

ANTITROMBOTISK BEHANDLING VED ATRIEFLIMREN "State of the Art 2000"

John Godtfredsen

Atrieflimren - epidemiologi og klinik

Der er nu ingen tvivl om, at atrieflimren's hyppighed i den kardiologiske klinik er kraftigt tiltagende, incidensen i Danmark ligger således imellem 0,3 og 1,5 % i aldersgrupperne 60-89 år (højest for mænd), hvor den i 1970'erne var 0,2 - 0,8% samtidig med at mortaliteten ved atrieflimren er faldende (1). Antallet af patienter i antikoagulansbehandling (AK-behandling) er også øget betydeligt - en fordobling siden 1990 - givetvis pga en tiltagende udbredt anvendelse heraf ved atrieflimren (2). Se **tabel 8**.

Atrieflimren er et symptom; oftest med anden underliggende kardial patologi, og altid med elektrofysiologisk eller morfologisk atrial patologi (13).

Atrieflimren præsenterer sig klinisk i forskellige typer eller stadier: Akut (transient), persisterende (paroxysmatisk) og permanent (kronisk), hver type med sin egen tromboemboliske risikoprofil (10, 14).

Apopleksi ved atrieflimren har en dårlig prognose: Mortalitet 33% vs. 17% hos patienter i sinusrytme og et betydeligt dårligere funktionsniveau pga større neurologisk deficit (61).

Antitrombotisk behandling af atrieflimren, alment

Siden 1994, da AFI-studiet blev publiceret (16) har udviklingen været rapid med nye, originale data og især mange nationale, skandinaviske og internationale guidelines og reviews (3-12), hvoraf nogle er særlig ekscellente (5, 9).

Herved er flere indikationsområder blevet klarificeret, mens det på andre områder stadig er nødvendigt med en pragmatisk fortolkning af den foreliggende, bedste evidens.

Fordi den tromboemboliske risiko både er type-relateret og patient-relateret, kan en generel "koge-bog's" tilgang til tromboembolisk prævention ikke anbefales.

Hjørnestenen ved valg af indikationer for AK-behandling er derfor individuel, kasus-baseret vurdering af risikofaktorer for at opnå en sikker balance imellem den tromboemboliske risiko og den estimerede blødningsrisiko, som antitrombotisk behandling altid påfører patienten. (6, 10, 11).

Erfaringen viser, at en klinisk baseret gruppering i lav, middel og høj tromboembolisk risiko er mulig: Se **tabel 1** (8, 15).

Tabel 2 viser den evidensbaserede tromboemboliske risiko ved de forskellige typer af atrieflimren (16-22), og angiver basisrisikoen for apopleksi i baggrundspopulationen. Den er ca. 0,3% per år generelt, og ca. 0,5% hos patienter > 60 år (40).

Blødningsrisikoen ved atrieflimren er undersøgt i talrige studier; nogle repræsentative er vist i **tabel 3** (23-26), hvoraf det ses, at blødningsrisikoen "i det virkelige kliniske liv" er højere end i de publicerede trials, hvilket medfører problemer, dels ved den individuelle risikovurdering og dels vedrørende organisationen af antitrombotiske, præventive strategier.

En forudsætning for at drive kvalitetssikret antitrombotisk behandling er, at den enkelte klinik monitorerer og opdaterer antallet af blødningskomplikationer (8); dette fordi en kritisk medicinsk teknologi vurdering af AK-behandling ved atrieflimren finder, at margenen imellem gavn og skade kan være ukomfortabelt tynd (27).

Langtids AK-behandling af høj kvalitet kræver, at antallet af større (incl. fatale og intracerebrale) blødninger ikke overstiger 1,5% per år; og en samfundsmæssig økonomisk gevinst ved AK-behandling af atrieflimren fordrer samme, lave blødningsniveau (28), selv hos de ældste patienter over 75 år (60).

Permanent, kronisk atrieflimren

AFI studiet (16) har angivet den bedst tilgængelige evidens for vurdering af risiko faktorer hos patienter med atrieflimren uden antitrombotisk behandling (**tabel 4**).

Den terapeutiske konsekvens heraf er:

Alle atrieflimren patienter > 65 år, med og uden risikofaktorer, er kandidater til warfarin behandling som primær prævention.

Hvis patienterne har haft en klinisk sikker tromboembolisk komplikation er apopleksirisikoen meget høj (10-12% per år), hvorfor sekundær prævention med warfarin er obligatorisk i denne gruppe (22).

Ved warfarinbehandling som primær prevention er den absolutte reduktion i de primære endepunkter (overvejende apopleksi) 1,8 - 6,9% per år, middelværdi 3,8%, hvilket svarer til ca. een undgået apopleksi for hver 25 behandlede patienter (NNT = number needed to treat), se tabel 4 (16).

Ved sekundær prævention er den absolutte reduktion endnu større: 8 %, hvilket svarer til en NNT på 12 patienter per år (22).

Høj-risiko patienter kan defineres med forskellige sæt af kliniske og ekkokardiografiske kriterier, **tabel 5** (41), og lav-risiko patienter er de patienter, som efter en grundig udredning ikke har nogen påviselig risikofaktor.

I AFI (16) studiet udgjorde lav-risiko patienterne 17%, men om dette også er tilfældet i den samlede population af AF-patienter udenfor trials og i de akademiske centre er ikke sikkert, jfr. diskussionen heraf nedenfor (45).

Ved AK-behandling på ovennævnte indikationer skal INR ligge på et niveau sv. t. 2,0 - 3,0; idet den tromboemboliske risikorate stiger 3-fold allerede ved en INR på 1,7 (30, 31).

Tabel 6 viser de aktuelle rekommendationer ved permanent, kronisk atrieflimren, som er understøttet af både AHA og ESC (6, 8, 10-12). Se iverigt **appendix**.

Imidlertid arbejdes der hele tiden på at forfine og justere risikofaktorerne for at optimere selektionen af patienter til den størst mulige gavn af AK-behandlingen; således har ACCP nyligt udsendt rekommendationer fra den 6. konsensuskonference (42), som opererer med en mellemgruppe af patienter med s.k. moderat risiko: Patienter 65-75 år; og patienter med enten diabetes eller koronarsygdom; men ved begge disse risikofaktoreres samtidige tilstedeværelse er der tale om høj risiko. Denne justering tilbagefører i virkeligheden anbefalingerne til vores egne fra 1997 (8, 44), og indebærer at der i aldersgruppen 65-75 år skal tages særligt hensyn til patienternes individuelle præferencer mht valget imellem warfarin og acetylsalicylsyre (ASA), se **tabel 6**.

Persisterende, paroksyttisk atrieflimren (PAF) og ASA behandling

Mange patienter med PAF har en lav tromboembolisk risiko, omend den kan variere fra 1,3 - 5,6% per år (17, 18) dog uden at hverken risikoen eller effekten ved PAF er acceptabelt vurderet i prospektive, randomiserede studier. Dog har man i et nyligt arbejde fra SPAF-gruppen vurderet risikoen hos ældre PAF-patienter (66 år) sammenlignet med patienter med permanent AF og fandt efter 2 års opfølgning samme risiko på hhv. 3,2 og 3,3%; høj-risiko PAF patienter (efter de sædvanlige kriterier) havde en apopleksirate på 7,8% per år (43).

Der foreligger en klinisk, relevant sammenhæng imellem PAF, lav tromboembolisk risiko og muligheden for ASA behandling, som det fremgår af **tabel 7**, hvor andelen af PAF patienter i de indgåede studier varierede fra 0% i AFASAK 2 (32) til 12% i AFI (16); og til 28% i SPAF 3 (33) og SIFA (34), mens PATAF studiet (35) havde 17%.

Doseringen af ASA er ikke sikkert fastlagt, men der er ud fra analogislutning til anvendelsen ved iskæmisk hjertesygdom næppe grund til højere dosis end 75-150 mg.

Distinktionen imellem PAF og permanent, kronisk atrieflimren er klart mindre væsentlig end imellem høj- og lav-risiko patienter; hvilke sidste, som tabel 7 viser, under behandling med ASA havde en tromboembolisk risiko på kun 1,0 - 3,5% per år, som næppe vil kunne nedsættes yderligere med warfarin behandling under hensyn til blødningsrisikoen (5, 11).

Individuel risikofaktor vurdering skal baseres både på kliniske og ekkokardiografiske variabler, og dette gælder både PAF patienter og patienter med kronisk atrieflimren (18, 36, 37, 43).

Den antitrombotiske effekt af ASA er vurderet i en metaanalyse på individuelle patientdata fra AFASAK, SPAF 1 og EAFT studierne (38). Den relative risiko-reduktion ved primær og sekundær prævention med ASA var kun 21% (CI 95% 0-38%), hvilket svarer til maksimalt halvdelen af warfarin's effekt (68%, CI 95% 50-79%) (16).

Lav-risiko patienter (i ASA behandling) skal ved opfølgning revurderes jævnligt med hensyn til opståen af tromboemboliske risikofaktorer, som vil kunne medføre ændring til egentlig AK-behandling med warfarin (11).

Tilsvarende skal patienter i langtids warfarin behandling revurderes med passende intervaller med hensyn til opståen af kontraindikationer, og dermed ændring til ASA behandling (8).

Lav-dosis warfarin

For at nedsætte blødningsrisikoen har der i nyere studier været forsøgt et regime med fixeret lav-dosis warfarin (32-35, 37), men resultaterne har vist, at et INR niveau under 2.0 er utilstrækkeligt til sikker tromboembolisk prævention, og denne strategi kan derfor ikke anses for klinisk acceptabel (39); end ikke kombinationen lav-dosis warfarin med ASA frembyder nogen fordel frem for ASA alene (11). Se **tabel 7**.

Akut (transient) atrieflimren og DC konvertering (tabel 2)

Atrieflimren betegnes akut, når varigheden med stor sandsynlighed ikke overstiger 48 timer, og hvor sinusrytme umiddelbart kan genetableres, enten spontant eller efter elektrisk eller farmakologisk konvertering (14). Et observationsstudie har vist, at den tromboemboliske risiko i denne situation er 0,8% per år (19).

Ved elektiv DC konvertering under stabil warfarin behandling er risikoen kun 0,2% -0,5% per år (20, 21), men det skal understreges, at prospektive, randomiserede undersøgelser i disse situationer ikke foreligger. Anvendelse af transøsofageal ekkokardiografi til at risikostratificere de akutte patienter kan endnu ikke anbefales som klinisk rutine (20, 55).

Ovenstående fortolkes til praktisk, klinisk brug således:

Hvis akut atrieflimren eller atrieflagren med sikkerhed har varet < 48 timer kan der umiddelbart konverteres til sinusrytme uden warfarinbehandling; ved samtidig betydelig

hjertheinsufficiens og nødvendig, kraftig diuretisk behandling anbefales - rent pragmatisk - heparinbehandling, doseret som lavmolekylært heparin subcutant (5).

Før elektiv DC konvertering skal patienten warfarinbehandles i 3-4 uger til stabilt INR niveau 2,0-3,0, og warfarin skal fortsættes i mindst 4 uger post-DC, eller indtil stabil sinusrytme skønnes opnået (4, 8).

Implementering af AK-behandling i klinisk praksis

Uanset justeringer og mindre ændringer, har rekommandationerne om INR-styret AK-behandling ved atrieflimren stort set været fast etablerede siden 1994 (44), og fikseret lavdosis warfarin er ikke en acceptabel mulighed (32). Studier med anvendelse af peroral antitrombin pågår, men vil ikke give resultater før om nogle år.

Tabel 8 viser udviklingen i AK-behandling i Danmark (2).

Ved implementering i den daglige klinik af den således veldokumenterede effekt af hhv. warfarinbehandling til høj-risiko patienter og ASA til lav-risikopatienter, rejser der sig tre meget påtrængende spørgsmål:

1. Findes der et "optimalt" mål for antallet af AF-patienter, der skal have og rent faktisk får hhv. AK-behandling og ASA i henhold til de givne kriterier og rekommandationer ?
2. Kan effekten fra trials genfindes i daglig klinisk praksis, eller m.a.o. viser den i trials påviste effekt sig også i virkeligheden ?
3. Er blødningsbivirkningerne - som i trials var acceptabelt lave - også acceptable, og forudsigeligt målbare i daglig klinik ?

For at besvare disse spørgsmål har interessen i de senere år samlet sig om de barrierer som hindrer en optimalt udbredt anvendelse af AK-behandling (45), udsprunget af den opfattelse – især i de akademiske centre – at alt for få patienter med AF får warfarin, et beklageligt faktum, som er vist i mange arbejder, **tabel 9**.

Som eksempel fandt et skotsk studie fra 1999 hos patienter med apopleksi i forløbet af kendt atrieflimren, at kun 22% uden kontraindikationer faktisk fik AK-behandling, mens 32% fik ASA. Man konkluderer - forsigtigt - at AK-behandling formentlig er "underused" ved atrieflimren (54). Se iøvrigt **tabel 10**.

Imidlertid er den optimale anvendelse af en given behandling jo ingenlunde fastlagt i de randomiserede studier, hvor en signifikant effekt er dokumenteret. De højselektede patienter i kliniske trials ligner ikke nødvendigvis patienterne ude i det virkelige, kliniske liv.

De kliniske trials, som viste klar effekt af præventiv AK-behandling, rekrutterede kun fra 6-40% af screenede patienter - altså næppe et repræsentativt udtryk for hele populationen af patienter med atrieflimren.

Flere studier - mest i primærsektoren - i UK har undersøgt dette problem.

I en nylig engelsk populationsundersøgelse kunne det vises, at imellem 41 og 61% af alle atrieflimren patienter over 65 år var i høj-risiko, og således ville have sikker gavn af AK-behandling (29). Samme undersøgelse viste, at ca. 30-40% af patienter > 75 år og ca. 10% af patienter 65-74 år havde irreversible kontraindikationer for warfarin behandling, se **tabel 11**. Dette studie er meget vigtigt for vurderingen af, om en given population af AF-patienter er optimalt behandlet eller ej, og nye data fra en stor kohorte af ambulante patienter fra USA viste således også, at alderstærskelen (i.e. de 65-75 årige uden andre risikofaktorer) havde en dramatisk effekt på antallet af patienter i hhv. lav- og høj-risikogrupperne (46). Andelen af lav-risiko patienter varierede fra 11% til 23% og 29% afhængig af om der blev anvendt kriterier fra hhv AFI, ACCP eller SPAF.

Udmøntet i daglig klinik fandt et engelsk studie (aldersmean 68,4 år) således lav-risiko hos 14%, middel-risiko hos 62% og høj-risiko hos 24%, men også en signifikant underbehandling af de > 75 årige både med AK og ASA. Dette understreger, at den kliniske beslutning om optimal AK-behandling skal baseres på vurdering af individuel risiko snarere end på alder (56). To nylige studier fra almen praksis undersøgte hvor mange (overvejende ældre) patienter det - efter grundig individuel information og vurdering af patient-præferencer - var muligt at AK-behandle (47, 48). Den maksimale andel var hhv. 52% og 61% høj-risiko patienter svarende til en betydelig diskrepans overfor fx AFI studiets 89% og ATRIA studiets 71%.

Årsagen hertil er "patient-barrieren", der især er tilstede hos de mange meget gamle (> 80 år), som finder det helt naturligt at afslå en iøvrigt veldokumenteret præventiv behandling; altså en slags "informed dissent".

En italiensk geriatrisk undersøgelse bekræfter, at der blandt de meget gamle er en klar overvægt af de allerældste patienter (54%), som simpelthen er for affældige til AK-behandling pga faldtendens, neurologiske deficit og transportproblemer, og som derfor skal behandles med ASA (49).

Konklusionen mht til implementering af AK-behandling "ude i praksis" bliver da, at højest ca. 50% af alle (gamle og ældste) patienter med atrieflimren henholdsvis er egnede til, opfylder høj-risiko kriterierne og iøvrigt selv foretrækker warfarinbehandling.

Det kan således ikke forventes, at den akademiske "terapeutiske grådighed", som på basis af de store trials anbefaler at 70-90% af AF-patienterne AK-behandles, overhovedet kan føres ud i livet.

Det andet spørgsmål, om resultaterne fra trials nu også "virker i praksis" er søgt besvaret i 4 nylige studier, et canadisk (praksisregi), engelsk, norsk (i hospitalsregi) og dansk (50-53). De tre første omfatter ambulante, prospektivt opfulgte patienter og finder alle en klar reduktion i antallet af apopleksier på AK-behandling med warfarin, og af samme størrelsesorden som i de store trials. Frost & al.'s studie er registerbaseret, og finder på oral AK-behandling en reduceret apopleksirisiko hos mænd, men ikke hos (nordjyske) kvinder.

Konklusionen på dette problem er, at AK-behandling i praksis virker ganske som forventet fra de dokumenterende trials.

Blødningsrisikoen ved AK-behandling af (især gamle) med atrieflimren skal tages alvorligt. I de mange studier der foreligger herom er alderens rolle uklar, idet ca. halvdelen finder en selvstændig aldersrisiko, mens resten finder at alderen blot er covariat med comorbiditet fx skjulte neoplasmer, non-komplians, diætbrist, og øget medikamentinteraktion (59).

I AFASAK 2 studiet fandtes blødninger at være en hovedårsag til patienternes ophør med deltagelse, ligeligt fordelt imellem warfarin og ASA og aldersuafhængigt (57).

Et væsentligt nyere arbejde angiver en prospektivt valideret metode til risikoscorening af blødningsraten (58). Baseret på 4 grupper af enkle kliniske data (alder > 65; anamnestisk apopleksi el. gastrointestinal blødning; tidligere AMI, lav hæmatocrit, høj kreatinin og diabetes) kunne man præcist forudsige raten af større blødninger i hhv. lav, middel og høj risiko: 0,8, 3,0 og 13% årligt (se **tabel 12**).

Intensiteten (for høj INR), varigheden af AK-behandling og medicininteraktioner er de væsentligste ikke-morbiditetsrelaterede faktorer for blødning (59). Dette betyder, at selv hos høj-risiko patienter skal indikationen for langtidsbehandling med warfarin hos de gamle patienter være endog meget solid.

Konklusion om blødningsrisiko: Denne kan nu - ganske ligesom tromboembolirisikoen - kvantiteres og stratificeres, og skal derfor selvfølgelig indgå i enhver individuel risikovurdering inden klinisk beslutning om at antikoagulere en given patient.

Vigtigste fakta ved antitrombotisk behandling af atrieflimren

- alle Afib patienter > 65 år er kandidater til warfarin behandling
- individuel risikofaktor vurdering ved Afib før warfarin behandling er essentiel
- individuel vurdering af blødningsrisiko er essentiel
- lav-risiko Afib patienter og mange patienter med pAF kan behandles med ASA
- atrieflagren skal vurderes som Afib (dårlig dokumentation)
- lav-dosis warfarin ved Afib er ikke acceptabelt; INR skal være 2.0 - 3.0
- i klinisk almen praksis er AK-beh. kun mulig hos ca. 40-60% af alle egnede
- patientens afslag på AK-behandling er formentlig vigtigste årsag til warfarin underbehandling

Appendix

Rekommendationer for AK-behandling ved atrieflimren:

American Heart Association (Prystowsky & al. 1996):

- den totale, cerebrale tromboemboliske byrde er ca. 7% p.a. (incl. silent infarcts)
- risiko-stratificering er "a crucial determinant of optimal thromboembolic prevention"

Rekommendationer:

Primær prævention:

Lav-risiko ptt. (< 65 år): ASA 75-325 mg + opfølgning mht udvikling af R/F

Høj-risiko ptt. (65-75 år uden kontraindikationer): Warfarin

> 75 år: Tæt INR kontrol, (med kontraindikationer): ASA

Sekundær prævention: Warfarin, hvis ingen kontraindikationer

ASA, kun ved kontraindikationer

European Society of Cardiology (Lévy & al. 1998):

- overall tromboembolisk risiko ved NVAF: ca. 5% p.a.

- risk-benefit evaluering for hver patient, individuelt

- INR 2,0 - 3,0

Rekommendationer:

Patient selektion til warfarin:

alder > 65 år anamnestisk hypertension, AMI, DM, CHF/LV dysfunktion el. tidligere stroke/TCl; stort LA el. LA- "smoke"/trombe

Patient selektion til ASA:

kun hos lav-risiko ptt.

kun ved kontraindikationer for warfarin

PAF-patienter følger samme risiko-evaluerings principper.

Referencer:

1. Frost L, Engholm G, Møller H, Husted S. Decrease in mortality in patients with a hospital diagnosis of atrial fibrillation in Denmark during the period 1980-1993. *Eur Heart J* 1999; 20: 1592-9.
2. Data fra Lægemiddel Importør Foreningen 2000.
3. Socialstyrelsen. Förmaksflimmer, klinisk rutin 1995. Rapport från Socialstyrelsens kardiologiska expertgrupp. SoS-rapport 1997:12.
4. Godtfredsen J. Antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer, klaffsjukdom och hjärtsvikt. Info från Läkemedelsverket 1999; 5: 66-73.
5. Cleland JGF, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996; 17: 674-81.
6. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 1262-77.
7. Gershlick AH. Treating the non-electrical risks of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl. C): C 19-C26.
8. Godtfredsen J, Hansen MS, Husted SE, Hjelms E, Jespersen J. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme. En rapport udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Kardiologisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Kemi. *Ugeskr Læger* 1997; 159: Supplement nr. 5
9. Singer DE. Anticoagulation to prevent stroke in atrial fibrillation and its implications for managed care. *Am J Cardiol* 1998; 81 (5A): 35C-40C.
10. Lévy S, Breithard G, Campbell RWF, Camm AJ, Daubert J-C, Allessie M et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-1320.
11. Albers GW. Choice of antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. Warfarin, aspirin or both? *Arch Intern Med* 1998; 158: 1487-90.
12. Petersen P, Godtfredsen J. Atrieflimren og antikoagulansbehandling. Statusartikel. *Ugeskr Læger* 1998; 160: 3055-7.
13. Godtfredsen J. Physiology and pathophysiology of the atria: its role in atrial fibrillation. *J Thrombos Thrombolys* 1999; 7: 13-9.
14. Sopher SM, Camm AJ. Atrial fibrillation: maintenance of sinusrhythm versus rate control. *Am J Cardiol* 1996; 77: 24A-37A..
15. Stein B, Fuster V, Halperin JV, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in cardiac disease. An emerging approach based on pathogenesis and risk. *Circulation* 1989; 80: 1501-13.
16. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
17. Petersen P, Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986; 17: 622-6.
18. Aboaf AP, Wolf PS. Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. *Arch Intern Med* 1996; 156: 362-7.
19. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinusrhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126: 615-20.
20. Kinch JW, Davidoff R. Prevention of embolic events after cardioversion of atrial fibrillation. Current and evolving strategies. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1353-60.

21. Van Gelder IC, Crijns HJGM, Tieleman RG, Brügeman J, De Kam PJ et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-92.
22. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
23. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P. Blødningskomplikationer til peroral antikoagulationsbehandling. *Nord Med* 1995; 110: 114-8.
24. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup JF, Sørensen HT. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997; 242: 497-503.
25. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-91.
26. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen NH, Fugleholm AM, Ladefoged K. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *J Intern Med* 1991; 229: 351-5.
27. Green CJ, Hadorn DC, Bassett K, Kazanjian A. Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: a critical appraisal and meta-analysis. *Can J Cardiol* 1997; 13: 811-5.
28. Gustafsson C, Asplund K, Britton M, Norrving B, Olsson B, Marké LÅ. Cost effectiveness of primary stroke prevention in atrial fibrillation: swedish national perspective. *BMJ* 1992; 305: 1457-60.
29. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet* 1998; 352: 1167-71.
30. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540-6.
31. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5-10.
32. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, Boysen G. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-21.
33. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
34. Morocutti C, Amabile G, Fattaposta F, Nicolosi A, Matteoli S et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 1015-21.
35. Hellemons BSP, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJA, Lemmens Th et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999; 319: 958-964.
36. Atrial Fibrillation Investigators: Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study; European Atrial Fibrillation Study; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Study; Canadian Atrial Fibrillation Study; Veteran Affairs Prevention in Atrial Fibrillation Study. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. A prospective study of 1066 patients from 3 clinical studies. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1316-20.
37. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin. Stroke prevention in atrial fibrillation III study. *JAMA* 1998; 279: 1273-7.
38. The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1237-40.

39. Lancaster T, Mant J, Singer DE. Stroke prevention in atrial fibrillation. Warfarin is most effective when the INR lies between 2.0 and 4.0. *BMJ* 1997; 314: 1563-4.
40. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contribution to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-4.
41. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995; 108: 352S-359S.
42. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2000; Suppl.
43. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Alsinger RW, Halperin J. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
44. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining problems. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1443-8.
45. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000; 160: 41-6.
46. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Borowsky LH, Henault LE, Chang Y et al. Implications of the stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation. The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2000; 102: 11-13.
47. Howitt A, Armstrong D. Implementing evidence based medicine in general practice: audit and qualitative study of antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1999; 318: 1324-7.
48. Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *BMJ* 2000; 320: 1380-4.
49. Bellelli G, Rozzini R, Barbisoni P, Sabatini T, Trabucchi M. Geriatric assessment and anticoagulation in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2402.
50. Caro JJ, Flegel KM, Orejuela ME, Kelley HE, Speckman JL, Migliaccio-Walle K. Anticoagulant prophylaxis against stroke in atrial fibrillation: effectiveness in actual practice. *Can Med Ass J* 1999; 161: 493-7.
51. Johansen AM, Lassen JF, Strekerud F, Hjort J, Abildgaard U. On the benefit from long term oral anticoagulation: Effectiveness evaluated from 1907 patient years. Abstract i DSTH Nyhedsbrev, november 1999.
52. Frost L, Johnsen S, Pedersen L, Thulstrup AM, Toft E, Husted S, Sørensen HT. Stroke and atrial fibrillation and atrial flutter: a follow-up study of the use and effect of oral anticoagulation. *Cardiologisk Forum* 2000 p. 14.
53. Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ* 2000; 320: 1236-9.
54. Mead GE, Warlaw JM, Lewis SC, McDowall M, Dennis MS. The influence of randomized trials on the use of anticoagulants for atrial fibrillation. *Age Ageing* 1999; 28: 441-6.
55. Chambers J. Is it safe to cardiovert atrial fibrillation without anticoagulation if the trans-oesophageal echocardiogram is normal? *Int J Cardiol* 1998; 63:107-9.
56. Perez I, Melbourn A, Kalra L. Use of antithrombotic measures for stroke prevention in atrial fibrillation. *Heart* 1999; 82: 570-4.
57. Koefoed BG, Gulløv AL, Petersen P. Reasons for discontinuation of warfarin and aspirin in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1998; 17 Abstr.suppl.: 965
58. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-9.

59. McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, Ansell J. Long-term anticoagulation therapy for atrial fibrillation in elderly patients: efficacy, risk and current patterns of use. *J Thrombos Thrombolys* 1999; 7: 157-163.
60. Lightowler S, McGuire A. Cost-effectiveness of anticoagulation in nonrheumatic atrial fibrillation in the primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1827-32.
61. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 10: 1765-9.

Table 1. Risk for thromboembolic complications in any cardiac condition (ref. 15, 16)

		Clinical examples in atrial fibrillation
Low	< 2% per year	"Lone" AF"; pts. < 65 yrs. without RF; many pAF pts.
Medium	2 - 6% per year	Pts. > 65 yrs. and/or pts. with _ one RF
High*	> 6% per year	Pts. with stroke or TIA; AF with mitral stenosis

* in the AFI-study all upper 95% CI limits exceeded 6% (except in pt.s < 65 yr. w/o any RF)
 RF = risk factor; pAF = paroxysmal atrial fibrillation; TIA = transitory ischemic attack

Table 2. Thromboembolic risk in the various stages of atrial fibrillation

Type of AF	Annual risk %	References
Acute AF at spontaneous conversion	0.8 %	19
Acute AF and Atrial Flutter at DC/drug conversion*	0.2 - 1.5 %	20, 21
Persisting, paroxysmal AF	1.3 - 5.6 %	17, 18
Permanent, chronic AF without risk factors	1.0 %	16
with risk factors	3.0 - 8.0 %	16
with previous TIA/stroke	12.0 %	22
The annual risk of stroke in the background population	0.3%	40

Tabel 3. Warfarin blødninger. Procent pr. år ved AF

	6 Trials	SPAF 2 < 75 år >			Jylland '97	Hillerød '91
Total	6-7%	-	-	-	-	
Større	1.3	1.7	4.2	5.6		2.7
Intracran .	0.3	0.6	1.8	1.2		0
Fatale	0.4	0.3	1.6	0.7		(0.3)

Risikofaktorer for blødninger: INR > 4.0; langtids-AK beh.; højt BT; (høj alder)

Table 4. Annual Incidence of Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation. 1,236 control patients from AFI study

Age, yrs.	Risk Factor*	End-point (95% CI)	Absolute reduction with Warfarin
< 65	none	1.0 % (0.3-3.1)	0.0
	_one	4.9 % (3.0-8.1)	3.2 %
65 - 75	none	4.3 % (2.7-7.1)	3.2 %
	_one	5.7 % (3.9-8.3)	4.0 %
>75	none	3.5 % (1.6-7.7)	1.8 %
	_one	8.1 % (4.7-13.9)	6.9 %

* History of: Hypertension, diabetes, prior stroke or TIA

Tabel 5. Risk Stratification Schemes for Patients with Atrial Fibrillation (ref. no.)

AFI study (16)	SPAF study (33)	ACCP 1995 (41)
Previous stroke or TIA	Previous stroke or TIA	Previous stroke or TIA
LV dysfunction (echo)	LV fractional shortening < 25% or recent CHF	Heart failure or coronary artery disease
Previous hypertension	Current SBP > 160 mm Hg	Previous hypertension
Increasing age	Women > 75 yrs. of age	Age > 75 yrs.
Diabetes		Diabetes

Tabel 6. Atrieflimren (permanent & persisterende) og -flagren
Primær Profylakse - Behandlingsrekommendationer 2001

T/E Risiko	Definition	Antitrombotisk behandling
Ingen	< 60 uden R/F*	Ingen
Lav	60-65 uden R/F	ASA 75-150 mg + opfølgning
Moderat	65-75 uden R/F el. een moderat R/F**	ASA eller Warfarin (pt.s præference)
Høj	< 65 & ≥ 1 R/F > 75 ± R/F klapfejl/protese	Warfarin (INR 2,0-3,0)

* Sikre risikofaktorer: Alder > 75; tidligere stroke/TCl; hypertension; LV dysfunktion

** Moderate R/F: Koronarsygdom; diabetes

Table 7. Annual Event % in Low-risk and High-risk Patients.
Comparison between recent studies.

	Risk Group	
	Low	High
AFI study 1994 (16)*		
Placebo	1.0 %	4.8 %
Targeted Warfarin	1.0 %	1.7 %
SPAF 3 study 1996 (33)		
Low dose warfarin/ASA	-	7.9 %
Targeted Warfarin	-	1.9 %
ASA 325 mg 1998 (37)	2.2 %	-
SIFA study 1997 (32)		
Indobufen	-	10.6 %
Targeted Warfarin	-	9.0 %
AFASAK 2 study 1998 (32)		
All regimens incl. ASA	1.7 %	3.4 %
Targeted Warfarin	1.1 %	2.9 %
PATAF study 1999 (35)		
ASA 150 mg	3.5 %	10.1 %
Warfarin INR 2.5-3.5	2.3 %	-
Warfarin INR 1.1-1.6	2.5 %	8.3 %

* (ref. no.)

Tabel 8. Antallet af patienter i AK-behandling i Danmark.
DDD af warfarin og phenprocoumon er basis for udregningen.

År	N-tot.	Popul. %
1990-92	10.200	0,20
1995	15.326	0,29
1996	16.828	0,32
1997	19.531	0,38
1998	22.732	0,44
1999	25.217	0,49
2000	28.204	0,55

Tabel 9. Reported (under) use of Warfarin in AF 1998-99

Country	Type of pts.	Pts. on Warfarin
USA	Out-pts.	40 %
UK	Gen. practice	23 %
UK	Gen. practice	24 %
Germany	TIA pts. Hospital	12 %
Canada	Out-pts. (register)	27 %
Sweden	Hospital (KS)	27 %

Tabel 10. Clinical implementation of A/C guidelines in AF

Proportion of eligible AF pts. properly treated in various clinical series:

	A/C treated	A/C contraindications
1993 AFASAK 2 (DK)	8%	6.5%
1994 Lip & al. (UK)	20%	34%
1994 Gottlieb & al. (US)	79%	20%
1994 Albers & al. (US)	44%	44%
1998 Sudlow & al. (UK)	23%	10% (65-74 yrs.) 35% (> 75 yrs.)

Tabel 11. Max. No. of AF-pts. eligible* for Warfarin Treatment (Sudlow & al. 1998)

Source	Criteria (type)	Max. # WF eligible
SPAF '92	Clin. + Echo	61 %
AFI '94	Clinical	49 %
SPAF 3 '96	High-risk pts. only	41 %

* # eligible for WF-Rx = total # of pts. with AF minus low-risk pts. minus pts. with irreversible contraindications

Table 12. Predicting Bleeding Risk (Beyth & al. 1998)

Bleeding Risk Factors (0 - 4)

-
- ⊗ Age > 65 ⊗ Prior Stroke ⊗ Prior G-I bleeding
- ⊗ Recent AMI; DM; Hct. < 30%; Creatinin > 130 mmol/l

Major Bleeding Risk	3 mths.	12 mths.
0 pts.	2%	3%
1-2 pts.	5%	12%
3-4 pts.	23%	48%