin är något sämre, och risken för intrakraniell blödning är högre än vid behandling med nya antikoagulantia. Behandlingen fordrar regelbunden monitorering. I Sverige finns en lång klinisk erfarenhet av detta och Sverige har påtagligt bättre behandlingsresultat, med färre rapporterade biverkningar i form av blödningar, än vad som rapporterats från andra länder. Vid välinställd warfarinbehandling finns därför sällan anledning att byta behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärtkärlsjukdom. Man uppskattar att minst 2,9 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer kan vara asymtomatisk men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier. Riskbedömning sker ofta enligt CHA₂DS₂VASc där C = cardiacinsufficiency, hjärtsvikt ger (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Fler poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Risken för stroke, TIA eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid Chads-Vasc 0; 1 procent vid Chads-Vasc 1 och 3,3–20,3 procent vid Chads-Vasc ≥ 2 [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke ger warfarin

- en absolut riskreduktion på 1,6 procentenheter per år samt en relativ riskreduktion på 26 procent (95-procentigt konfidensintervall 3–43) på mortaliteten jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion primär- och sekundärpreventivt på 2,7 respektive 8,4 procentenheter per år samt en relativ riskreduktion på 64 procent (95-procentigt konfidensintervall 49–74) för stroke jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk på 0,3 procentenheter per år samt en ökad relativ risk på 2,4 procent (95-procentigt konfidensintervall 1,2–4,6) för allvarlig icke intrakraniell blödning jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av warfarin på intrakraniell blödning vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke.

En minskad risk att insjukna i stroke på grund av behandling med warfarin bedöms som mycket kliniskt relevant. De placebokontrollerade studierna är publicerade 1993 eller tidigare. Därefter har man, på grund av den goda effekten, endast jämfört warfarin med andra typer av blodförtunnande läkemedel, placebstudier har inte varit aktuella.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med warfarin innebär en ökad risk för allvarlig blödning där den relativa risken uppskattas till 2,4 (95-procentigt konfidensintervall 1,2–4,6).

Det finns också en ökad risk motsvarande 0,2 procent per år för intrakraniella blödningar under pågående warfarinbehandling. Ett välreglerat blodtryck samt välbehandlade warfarinpatienter med ett INR motsvarande 2,0–3,0 minskar risken för blödning.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter publicerade av Hart 1999 samt 2007 [2, 3] där samma sex randomiserade studier med 2900 personer med förmaksflimmer ingår. De behandlades antingen med warfarin eller placebo i fem studier och med warfarin eller ingen behandling eller acetylsalicylsyra i en studie. Medelåldern var 69 år vid inklusion, 29 procent var kvinnor och 20 procent hade tidigare haft stroke eller TIA. Medeluppföljningen var 1,6 år. En av studierna är sekundärprofylaktisk medan de övriga är primärprofylaktiska.

Strokerisken var 4,5 procent per år primärpreventivt samt 12 procent per år för de som tidigare haft en stroke eller TIA. Med warfarinbehandling fick man en relativ riskreduktion på 64 procent (95-procentigt konfidensintervall

49–74). Den absoluta riskreduktionen för alla stroke var 2,7 procentenheter per år primärpreventivt och 8,4 procentenheter vid sekundärprevention. Studierna som ingår i metaanalyserna genomfördes för mer än 20 år sedan och vården har under den tiden förändrats bland annat med optimering av övriga kardiovaskulära riskfaktorer.

Mot bakgrund av den historiska informationen omnämns även en annan systematisk översikt genomförd på senare tid [4]. Fokus i den studien var säkerhet och effektivitet vid warfarinbehandling hos personer med förmaksflimmer, studerat i åtta stora nyligen publicerade randomiserade studier. I metaanalysen ingår 32 053 personer med en uppföljning av totalt 55 789 patientår. Patienterna randomiserades antingen till warfarin eller ximegalatran i två studier eller idraparinux, ASA, ASA i kombination med klopidogrel, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban. Det fanns en signifikant heterogenitet mellan studierna i den systematiska översikten. Andelen personer med CHADS2Score > 2 varierande från 28 till 87 procent. Andelen warfarinnaiva patienter varierade i studierna från 39,8 till 85 procent och terapeutiska INR-nivåer från 55 till 68 procent. Den årliga incidensen av stroke eller systemiska embolier hos warfarinbehandlade patienter var dock låg, motsvarande 1,66 procent (95-procentigt konfidensintervall 1,41–1,91), men högre hos äldre (2,27 procent), bland kvinnor (2,12 procent) samt vid tidigare stroke (2,64 procent). Allvarliga blödningar uppstod hos 1,40 till 3,40 procent per år.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om CHA2DS2VASc eftersom man förfinat riskbedömningen för stroke efter att de studier som ingår i metaanalyserna initierades. Det saknas information om antalet patienter som tog antikoagulantia innan de inkluderades i studierna liksom om bortfall under studietiden.

Hälsoekonomisk bedömning

I de försök till indirekta jämförelser som gjorts har det inte gått att statistiskt särskilja de tre nya orala antikoagulantia vare sig det gäller effekt eller kostnadseffektivitet. Eftersom de har samma pris är förnärligast endast en jämförelse mot warfarin möjlig. Resultaten från Davidson et al för svenska förhållanden får därför gälla som kostnadseffektivitetsestimater för nya antikoagulantia som grupp i jämförelse med warfarin [5]. Vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke är kostnaden per vunnen låg för behandling med nya antikoagulantia i jämförelse med behandling med warfarin.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European heart journal*. 2012; 33(12):1500-10.

2. Hart, RG, Benavente, O, McBride, R, Pearce, LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1999; 131(7):492-501.
3. Hart, RG, Pearce, LA, Aguilar, MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007; 146(12):857-67.
4. Agarwal, S, Hachamovitch, R, Menon, V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2012; 172(8):623-31; discussion 31-3.
5. Davidson, T, Husberg, M, Janzon, M, Oldgren, J, Levin, LA. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *European heart journal*. 2013; 34(3):177-83.

Rad: C206

Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2)

Åtgärd: Nya orala antikoagulantia

Rekommendation											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
 Tillståndets svårighetsgrad är stort. Risken för att drabbas av stroke, TIA eller perifer emboli är 3,3–20,3 procent per år. Effekten av antikoagulationsbehandling är god. Effekten av nya orala antikoagulantia är bättre, och risken för intrakraniell blödning är lägre, än vid behandling med warfarin. Kostnaden per QALY för behandling med nya antikoagulantia är låg i jämförelse med behandling med warfarin. Erfarenhet av långtidsbehandling saknas liksom antidot för att akut kunna reversera effekten av nya antikoagulantia vid livshotande blödning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak under mer än 30 sekunder som leder till oregelbunden hjärtrytm. Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande (mer än en) episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret inte går över spontant inom en vecka utan slår om till sinusrytm först efter elektrisk eller farmakologisk konvertering. Kroniskt eller permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående.

Riskbedömning att drabbas av stroke eller systemiska embolier sker ofta enligt CHA₂DS₂VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder

(65-74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Högre poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Risken för stroke, TIA eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid Chads-Vasc 0; 1 procent vid Chads-Vasc 1 och 3,3–20,3 procent vid Chads-Vasc ≥ 2 [1].

Profylaktisk behandling med nya orala antikoagulantia (NOAC, det vill säga dabigatran, rivaroxaban och apixaban) jämfört med warfarin för att skydda mot stroke eller systemisk embolism.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer ger nya orala antikoagulantia (dabigatran 150 mg x 2, Rivaroxaban 20 mg x 1, Apixaban 5 mg x 2)

- en absolut riskreduktion på 0,73 procentenheter samt en relativ risk på 0,88 (95-procentigt konfidensintervall 0,82–0,95) för mortalitet jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 0,72 procentenheter samt en relativ risk på 0,78 (95-procentigt konfidensintervall 0,67–0,92) för stroke eller systemisk embolism jämfört med warfarin (starkt vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk för allvarlig blödning jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 0,68 procentenheter samt en relativ risk på 0,88 (95-procentigt konfidensintervall 0,71–1,09) för intrakraniell blödning (starkt vetenskapligt underlag)

Samtliga gynnsamma effekter av nya antikoagulantia bedöms vara kliniskt relevanta. Uppföljningstiden i RE-LY [2, 3], ROCKET-AF [4, 5] och ARISTOTLE [6, 7] varierade mellan 657 och 730 dagar [8], det vill säga ungefär två år. Långtidseffekterna av behandling med nya antikoagulantia är okända. I en prespecificerad subgruppsanalys i RE-LY-studien [9] (dabigatran jämfört med warfarin) undersöktes utfall vid olika risk enligt CHADS₂. Analysen visade att mortalitet, stroke eller systemisk embolism, allvarlig blödning och intrakraniell blödning ökade bland både warfarin- och dabigatranbehandlade personer vid ökade CHADS₂ nivåer. Totalt ingick över 18 000 personer, 5775 hade CHADS₂ 0–1, 6455 hade CHADS₂ 2 och 5882 personer CHADS₂ 3–6.

I en pre-specificerad subgruppsanalys av ARISTOTLE-studien [10] (apixaban jämfört med warfarin) undersöktes utfall vid olika risk enligt CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc och HAS-BLED. Personer behandlade med apixaban jämfört med warfarin hade minskad risk att drabbas av stroke eller systemisk embolism, intrakraniell eller annan allvarlig blödning med likartade effekter (utan signifikant interaktion) bland personer med olika risknivåer enligt CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc respektive HAS-BLED.

I en subgruppsanalys av RE-LY-studien [11] där de bäst warfarin-monitorerade personerna (fjärde kvartilen, cTTR > 72,6 procent) jämfördes med dabigatranbehandlade (110 eller 150 mg) sågs inga statistiskt säkerställda skillnader i effekt på mortalitet, stroke eller embolism eller allvarlig blödning.

I en subgruppsanalys av ARISTOTLE av olika monitorering av warfarin [12] jämfört med apixaban sågs inga statistiskt säkerställda skillnader i effekt på mortalitet, stroke eller embolism eller allvarlig blödning.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Dabigatran: Gastrointestinala biverkningar (dyspepsi) var mer vanligt förekommande bland personer behandlade med 110 eller 150 mg dabigatran (11,8 respektive 11,3 procent under behandlingstiden) jämfört med warfarinbehandlade (5,8 procent) vilket innebär en absolut riskökning på 6 respektive 5,5 procent (numbers needed to harm = 17 och 18) [2].

Det rapporteras också en statistiskt icke signifikant trend till ökad risk för hjärtinfarkt i båda dabigatrangrupperna (0,82 respektive 0,81 procent per år) jämfört med warfaringruppen (0,64 procent per år). Den relativa risken var 1,29 (95-procentigt konfidensintervall 0,96–1,75) i gruppen som fick dabigatran 110 mg och 1,27 (95-procentigt konfidensintervall 0,94–1,71) i gruppen som fick dabigatran 150 mg [2]. För övrigt sågs inga trender eller säkerställda skillnader.

Rivaroxaban: Inga säkerställda skillnader sågs i totala andelen rapporterade allvarliga blödningar mellan personer behandlade med rivaroxaban (5,55 procent) jämfört med de som behandlades med warfarin (5,42 procent) [5]. Gastrointestinala blödningar var mer vanligt rapporterade i rivaroxaban-gruppen (3,15 procent) jämfört med warfaringruppen (2,16 procent), medan intrakraniella blödningar förekommer mer sällan bland rivaroxabanbehandlade (0,77 procent) jämfört med warfarinbehandlade (1,18 procent) [5]. I övrigt var näsblödningar mer vanligt rapporterade bland rivaroxabanbehandlade personer (10,14 procent) jämfört med warfarinbehandlade (8,55 procent) [5].

Apixaban: Mellan grupperna behandlade med apixaban och warfarin fanns inga säkerställda skillnader i andel rapporterade biverkningar [6] (81,5 procent respektive 83,1 procent) eller allvarliga biverkningar (35,0 procent respektive 36,5 procent). Vidare sågs ingen säkerställd skillnad i andel med patologiska leverfunktionstest mellan apixaban och warfaringrupperna [6].

För samtliga nya antikoagulantia saknas erfarenheter av långtidsbehandling [8]. Vidare saknas antidot för att hyperakut kunna reversera effekten av nya antikoagulantia vid livshotande blödning [8].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [8] baserad på de tre randomiserade kontrollerade studierna RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) [2, 3], ROCKET AF (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation) [4, 5] och ARISTOTLE (Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation) [6, 7]. Slutsatserna baseras på 44 563 personer med förmaksflimmer och ökad risk för stroke [8].

RE-LY (Dabigatran):

I RE-LY-studien undersöktes om behandling av personer med förmaksflimmer med trombinhämmaren dabigatran i doserna 110 mg x 2 eller 150 mg x 2 var likvärdigt alternativt bättre än warfarin (INR 2–3) för att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller för att förebygga systemisk embolism [2, 3]. Som sekundära effektmått angavs de enskilda effektmåten stroke, systemisk embolism och död oavsett orsak. Dessutom registrerades allvarlig blödning, intrakraniell blödning, hemorragisk stroke, hjärtinfarkt, lungembolism, transitorisk ischemisk attack (TIA), sjukhusvård och övriga biverkningar.

Inkluderade var personer med permanent, persisterande eller paroxysmalt (≥ 30 sekunder) förmaksflimmer och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- ålder minst 75 år och/eller
- tidigare stroke eller TIA och/eller
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion < 40 procent och/eller
- hjärtsviktssymtom enligt NYHA ≥ 2 senaste 6 månaderna

alternativt ålder 65–74 år och samtidigt förekommande

- diabetes mellitus och/eller
- behandling av hypertoni och/eller
- tidigare eller aktuell kranskärlssjukdom.

Exkluderade var personer med

- mekanisk hjärtklaffprotes
- svår stroke med betydande funktionsnedsättning senaste 6 månaderna eller aktuellt strokeinsjuknande senaste 2 veckorna
- ökad risk för allvarliga blödningar
- allvarlig lever- eller njursjukdom (GFR < 30).

18 113 personer, medelålder 71 år, 64 procent män och medelvärde 2,1 i CHADS2-skalan, från 951 kliniska centra och 44 länder ingick i RE-LY-studien. Trettiotvå procent av personerna hade hjärtsvikt, 23 procent diabetes mellitus, 79 procent hypertoni, 16 procent tidigare hjärtinfarkt och 20 procent tidigare stroke. Cirka 40 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA) vid studiestart och 20 procent fick ASA under hela studien. Fyrtiofyra procent behandlades med statiner vid studiestart. Hälften av personerna hade tidigare stått på långtidsbehandling (mer än 60 dagar) med vitamin K-antagonist (VKA).

Personerna randomiserades genom central randomisering med interaktivt röstvarssystem (1:1:1) dubbelblint till trombinhämmaren dabigatran i dosen 110 mg x 2, 150 mg x 2 eller öppet till warfarin, dosjusterat till INR 2–3.

Uppföljningstiden var i genomsnitt två år. Av samtliga deltagare följdes 99,9 procent upp men 20,7 och 21,2 procent dabigatranbehandlade och 16,6 procent warfarinbehandlade personer avbröt sin behandling inom två år i

förtid. Som huvudskäl till avbrytande av behandling angavs personernas eget beslut.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3 för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 64 procent vilket är lägre än vad som rapporterats i RE-LY studien från svenska studiecentra som hade genomsnittlig tid i terapeutiskt intervall (centre's mean time in therapeutic range, cTTR) på 77 procent [11], vilket medförde att svenska studiecentra tillhörde de med bäst warfarinmonitorering (fjärde kvartilen, cTTR > 72,6 procent) [11]. Ett högt cTTR (76 procent) har också rapporterats från svensk rutin-sjukvård av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [13], där dock endast 20 procent av svenska warfarinbehandlade personer registreras.

ROCKET AF (Rivaroxaban):

I ROCKET AF-studien undersöktes som primärt effektmått om faktor Xa-hämmaren rivaroxaban i dosen 20 mg x 1 hade likvärdig effekt som warfarin (INR 2–3) när det gäller att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller att förebygga systemisk embolism [4, 5]. Primärt säkerhetsmått var en kombination av allvarlig och kliniskt relevant men mindre allvarlig blödning. Allvarlig blödning definierades som en känd blödning med en av följande: hemoglobinreduktion > 20 g/l, transfusionskrävande med ≥ 2 enheter blod, uppträdande på ett kritiskt ställe (intrakraniellt, intraspinalt, perikardiellt, intraartikulärt, intramuskulärt med kompartmentsyndrom eller retroperiotenealt) eller resulterande i död. Kliniskt relevant men mindre allvarlig blödning definierades som en känd blödning som påkallade medicinsk behandling, oplanerad kontakt med läkare, temporärt utsättande av studiedrog, smärta eller funktionsnedsättning. Sekundära effektmått innefattade en kombination av stroke, systemisk embolism eller kardiovaskulär död; eller en kombination av stroke, systemisk embolism, kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt; eller individuella komponenter av dessa kombinationer.

Noteras bör att effekt- och säkerhetsmått i första hand baseras på personer som verkligen fått behandling (så kallad per protokoll-analys) som definierades som att patienten åtminstone skulle fått en dos av tilldelad studiemedicin och följdes under tiden då medicin togs alternativt inom 2 dagar efter avbrytande. Författarna presenterar också intention to treat-data, det vill säga i enlighet till vad personerna randomiserats till.

Inkluderade var personer över 18 år gamla med persisterande eller paroxysmalt (vid ≥ 2 tillfällen varav det senaste inom 30 dagar innan randomisering) förmaksflimmer och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism
- eller ≥ 2 av följande:
- ålder ≥ 75 år
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion ≤ 35 procent och/eller
- diabetes mellitus
- hypertoni (≥ 180 mmHg systoliskt eller ≥ 100 mmHg diastoliskt)

Exkluderade var bland andra personer med

- förmaksflimmer/fladder på grund av reversibel orsak (tyreotoxikos)
- planerad elkonvertering
- mekanisk hjärtklaffprotes eller mitralisstenos,
- aktuellt strokeinsjuknande senaste 14 dagarna eller TIA senaste 3 dagarna
- ökad risk för allvarliga blödningar
- allvarlig lever- eller njursjukdom (ALT > 3X övre normalvärde eller kreatinin-clearance < 30 ml/min).

14 264 personer, medianålder 73 år, 60 procent män och medelvärde 3,5 i CHADS2-skalan, från 1178 kliniska centra och 45 länder ingick i ROCKET AF-studien. 62 procent av personerna hade hjärtsvikt, 40 procent diabetes mellitus, 90 procent hypertoni, 17–18 procent tidigare hjärtinfarkt och 55 procent tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism. 43 procent behandlades med statin och 36 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA) vid studiestart; 35–36 procent av personerna tog ASA under studietiden. 62 procent av personerna hade tidigare behandlats med vitamin K-antagonist (VKA).

Personerna randomiserades genom central telefonrandomisering (1:1) dubbelblindt enligt dubbel-dummy design till faktor Xa-hämmaren rivaroxaban i dosen 20 mg x 1 och warfarin-placebo eller till warfarin dosjusterat till INR 2–3 och rivaroxaban-placebo. En reducerad dos rivaroxaban (15 mg x 1) alternativt warfarin gavs till personer med kreatin-clearance 30–49 ml/min. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point-of-care enhet.

Personerna behandlades i genomsnitt 1,6 år (medianvärde, per-protkoll-analys) och följdes upp under 1,9 år (medianvärde, intention to treat). 99,8 procent av alla personer följdes upp vid studiens slut men ytterligare 0,6 procent (93 personer) uteslöts vid ett kliniskt center på grund av brott mot good clinical practice (GCP). 23,7 procent rivaroxabanbehandlade och 22,2 procent warfarinbehandlade avbröt sin behandling i förtid. Som huvudskäl till avbrytande av behandling angavs biverkning, tillbakatagande av informerat samtycke och eget beslut.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3 för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 55 procent (medianvärde 58 procent). Dessa TIR-värden är lägre än vad som rapporterats från svensk rutinsjukvård (76 procent) av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [14] där dock täckningsgraden är ofullständig med registrering av ca 50 procent av svenska warfarinbehandlade personer.

ARISTOTLE (Apixaban):

I ARISTOTLE-studien undersöktes som primärt effektmått om behandling av personer med förmaksflimmer med faktor Xa-hämmaren apixaban i dosen 5mg x 2 hade likvärdig effekt med warfarin (INR 2–3) för att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller att förebygga systemisk embolism [6, 7]. Primärt säkerhetsmått var allvarligt blödning enligt International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [15], definie-

rad som en känd blödning med en av följande: hemoglobinreduktion > 20 g/l, transfusionskrävande med ≥ 2 enheter blod, uppträdande på ett kritiskt ställe eller resulterande i död.

Sekundära effektmått (i hierarkisk ordning) innefattade om apixaban uppvisade bättre effekt än warfarin att förebygga 1) kombinerade effektmåttet stroke (ischemisk eller hemorragisk) och systemisk embolism och 2) död oavsett orsak. Andra sekundära effektmått innefattade olika kombinationer av stroke (hjärninfarkt eller hjärnblödning), död, allvarlig blödning och hjärtinfarkt.

Inkluderade var personer över 18 år gamla med permanent, persisterande eller paroxysmalt (≥ 60 sekunder vid ≥ 2 tillfällen ≥ 2 veckor senaste året) förmaksflimmer eller förmaksfladder och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- ålder minst 75 år och/eller
- tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism och/eller
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion < 40 procent och/eller
- diabetes mellitus
- behandling av hypertoni

Exkluderade var bland andra personer med

- förmaksflimmer/fladder på grund av reversibel orsak (tyreotoxikos, perikardit)
- mitralisstenos eller mekanisk hjärtklaffprotes,
- aktuellt strokeinsjuknande senaste 7 dagarna,
- ökad risk för allvarliga blödningar,
- allvarlig lever- eller njursjukdom (s-kreatinin > 221 $\mu\text{mol/l}$, GFR < 25 ml/min).

18 201 personer, medianålder 70 år, 65 procent män och medelvärde 2,1 i CHADS2-skalan, från 1034 kliniska centra och 39 länder ingick i ARISTOTLE-studien. 35 procent av personerna hade hjärtsvikt, 25 procent diabetes mellitus, 87 procent hypertoni, 14 procent tidigare hjärtinfarkt och 19 procent tidigare stroke. 31 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA) och 45 procent behandlades med statiner vid studiestart. 57 procent av personerna hade tidigare stått på långtidsbehandling (mer än 30 dagar) med AVK-läkemedel.

Personerna randomiserades genom central randomisering (1:1) dubbelblind enligt dubbel-dummy design till faktor Xa-hämmaren apixaban i dosen 5 mg x 2 och warfarin-placebo eller till warfarin dosjusterat till INR 2–3 och apixaban-placebo. En reducerad dos apixaban (2,5 mg x 2) alternativt warfarin gavs hos personer > 80 år, vikt under 60 kg eller s-kreatinin över 133 $\mu\text{mol/l}$. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point-of-care enhet. Stratifiering vid randomiseringen gjordes med avseende på tidigare warfarinbehandling och kliniskt center.

Uppföljningstiden var i genomsnitt 1,8 år. 97,9 procent av alla personer följdes upp vid studiens slut; 1,0 procent och 1,2 procent tog tillbaka patientgodkännande medan 0,4 procent saknade uppföljning i vardera behandlings-

grupp. 25,3 procent apixabanbehandlade och 27,5 procent warfarinbehandlade avbröt sin behandling i förtid. I 3,6 respektive 3,8 procent var orsaken död. Som vanligaste skäl till avbrytande av behandling angavs personernas eget beslut eller biverkan.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3 för de warfrinbehandlade personerna var i genomsnitt 62 procent (medianvärde 66 procent). Dessa TIR-värden är lägre än vad som rapporterats från svensk rutinsjukvård (76 procent) av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [14], där dock täckningsgraden är ofullständig med registrering av cirka 50 procent av svenska warfarinbehandlade personer.

Saknas någon information i studierna?

RE-LY-studien: Av personer som avbröt sin behandling i förtid (20,7 och 21,2 procent dabigatranbehandlade och 16,6 procent warfarinbehandlade) anges som huvudskäl patientens beslut hos 7,3 – 7,8 – 6,2 procent. Det saknas mer specifikt beskrivet orsaker till upphörd behandling i denna grupp samt specifika uppföljningsdata för dessa samt för de personer som avbröt behandlingen av andra skäl.

ROCKET AF-studien: Definitionerna av behandlade per protokoll och säkerhetspopulationen är oklar.

Hälsoekonomisk bedömning

I de försök till indirekta jämförelser som gjorts har det inte gått att statistiskt särskilja de tre nya orala antikoagulantia vare sig det gäller effekt eller kostnadseffektivitet. Eftersom de har samma pris är förnärvarande endast en jämförelse mot warfarin möjlig. Resultaten från Davidson et al för svenska förhållanden får därför gälla som kostnadseffektivitetsestimater för nya orala antikoagulantia som grupp i jämförelse med warfarin [16]. Vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke är kostnaden per vunnen QALY för behandling med de nya läkemedlen låg i jämförelse med behandling med warfarin.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European heart journal*. 2012; 33(12):1500-10.
2. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Eikelboom, J, Oldgren, J, Parekh, A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(12):1139-51.
3. Ezekowitz, MD, Connolly, S, Parekh, A, Reilly, PA, Varrone, J, Wang, S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American heart journal*. 2009; 157(5):805-10, 10.e1-2.
4. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in

- Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *American heart journal*. 2010; 159(3):340-7.e1.
5. Patel, MR, Mahaffey, KW, Garg, J, Pan, G, Singer, DE, Hacke, W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(10):883-91.
 6. Granger, CB, Alexander, JH, McMurray, JJ, Lopes, RD, Hylek, EM, Hanna, M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(11):981-92.
 7. Lopes, RD, Alexander, JH, Al-Khatib, SM, Ansell, J, Diaz, R, Easton, JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *American heart journal*. 2010; 159(3):331-9.
 8. Miller, CS, Grandi, SM, Shimony, A, Filion, KB, Eisenberg, MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2012; 110(3):453-60.
 9. Oldgren, J, Alings, M, Darius, H, Diener, HC, Eikelboom, J, Ezekowitz, MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Annals of internal medicine*. 2011; 155(10):660-7, w204.
 10. Lopes, RD, Al-Khatib, SM, Wallentin, L, Yang, H, Ansell, J, Bahit, MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9855):1749-58.
 11. Wallentin, L, Yusuf, S, Ezekowitz, MD, Alings, M, Flather, M, Franzosi, MG, et al. 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(9745):975-83.
 12. Wallentin, L, Lopes, RD, Hanna, M, Thomas, L, Hellkamp, A, Nepal, S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013; 127(22):2166-76.
 13. Auricula. Atrialt flimmer och antikoagulationsregister, Årsrapport 2009. 2009.
 14. Auricula. Atrialt flimmer och antikoagulationsregister, Årsrapport 2011. 2011.
 15. Schulman, S, Kearon, C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005; 3(4):692-4.
 16. Davidson, T, Husberg, M, Janzon, M, Oldgren, J, Levin, LA. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *European heart journal*. 2013; 34(3):177-83.

Rad: C207

Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA₂DS₂-VASc \geq 2)

Åtgärd: Warfarin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndets svårighetsgrad är stort. Risken för att drabbas av stroke, TIA eller perifer emboli är 3,3–20,3 procent per år. Effekten av antikoagulationsbehandling är god. Effekten av behandling med warfarin är något sämre, och risken för intrakraniell blödning är högre än vid behandling med nya antikoagulantia. Behandlingen fordrar regelbunden monitorering. I Sverige finns en lång klinisk erfarenhet av detta och Sverige har påtagligt bättre behandlingsresultat, med färre rapporterade biverkningar i form av blödningar, än vad som rapporterats från andra länder. Vid välinställd warfarinbehandling finns därför sällan anledning att byta behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 2,9 procent av den vuxna befolkningen (\geq 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer kan vara asymtomatisk men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfäddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier. Riskbedömning sker ofta enligt CHA₂DS₂VASc där C = cardiacinsufficiency, hjärtsvikt ger (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (\geq 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Fler poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Risken för stroke, TIA eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid Chads-Vasc 0; 1 procent vid Chads-Vasc 1 och 3,3–20,3 procent vid Chads-Vasc \geq 2 [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke ger warfarin

- en absolut riskreduktion på 1,6 procentenheter per år samt en relativ riskreduktion på 26 procent (95-procentigt konfidensintervall 3–43) på mortaliteten jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion primär- och sekundärpreventivt på 2,7 respektive 8,4 procentenheter per år samt en relativ riskreduktion på 64 procent (95-procentigt konfidensintervall 49–74) för stroke jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk på 0,3 procentenheter per år samt en ökad relativ risk på 2,4 procent (95-procentigt konfidensintervall 1,2–4,6) för allvarlig icke intrakraniell blödning jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av warfarin på intrakraniell blödning vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke.

En minskad risk att insjukna i stroke på grund av behandling med warfarin bedöms som mycket kliniskt relevant. De placebokontrollerade studierna är publicerade 1993 eller tidigare. Därefter har man, på grund av den goda effekten, endast jämfört warfarin med andra typer av blodförtunnande läkemedel, placebstudier har inte varit aktuella.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med warfarin innebär en ökad risk för allvarlig blödning där den relativa risken uppskattas till 2,4 (95-procentigt konfidensintervall 1,2–4,6).

Det föreligger också en ökad risk motsvarande 0,2 procent per år för intrakraniella blödningar under pågående warfarinbehandling. Ett välreglerat blodtryck samt välbehandlade warfarinpatienter med ett INR motsvarande 2,0–3,0 minskar risken för blödning.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter publicerade av Hart 1999 samt 2007 [2, 3] där samma sex randomiserade studier med 2900 personer med förmaksflimmer ingår. De behandlades antingen med warfarin eller placebo i fem studier och med warfarin eller ingen behandling eller acetylsalicylsyra i en studie. Medelåldern var 69 år vid inklusion, 29 procent var kvinnor och 20 procent hade tidigare haft stroke eller TIA. Medeluppföljningen var 1,6 år. En av studierna är sekundärprofylaktisk medan de övriga är primärprofylaktiska.

Strokerisken var 4,5 procent per år primärpreventivt samt 12 procent per år för de som tidigare haft en stroke eller TIA. Med warfarinbehandling fick man en relativ riskreduktion på 64 procent (95-procentigt konfidensintervall

49–74). Den absoluta riskreduktionen för alla stroke var 2,7 procentenheter per år primärpreventivt och 8,4 procentenheter vid sekundärprevention. Studierna som ingår i metaanalyserna genomfördes för mer än 20 år sedan och vården har under den tiden förändrats bland annat med optimering av övriga kardiovaskulära riskfaktorer.

Mot bakgrund av den historiska informationen omnämns även en annan systematisk översikt genomförd på senare tid [4]. Fokus i den studien var säkerhet och effektivitet vid warfarinbehandling hos personer med förmaksflimmer, studerat i åtta stora nyligen publicerade randomiserade studier. I metaanalysen ingår 32 053 personer med en uppföljning av totalt 55 789 patientår. Patienterna randomiserades antingen till warfarin eller ximegalatran i två studier eller idraparinux, ASA, ASA i kombination med klopidogrel, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban. Det fanns en signifikant heterogenitet mellan studierna i den systematiska översikten. Andelen personer med CHADS2Score > 2 varierande från 28 till 87 procent. Andelen warfarinnaiva patienter varierade i studierna från 39,8 till 85 procent och terapeutiska INR-nivåer från 55 till 68 procent. Den årliga incidensen av stroke eller systemiska embolier hos warfarinbehandlade patienter var dock låg, motsvarande 1,66 procent (95-procentigt konfidensintervall 1,41–1,91), men högre hos äldre (2,27 procent), bland kvinnor (2,12 procent) samt vid tidigare stroke (2,64 procent). Allvarliga blödningar uppstod hos 1,4–3,4 procent per år.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om CHA2DS2VASc eftersom man förfinat riskbedömningen för stroke efter att de studier som ingår i metaanalyserna initierades. Det saknas information om antalet patienter som tog antikoagulantia innan de inkluderades i studierna liksom om bortfall under studietiden.

Hälsoekonomisk bedömning

I de försök till indirekta jämförelser som gjorts har det inte gått att statistiskt särskilja de tre nya orala antikoagulantia vare sig det gäller effekt eller kostnadseffektivitet. Eftersom de har samma pris är förnärvarande endast en jämförelse mot warfarin möjlig. Resultaten från Davidson et al för svenska förhållanden får därför gälla som kostnadseffektivitetsestimater för nya orala antikoagulantia som grupp i jämförelse med warfarin [5]. Vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke är kostnaden per vunnen QALY för behandling med de nya läkemedlen låg i jämförelse med behandling med warfarin.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European heart journal*. 2012; 33(12):1500-10.

2. Hart, RG, Benavente, O, McBride, R, Pearce, LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1999; 131(7):492-501.
3. Hart, RG, Pearce, LA, Aguilar, MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007; 146(12):857-67.
4. Agarwal, S, Hachamovitch, R, Menon, V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2012; 172(8):623-31; discussion 31-3.
5. Davidson, T, Husberg, M, Janzon, M, Oldgren, J, Levin, LA. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *European heart journal*. 2013; 34(3):177-83.