

Snårigt om antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer

Svårbegriplig »priolista« i nationella riktlinjerna – nya studier kan klarna sikten



THOMAS MOOE, docent, överläkare, hjärtenheten, område medicin, Östersunds sjukhus
thomas.mooe@medicin.umu.se

Antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer är ett svåröverskådligt område. Detta avspeglas i de många metaanalyser och behandlingsrekommendationer som finns. Den senaste metaanalysen ger en uppfattning om vilka absoluta vinster i procentenheter per år som finns att hämta vid primärprevention av stroke: behandling med warfarin 2,7, behandling med acetylsalicylsyra (ASA) 0,8–1,9 och warfarin jämfört med ASA 0,7 [1].

Två nya studier ger ytterligare information om behandlingseffekter. I BAFTA-studien inkluderades 973 personer, som var minst 75 år gamla [2]. Warfarin minskade strokerisken med 1,8 procentenheter per år vid jämförelse med 75 mg ASA.

I ACTIVE W-studien inkluderades 6 706 personer [3]. Warfarin minskade strokerisken med 1,0 procentenhet per år vid jämförelse med kombinationen 75 mg ASA + 75 mg klopidogrel.

Bedömningen kompliceras av att en stor del av de inkluderade personerna behandlades med warfarin före randomisering, cirka 40 procent i BAFTA och cirka 77 procent i ACTIVE W. I prespecificerade separata analyser visade det sig att den preventiva effekten var mindre i grupperna utan föregående warfarinbehandling; i BAFTA minskade den absoluta vinsten till 1,1 procentenheter per år.

Warfarin är således effektivare än ASA, men den genomsnittliga vinsten är måttlig. Vid låg risk för stroke finns ingen vinst att hämta, vid hög risk kan vinsten vara betydande. Patienterna måste alltså bedömas avseende risknivå innan warfarinbehandling startas. Möjlig vinst måste också vägas mot risken för blödning.

Senaste internationella riktlinjer från

2006 rekommenderar warfarinbehandling om mer än en måttlig riskfaktor för stroke föreligger. Som måttlig riskfaktor räknas hjärtsvikt, hypertoni, ålder över 75 år samt diabetes.

I de nya nationella riktlinjerna för hjärtsjukvård 2008 finns rekommendationer angående antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer. I detta nummer av Läkartidningen ger Anders Själander och medarbetare en bakgrund till rekommendationerna. De centrala punkterna är aktuell dokumentation för warfarin respektive ASA, värdering av blödningsrisk samt stratifiering av patienterna avseende risk för stroke.

Måttligt robust dokumentation

Anders Själander och medarbetare redogör för behandlingseffekten av warfarin respektive ASA. Relativa och absoluta behandlingseffekter presenteras från den senaste metaanalysen på området [1].

I klinisk vardag är frågeställningen som regel inte att behandla eller att avstå från aktiv behandling utan vilken aktiv behandling som är bäst. En direkt jämförelse mellan aktuella preparat är då nödvändig för att få ett säkert beslutsunderlag. Ett flertal sådana studier har gjorts, och patientunderlaget är lika omfattande som för jämförelserna mellan warfarin respektive ASA och placebo/kontroll.

I Harts och medarbetares metaanalys gav warfarin en relativ riskreduktion på 38 procent jämfört med ASA; 95 procents konfidensintervall (KI) 18–52. Analysen innehåller en studie (EAFT) som enbart gäller sekundär prevention (patienterna har tidigare haft en stroke) [1]. Det är av intresse att hålla isär primär och sekundär prevention. Vid enbart primär prevention blir den relativa riskreduktionen 21 procent; 95 procents KI –9–43, dvs inte signifikant.

Som nämnts ovan har BAFTA-studien nyligen publicerats, och den finns inte med i Harts och medarbetares metaanalys. Läggs den in i analysen ger warfarin en relativ riskreduktion på 32 procent;

95 procents KI 10–48, dvs åter signifikant. Om endast patienter som inte warfarinbehandlades före randomisering inkluderas blir skillnaden gränssignifikant, <http://www.moore.eu/metaanalyser.html>.

Denna enkla sensitivitetsanalys visar att metaanalysens utfall är måttligt robust. Warfarin är effektivare än ASA enligt det sammantagna studieunderlaget, men skattningen har ett ganska brett konfidensintervall.

Blödningsrisken måste beaktas

Både ASA och warfarin medför ökad risk för allvarlig blödning; Anders Själander och medarbetare anger den årliga risken till 1,3 respektive 2,2 procent. De senast publicerade studierna, BAFTA och ACTIVE W, har uppmärksammat för en anmärkningsvärt låg förekomst av allvarlig blödning. Detta kan förklaras av bl a ett noggrant urval av patienter och en bra behandlingskvalitet. En stor andel av patienterna behandlades med antikoagulantia vid studiestart, cirka 40 procent i BAFTA och 77 procent i ACTIVE W, vilket minskar risken för blödning på grund av patientselektion.

Utänför randomiserade studier noteras oftast en högre blödningsrisk, i synnerhet om patienterna inte tidigare behandlats med antikoagulantia. Detta il-

SAMMANFATTAT

Riskvärdering avseende tromboembolism ska göras inför antitrombotisk behandling. CHADS₂-schemat är enklast att använda.

Patientpopulationerna i de senaste studierna som påvisat en vinst med warfarinbehandling jämfört med acetylsalicylsyra har haft en genomsnittlig CHADS₂-poäng på cirka 2.

Alla patienter som får warfarinbehandling ska registreras, och databasen ska följas upp avseende bl a blödningskomplikationer.

Tillstånds- och åtgärdslistan (priolistan) för antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer i de nya nationella riktlinjerna är svårförståelig och behöver revideras.

lustreras av en aktuell studie som redovisar en årlig risk för allvarlig blödning på 7,2 procent efter nyinsättning av warfarin hos patienter över 65 år [4].

Risk för blödning måste således noggrant beaktas. Som Anders Själander och medarbetare påpekar är kvalitetssäkring av behandlingen mycket viktig. Samtliga patienter som ordineras warfarinbehandling ska registreras och databasen följas upp regelbundet avseende komplikationer. Att kombinera ASA och warfarin är olämpligt. Effekten är inte säkert bättre, men blödningsrisken ökar markant.

Grova faktorer för att bedöma strokerisk

Prediktion av strokerisk baserar sig på användning av riskfaktorer som är kopplade till stroke. De vanligast förekommande är tidigare stroke (starkast samband), ålder, hypertoni, diabetes och hjärtsvikt/nedsatt vänsterkammarmfunktion. Kravet har som regel varit att de olika riskfaktorerna ska vara signifikant kopplade till strokerisk efter multivariat korrigering för andra faktorer av betydelse.

Riskfaktorerna är i sig inte särskilt noggrant definierade. Ingen skillnad görs mellan t ex lindrig, perfekt behandlad hypertoni eller diabetes respektive svår, dåligt reglerad sjukdom. Riskfaktorerna har inte heller alltid fallit ut signifikant i den multivariata analysen, vilket gäller t ex hjärtsvikt. Det är alltså ganska grova faktorer som används.

Det finns fem olika scheman för att förutsäga tromboembolisk risk vid förmaksflimmer. Anders Själander och medarbetare presenterar CHADS₂-schemat som slagit igenom brett, sannolikt eftersom det är det enda indexsystem som är möjligt att komma ihåg.

Om man försöker identifiera patienter med låg respektive hög risk är utfallet beroende på vilket schema man använder. I en nyligen publicerad studie varierade andelen patienter med låg respektive hög skattad risk mellan 12 och 37 procent respektive mellan 16 och 80 procent beroende på vilket schema som användes [5]. I samma studie konstateras att skattningen av risk på individnivå är mycket bristfällig.

I praktisk verksamhet behöver vi trots dessa brister göra en riskbedömning, men man bör vara medveten om de svagheter som finns. CHADS₂-schemat är för närvarande mest användbart. I de senaste studierna som påvisat en vinst av warfarinbehandling jämfört med ASA har CHADS₂-poäng varit cirka 2 [2, 3].

Snåriga riktlinjer

Antitrombotisk behandling vid för-

maksflimmer är således ett snårigt område, och denna snårighet tycks delvis ha smittat av sig på de nya nationella riktlinjerna. Riktlinjerna består av ett vetenskapligt underlag, ett beslutsstöd och en bilaga med tillstånds- och åtgärdslista, »priolistan«.

När det gäller riskfaktorer är terminologin svårhanterlig. I det vetenskapliga underlaget delas de upp i starkare och svagare riskfaktorer, och dessa anges. I beslutsstödet rekommendationer används beteckningen »allvarlig« och »måttlig« utan definition och i priolistan »hög« respektive »måttlig«, men eftersom läsaren inte vet vilka faktorer som avses blir rekommendationerna svåra att tillämpa.

När det gäller blödningar anges i det vetenskapliga underlaget att warfarin ger ökad risk för blödning jämfört med ASA (evidensstyrka 1). I beslutsstödet rekommendationer sägs dock att om warfarinbehandlingen är välskött är blödningsrisken inte större än vid ASA-behandling. Mortaliteten reduceras inte vid warfarinbehandling enligt det vetenskapliga underlaget (evidensstyrka 1), men i priolistan anges att man erhåller en liten till måttlig påverkan på risk för förtida död.

I priolistan skiljs på förmaksflimmer med duration >48 timmar och attackvist förmaksflimmer. Vid förmaksflimmer >48 timmar och förekomst av minst en måttlig riskfaktor får warfarinbehandling rekommendation 4, medan vid attackvist förmaksflimmer och förekomst av en (ospecificerad) riskfaktor ges rekommendationen 2, dvs högre angelägenhetsgrad.

ASA-behandling är enligt priolistan »icke-göra« vid attackvist förmaksflimmer med en (ospecificerad) riskfaktor, men vid förmaksflimmer >48 timmar krävs minst två måttliga riskfaktorer eller en hög (ej definierad) riskfaktor för att ASA ska vara »icke-göra«.

Detta är onekligen ingen lättsmält brygd, och när rekommendationen för attackvist förmaksflimmer ges evidensstyrka 2 blir det ännu mer problematiskt. Det går inte att förstå hur priolistan i sin nuvarande utformning ska kunna underlätta prioriteringarna vid antitrombotisk behandling i klinisk vardag. När det gäller prioriteringen vid förekomst av endast en riskfaktor är det också svårt att se kopplingen till befintliga studier, evidensgraden är angiven till 2.

Flera megastudier på gång

Antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer är ett stort och växande problem, vilket innebär att ett effektivt

läkemedel har en mycket stor ekonomisk potential.

Detta har naturligtvis läkemedelsindustrin noterat, och aldrig tidigare har så många megastudier startats. I RE-LY-studien, som omfattar cirka 18 000 patienter, jämförs den perorala trombinhämmaren dabigatran med warfarin. De perorala faktor Xa-hämmarna apixaban och rivaroxaban jämförs med warfarin i ARISTOTLE- respektive ROCKET-studien. Dessa inkluderar cirka 16 500 respektive 14 000 patienter. I BOREALIS-studien jämförs den parenterala faktor Xa-hämmaren idraparinux med warfarin hos 9 600 patienter. I AVERROES-studien inkluderas 6 200 patienter för jämförelse mellan apixaban och ASA.

De första resultaten kommer från RE-LY-studien, som beräknas kunna avslutas inom cirka 1 år.

Denna massiva forskningsinsats kommer med all sannolikhet att innebära att behandlingsalternativ med samma effektivitet som warfarin blir tillgängliga inom några år. Om blödningsproblemet kommer att minska återstår att se. En enklare behandlingsrutin, mer förutsägbar effekt och färre interaktioner vid behandling med de nya medlen medför sannolikt att betydligt fler patienter kan fullfölja behandlingen och därmed få tillgång till en bra trombosprofilax.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren deltar som prövare i BOREALIS-studien.*

REFERENSER

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al; BAFTA investigators. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFITA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493-503.
- 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;367:1903-12.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-96.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomeroy NK, Singer DE. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:810-5.