

# Arbetsdokument: Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård

---

Detta arbetsdokument är resultatet av en litteratursökning utifrån ett tillstånds- och åtgärdspar. Dokumentet har använts som underlag vid prioriteringen av tillstånds- och åtgärdspar. (Läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Arbetsdokumentet har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

**Rad:** C201

**Tillstånd:** Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (Chads Vasc  $\geq 1$ )

**Åtgärd:** Acetylsalicylsyra

## 1. Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgruppen	Mortalitet	Stroke	Allvarlig blödning (förutom intrakraniell blödning)	Intrakraniell blödning	Kommentar
1	Hart R 2007	Metaanalys av 7 RCT med acetylsalicylsyra behandlade förmaksflimmerpatienter	3990 pat	I: Acetylsalicylsyra (75-1200mg/d) K: Placebo i 5 studier och enbart sedvanlig behandling i 2 studier	I (n): 184 K:(n): 204  RR (95%KI) 14 % (-7 till 31)  ARR 0,5 %/år	I (n): 179 K:(n): 209  RR (95%KI) 19 % (-1 till 35)  ARR %/år Primärpreventivt 0,8, sekundärpreventivt 2,5	I (n): 16 K:(n): 15  RR (95% KI) 2 (-98 till 52)  ARR -0,2 %/år	I (n): 8 K:(n): 4  Relativ och absolut risk ej beräknat	Mortalitet, och blödningar redovisade enbart från 5 av studierna motsvarande 3762 patienter

## 2. Summering av effekt och evidensstyrka

Effektåtgärd	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	3762	ARR 0,5 % -enheter per år	RR 14 % (95 % KI -7 till 31)	Begränsat (++)	
Stroke	3990	ARR 0,8 % -enheter per år primärpreventivt, 2,5 % -enheter sekundärpreventivt	RR 19 % (95 % KI -1 till 35)	Begränsat (++)	
Allvarlig blödning (förutom intrakraniell blödning)	3762	ARR -0,2 % -enheter per år	RR 2 % (95 % KI -98 till 52)	Begränsat (++)	
Intrakraniell blödning	3762	Ingen säker skillnad i materialet		Otillräckligt (+)	Få patienter i studierna och få händelser.

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:		Mortalitet	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	3762 patienter 1 Metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras delvis på äldre studier Stor spridning på doserna Studier ingick som inte var placebokontrollerade och blindade. Följsamheten till randomiserad behandlingsgrupp saknas delvis liksom antal patienter som tappades bort under studietiden
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		I metaanalysen ingår delvis äldre studier där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömd. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Stor spridning av acetylsalicylsyra doser
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt )	Inga problem (inget avdrag)		Vida konfidensintervall
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmaatet: Stroke			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	3990 patienter 1 Metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras delvis på äldre studier Stor spridning på doserna Studier ingick som inte var placebokontrollerade och blindade. Följsamheten till randomiserad behandlingsgrupp saknas delvis liksom antal patienter som tappades bort under studietiden
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		I metaanalysen ingår delvis äldre studier där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömd. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Stor spridning av acetylsalicylsyra doser
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Den positiva effekten på stroke var resultatet från en av studierna med dosen 325 mg. Sämre effekt noterades hos patienter >75 år. Den studien stoppades i förtid.
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektåttet:		Allvarlig blödning	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	3762 patienter 1 Metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras delvis på äldre studier Stor spridning på doserna Studier ingick som inte var placebokontrollerade och blindade. Följsamheten till randomiserad behandlingsgrupp saknas delvis liksom antal patienter som tappades bort under studietiden
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		I metaanalysen ingår delvis äldre studier där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömd. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Stor spridning av acetylsalicylsyra doser
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Vida konfidensintervall
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

<b>Effektmaßt:</b>	Intrakraniell blödning		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	3762 patienter 1 Metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras delvis på äldre studier Stor spridning på doserna Studier ingick som inte var placebokontrollerade och blindade. Följsamheten till randomiserad behandlingsgrupp saknas delvis liksom antal patienter som tappades bort under studietiden
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		I metaanalysen ingår delvis äldre studier där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömd. Medelåldern lägre än en svensk FF population
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Stor spridning av acetylsalicylsyra doser
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Antalet patienter i studierna inte tillräckligt många och antalet händelser få varför effektmaßtet inte kan utvärderas
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++)	Otillräckligt (-1)	

Otillräckligt (+)		
-------------------	--	--

## 5. Litteratursökning

<b>Databas: PubMedDatabasleverantör: NLM Datum:130514</b>			
<b>Ämne: Riktlinjer för hjärtsjukvård</b>			
<b>Sökning gjord av:</b>			
<b>På uppdrag av:</b>			
<b>Rad 201 Förmaksflimmer</b>			
<b>Acetylsalicylsyra</b>			
1.		"Aspirin"[Mesh]	36524
2.		(Acetylsalicylic Acid[tiab] Or Aspirin[tiab]) NOT medline[sb]	2601
3.		10 or 11	39092
4.		12 and 3	1012
5.		Filters: Systematic Reviews	<b>102</b>
6.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>102</b>

Detta arbetsdokument är resultatet av en litteratursökning utifrån ett tillstånds- och åtgärdspar. Dokumentet har använts som underlag vid prioriteringen av tillstånds- och åtgärdspar. (Läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Arbetsdokumentet har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

**Rad:** C202

**Tillstånd:** Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (Chads Vasc  $\geq 1$ )

**Åtgärd:** Acetylsalisylsyra i kombination med clopidogrel



## 1. Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgruppen	Primär endpoint: stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt eller vasculär död	Mortalitet	Stroke	Allvarlig blödning	Blödning totalt	Kommentar
1	Connolly et al 2006	RCT	6706 pat	K: warfarin (mål INR 2.0–3:0) I: Clopidogrel 75 mg/d+ ASA 75-100 mg/d	K: 165 (3,93%/år) I: 234 (5,60%/år)  RR(95%KI) 1,44 (1,18–1,76)  <i>p=0,0003</i>	K: 158 (3,76 % /år) I: 159 (3,80 % /år)  RR(95%KI) 1,01 (0,81-1,26) <i>p=0,91</i>	K: 59 (1,40 %/år) I:100 (2,39 %/år)  RR(95%KI) 1,72 (1,24–2,37) <i>p=0,001</i>	K: 93 (2,21 % /år) I: 101 (2,42 % /år)  RR(95%KI) 1,10 (0,83–1,45) <i>p=0,53</i>	K: 555 (13,21%/år) I: 644 (15,40%/år)  RR (95 % KI) 1,21 (1,08–1,35) <i>p=0,001</i>	Studien stoppades i förtid pga bättre effekt av warfarin behandling
1	Conolly et al 2009	RCT	7554 pat	K: ASA 75-100 mg/d I: Clopidogrel 75 mg/d + ASA 75-100 mg/d	K: 924 (7,6 % /år) I: 832 (6,8 % /år)  RR(95%KI) 0,89 (0,81–0,98)  <i>p=0,01</i>	K: 841 (6,6% /år) I: 825 (6,4% /år)  RR(95%KI) 0,98 (0,89-1,08) <i>p=0,69</i>	K: 408 (3,3% /år) I: 296 (2,4% /år)  RR(95%KI) 0,72 (0,62-0,83) <i>p=0,001</i>	K:162 (1,3 % /år) I: 251 (2,0 % /år)  RR(95%KI) 1,57 (1,29–1,92) <i>p=0,001</i>	K: 651 (5,7 % /år) I: 1014 (9,7 % /år)  RR(95%KI) 1,68 (1,52–1,85) <i>p=0,001</i>	Clopidogrel i kombination med ASA har bättre effekt på primär endpoint och stroke än enbart ASA, dock mer blödning

## 2. Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Primär endpoint; stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt, eller vaskulär död Warfarin mot clopidogrel + ASA	6706 (1) # 1	ARR 1,67 %-enheter per år (3,93- 5,6)	1,44 (1,18–1,76)	Måttligt starkt	Studien stoppades i förtid pga bättre effekt av warfarin behandling
Mortalitet Warfarin mot clopidogrel + ASA	6706 (1) # 1	ARR - 0,04 %-enheter per år (3,76-3,80)	1,01 (0,81–1,26)	Måttligt starkt	
Stroke Warfarin mot clopidogrel + ASA	6706 (1) # 1	ARR -0,99 %-enheter per år (1,40-2,39)	1,72(1,24–2,37)	Måttligt starkt	
Allvarlig blödning Warfarin mot clopidogrel + ASA	6706 (1) # 1	ARR -0,21 %-enheter per år (2,21-2,42)	1,10 (0,83–1,45)	Måttligt starkt	
Total blödning Warfarin mot clopidogrel + ASA	6706 (1) # 1	ARR -2,19%-enheter per år (13,21-15,40)	1,21 (1,08–1,35)	Måttligt starkt	
Primärt effektmått; stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt, eller vaskulär död ASA jmf mot clopidogrel + ASA	7554 (1) # 1	ARR 0,8 %-enheter per år (7,6–6,8 %)	0,89 (0,81–0,98)	Måttligt stark	
Mortalitet ASA jmf mot clopidogrel + ASA	7554 (1) # 1	ARR 0,2 %-enheter per år (6,6–6,4 %)	0,98 (0,89–1,08)	Måttligt stark	
Stroke ASA jmf mot clopidogrel + ASA	7554 (1) # 1	ARR 0,9 %-enheter per år (3,3–2,4 %)	0,72 (0,62–0,83)	Måttligt stark	
Allvarlig blödning ASA jmf mot clopidogrel + ASA	7554 (1) # 1	ARR - 0,7 %-enheter per år (1,3–2,0 %)	1,57 (1,29–1,92)	Måttligt stark	
Total blödning ASA jmf mot clopidogrel + ASA	7554 (1) # 1	ARR -4,0%-enheter per år (5,7–9,7%)	1,68 (1,52–1,85)	Måttligt stark	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektåttet:	Primär endpoint: stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt eller vaskulär död		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	14260 pat
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Öppen behandling Dubbelt så många slutade ta aktivt läkemedel i clopidogrel + ASA gruppen jmf med warfarin TIR rapporteras ej. I en studie oklart varför patienterna bedömdes ej kunna ta vitamin K-antagonist. Patienterna ingick även i en annan studie med randomisering till Irbesartan eller placebo
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Sämre warfarinkontroll än i Sverige FF populationen äldre i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Två olika studier där Clopidogrel jämförs med warfarin i en och mot ASA i den andra
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Patienterna ingick även i en annan studie där dom randomiserades till Irbesartan. De resultaten presenteras ej.
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Warfarinstudien avslutades i förtid pga sämre behandlingsresultat med clopidogrel och ASA
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	0	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektområdet: Mortalitet			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	14260 pat
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Öppen behandling Dubbelt så många slutade ta aktivt läkemedel i clopidogrel + ASA gruppen jmf med warfarin TIR rapporteras ej. I en studie oklart varför patienterna bedömdes ej kunna ta vitamin K-antagonist. Patienterna ingick även i en annan studie med randomisering till Irbesartan eller placebo
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Sämlre warfarinkontroll än i Sverige FF populationen äldre i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Två olika studier där Clopidogrel jämförs med warfarin i en och mot ASA i den andra
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Patienterna ingick även i en annan studie där dom randomiserades till Irbesartan. De resultaten presenteras ej. Mortalitet inte prespecificerat som sekundär endpoint
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Warfarinstudien avslutades i förtid pga sämlre behandlingsresultat med clopidogrel och ASA
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	0	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektområdet: Stroke			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	14260 pat
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Öppen behandling Dubbelt så många slutade ta aktivt läkemedel i clopidogrel + ASA gruppen jmf med warfarin TIR rapporteras ej. I en studie oklart varför patienterna bedömdes ej kunna ta vitamin K-antagonist. Patienterna ingick även i en annan studie med randomisering till Irbesartan eller placebo
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Sämre warfarinkontroll än i Sverige FF populationen äldre i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Två olika studier där Clopidogrel jämförs med warfarin i en och mot ASA i den andra
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Patienterna ingick även i en annan studie där dom randomiserades till Irbesartan. De resultaten presenteras ej. Stroke inte prespecificerat som sekundär endpoint
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Warfarinstudien avslutades i förtid pga sämre behandlingsresultat med clopidogrel och ASA
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?)	Inte relevant	0	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektåttet: Allvarlig blödning			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	14260 pat
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Öppen behandling Dubbelt så många slutade ta aktivt läkemedel i clopidogrel + ASA gruppen jmf med warfarin TIR rapporteras ej. I en studie oklart varför patienterna bedömdes ej kunna ta vitamin K-antagonist. Patienterna ingick även i en annan studie med randomisering till Irbesartan eller placebo
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Sämre warfarinkontroll än i Sverige FF populationen äldre i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Två olika studier där Clopidogrel jämförs med warfarin i en och mot ASA i den andra
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Patienterna ingick även i en annan studie där dom randomiserades till Irbesartan. De resultaten presenteras ej.
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Warfarin studien avslutades i förtid pga sämre behandlingsresultat med clopidogrel och ASA
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	0	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet: Blödning totalt			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	14260 pat
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Öppen behandling Dubbelt så många slutade ta aktivt läkemedel i clopidogrel + ASA gruppen jmf med warfarin TIR rapporteras ej. I en studie oklart varför patienterna bedömdes ej kunna ta vitamin K-antagonist. Patienterna ingick även i en annan studie med randomisering till Irbesartan eller placebo
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Sämre warfarinkontroll än i Sverige vid punktmätning efter 3 och 18 månader FF populationen äldre i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Två olika studier där Clopidogrel jämförs med warfarin i en och mot ASA i den andra
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Patienterna ingick även i en annan studie där dom randomiserades till Irbesartan. De resultaten presenteras ej.
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Warfarintudien avslutades i förtid pga sämre behandlingsresultat med clopidogrel och ASA
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	0	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Detta arbetsdokument är resultatet av en litteratursökning utifrån ett tillstånds- och åtgärdspar. Dokumentet har använts som underlag vid prioriteringen av tillstånds- och åtgärdspar. (Läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Arbetsdokumentet har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

**Rad:** C203

**Tillstånd:** Förmaksflimmer, låg risk att drabbas av stroke (Chads Vasc = 0)

**Åtgärd:** Nya orala antikoagulantia eller warfarin



Tabeller saknas då otillräckligt vetenskapligt underlag.

## 5. Litteratursökning

<b>Databas:</b> PubMed <b>Databasleverantör:</b> NLM <b>Datum:</b> 2013-04-03			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 0 - Tromboemboliprofylax med nya orala antikoagulantia"			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 0 - Tromboemboliprofylax med warfarin"			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 1 - Tromboemboliprofylax med nya orala antikoagulantia"			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 1 - Tromboemboliprofylax med warfarin"			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc ≥ 2 - Tromboemboliprofylax med nya orala antikoagulantia"			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc ≥ 2 - Tromboemboliprofylax med warfarin"			
<b>Sökning gjord av:</b>			
<b>På uppdrag av:</b>			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrilation"[tw]	43137
2.		"rivaroxaban" [Supplementary Concept] OR BAY 59-7939[tw] OR Xarelto OR rivaroxaban	885
3.		1 AND 2	302
4.		3 Filters: Randomized controlled trial	<b>9</b>
5.		"apixaban" [Supplementary Concept] OR BMS 562247[tw] OR BMS-562247[tw] OR BMS562247[tw] OR Eliquis OR apixaban	
6.		1 AND 5	251
7.		6 Filters: Randomized controlled trial	<b>10</b>
8.		"dabigatran" [Supplementary Concept] OR "dabigatran etexilate" [Supplementary Concept] OR "dabigatran ethyl ester" [Supplementary Concept] OR dabigatran OR oral thrombin inhibitor[tw] OR oral thrombin inhibitors[tw]	1259
9.		1 AND 8	644
10.		9 Filters: Randomized controlled trial	<b>29</b>

\*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

\*\*)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

### Rivaroxaban:

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrilation"[tw])) AND ("rivaroxaban"[Supplementary Concept] OR BAY 59-7939[tw] OR Xarelto OR rivaroxaban)

(rocket af AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("rivaroxaban"[Supplementary Concept] OR BAY 59-7939[tw] OR Xarelto OR rivaroxaban) AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

**Apixaban:**

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("apixaban"[Supplementary Concept] OR BMS 562247[tw] OR BMS-562247[tw] OR BMS562247[tw] OR Eliquis OR apixaban)

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("apixaban"[Supplementary Concept] OR BMS 562247[tw] OR BMS-562247[tw] OR BMS562247[tw] OR Eliquis OR apixaban) AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

**Dabigatran:**

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("dabigatran"[Supplementary Concept] OR "dabigatran etexilate"[Supplementary Concept] OR "dabigatran ethyl ester"[Supplementary Concept] OR dabigatran OR oral thrombin inhibitor[tw] OR oral thrombin inhibitors[tw])

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("dabigatran"[Supplementary Concept] OR "dabigatran etexilate"[Supplementary Concept] OR "dabigatran ethyl ester"[Supplementary Concept] OR dabigatran OR oral thrombin inhibitor[tw] OR oral thrombin inhibitors[tw]) AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VAScscores

Detta arbetsdokument är resultatet av en litteratursökning utifrån ett tillstånds- och åtgärdspar. Dokumentet har använts som underlag vid prioriteringen av tillstånds- och åtgärdspar. (Läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Arbetsdokumentet har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

**Rad:** C204

**Tillstånd:** Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (Chads Vasc = 1)

**Åtgärd:** Nya orala antikoagulantia

## 1. Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A Död	Effektmått B Stroke/systemisk embolism	Effektmått C Allvarlig blödning	Effektmått D – Intrakraniell blödning	Kommentar
1	Miller et al, 2012	Systematisk översikt av RCT med NOAC vs warfarin	I1 Dabigatran 150 mg x 2: 6076 I2 Rivaroxaban 20 mg x 1: 7131 I3 Apixaban 5mg x 2: 9120 K1+2+3 warfarin: 6022 + 7133+9081	K: Warfarin INR 2-3 I1 Dabigatran 150 mg x 2; I2 Rivaroxaban 20 mg x 1 I3 Apixaban 5mg x 2	<u>Död oavsett orsak</u> I: 1249 (5,61%) K: 1406 (6,34%)  RR (95% KI) 0,88 (0,82-0,95)  ARR: 0,73%	<u>Stroke eller systemisk embolisering</u> I: 615 (2,76%) K: 773 (3,48%)  RR (95% KI) 0,78 (0,67-0,92)  ARR: 0,72%	<u>Allvarlig blödning</u> I: 1121 (5,03%) K: 1269 (5,71%)  RR (95% KI) 0,88 (0,71-1,09)  ARR: 0,68%	<u>Intrakraniell blödning</u> I: 143 (0,64%) K: 293 (1,32%)  RR (95% KI) 0,49 (0,36-0,66)  ARR: 0,68%	V.g. se kommentarer för RE-LY, ROCKET AF och ARISTOTLE  Dabigatran 110 mg x 2 ej med i systematiska översikten
2	RE-LY, Dabigatran vs warfarin,  Connolly et al, 2009 huvudstudie  Connolly et al 2010, N Engl J Med 363;19: 1875-76 (korrigerad data)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT (non-inferiority + superiority)</li> <li>Patienter med förmaksflimmer och ökad risk för stroke</li> <li>I1: Dabigatran 110 mg x 2 per dag</li> <li>I2: Dabigatran</li> </ul>	I1: 6 015 I2: 6 076 K: 6 022  <u>Bortfall inom 1 år (%)</u> I1: 14,5 I2: 15,5 K: 10,2  <u>Bortfall inom 2 år (%)</u> I1: 20,7 I2: 21,2 K: 16,6	K: Warfarin INR 2-3 I: Dabigatran 150 mg x 2 alt Dabigatran 110 mg x 2	<u>Död oavsett orsak</u> I1: 446 (3,75%/år) I2: 438 (3,64%/år) K: 487 (4,13%/år)  RR (95% KI) I1: 0,91 (0,80-1,03) I2: 0,88 (0,77-1,00)	<u>Stroke eller systemisk embolisering</u> I1: 183 (1,54%/år) I2: 134 (1,11%/år) K: 202 (1,71%/år)  RR (95% KI) I1: 0,90 (0,74-1,10) I2: 0,65 (0,52-0,81)	<u>Allvarlig blödning</u> I1: 342 (2,87%/år) I2: 399 (3,32%/år) K: 421 (3,57%/år)  RR (95% KI) I1: 0,80 (0,70-0,93) I2: 0,93 (0,81-1,07)	<u>Intrakraniell blödning</u> I1: 27 (0,23%/år) I2: 36 (0,30%/år) K: 87 (0,74%/år)  RR (95% KI) I1: 0,31 (0,20-0,47) I2: 0,40 (0,27-0,60)	Hög studiekvalitet  Multicenterstudie med 951 deltagande centra från 44 länder.  Patienter randomiserades till I1 eller I2 med dubbelblindat upplägg, eller till öppen behandling med warfarin doserat utifrån månatliga kontroller av PK(INR) (målvärde 2-3).  Medel-TTR i warfaringruppen

		<p>150 mg x 2 per dag</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• K: Warfarin</li> <li>• 2 års uppföljning (median)</li> </ul> <p>Primärt effektmått: stroke eller systemisk embolisering. Primärt säkerhetsmått : allvarlig blödning</p>	<p>Signifikant större bortfall i interventionsgrupperna.</p> <p>Främsta skälet för avbrott var patientens egna beslut</p>			<p><i>ARR per år</i></p> <p>I1: 0,17 procentenheter</p> <p>I2: 0,60 procentenheter</p>		<p>var 64 procent.</p> <p>Medelålder var 71 år, medelvärde på CHADS<sub>2</sub>-skalan var 2,1.</p> <p>Relativt hög andel patienter hade samtidig behandling med ASA (40% vid baseline, ca 20% vid uppföljning, alla grupper).</p> <p>Resultatanalys enligt ITT, PP-analys ej redovisad</p> <p>Otillräcklig beskrivning av skäl för studieavbrott och hur patienter som avbrutit studien har följts upp.</p> <p>Oklar beskrivning av verifiering av vissa utfallsmått</p> <p><u>Biverkningar</u></p> <p>Dyspepsi signifikant vanligare i I1 och I2 jämfört med K. I övrigt inga skillnader</p> <p>Sponsrad av Boehringer Ingelheim</p>	
3	<p><b>ROCKET-AF</b></p> <p>Patel et al, huvudstudie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT (non-inferiority + superiority)</li> <li>• Patienter med förmaksflimmer och</li> </ul>	<p>I: 7131 K: 7133</p> <p><u>Lost to follow-up</u> 99,8% av alla patienter</p>	<p>K: Warfarin INR 2-3</p> <p>I: Rivaroxaban 20 mg x 1</p>	<p><u>Död oavsett orsak (behandlade säkerhetspopulation)</u></p> <p>I: 208 (3,0%/år) K: 250 (3,5%/år)</p>	<p><u>Stroke eller systemisk embolisering</u></p> <p>Per-protokoll-analys</p> <p>I: 188 (1,77%/år) K: 241 (2,2%/år)</p>	<p><u>Allvarlig + kliniskt relevant mindre allvarlig blödning</u></p> <p>I: 1475 (14,9%/år) K: 1449</p>	<p><u>Intrakraniell blödning</u></p> <p>I: 0,5%/år K: 0,7%/år</p> <p><u>Hazard ratio (95% KI)</u></p>	<p>Hög studiekvalitet, resultat-analyser enligt per-protokoll och ITT</p> <p>Multicenterstudie med 1178 deltagande centra från 45 länder.</p>

		<p>ökad risk för stroke</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I: Rivaroxaban 20 mg x 1 per dag</li> <li>K: Warfarin INR 2-3</li> <li>Primärt effektmått: stroke eller systemisk emboliseri ng. Primärt säkerhets mått: allvarlig blödning</li> <li>590 dagar (1,6 år) per-protokoll behandlade och 707 dagar (1,9 år) intention-to-treat uppföljning (median)</li> </ul>	<p>följdes upp vid studiens slut men ytterligare 0,6% (93 patienter) uteslöts vid ett kliniskt center pga brott mot good clinical practice.</p> <p><u>Bortfall inom 1,9 år (%)</u> I: 27,3% K: 22,2%</p> <p>Signifikant större bortfall i interventionsgruppen.</p>		<p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 0,85 (0,70–1,02)</p> <p><u>Död oavsett orsak (behandlade per protokoll population)</u> I: 208 (1,9%/år) K: 250 (2,2%/år)</p> <p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 0,85 (0,70-1,02)</p> <p><u>Död oavsett orsak (intention-to-treat population)</u> I: 582 (4,5%/år) K: 732 (4,9%/år)</p> <p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 0,92 (0,82–1,03)</p>	<p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 0,79 (0,66–0,96)</p> <p>Intention-to-treat-analys I: 269 (2,1%/år) K: 306 (2,4%/år)</p> <p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 0,88 (0,75-1,03)</p>	<p>(14,5%/år)</p> <p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 1,03 (0,96–1,11)</p>	<p>0,67 (0,47-0,93)</p> <p><i>Absolut riskreduktion per år</i> 0,2 % procent</p>	<p>Patienter randomiserades till rivaroxaban + warfarin-placebo (I) eller till Warfarin INR 2-3 + rivaroxaban-placebo (K) dubbelblindt. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point-of-care enhet.</p> <p>Medel-TTR i warfaringruppen var 55 procent vilket är lägre än vad som rapporterats vid de svensk centra som deltar i AURICULA.</p> <p>Medelålder var 73 år, medelvärde på CHADS<sub>2</sub>-skalan var 3,5.</p> <p>Relativt hög andel patienter hade samtidig behandling med ASA (31% vid baseline).</p> <p><u>Biverkningar</u> Inga säkerställda skillnader i totala andelen rapporterade med allvarliga blödningar (rivaroxaban 5,55 % vs warfarin 5,42%). Gastrointestinala blödningar var mer vanligt i rivaroxabangruppen (3,15 %) jämfört med warfarin-gruppen (2,16 %), p&lt;0,001 medan en intrakraniella blödningar förekom mer sällan bland rivaroxaban-behandlade (0,77%) jämfört med warfarin-</p>
--	--	---	---	--	--	--	--	--	---

									behandlade (1,18%), p<0,05. I övrigt var näsblödningar mer vanligt rapporterade bland rivaroxaban- (10,14%) vs warfarin- (8,55 %) behandlade, p<0,05.  Sponsrad av Johnson & Johnson och Bayer
4	<b>ARISTOTLE</b>  Granger et al, 2011 (huvudstudie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT (non-inferiority + superiority)</li> <li>Patienter med förmaksflim mer och ökad risk för stroke</li> <li>I: Apixaban 5 mg x 2 per dag</li> <li>K: Warfarin INR 2-3</li> <li>1,8 års uppföljning (median)</li> </ul> <p>Primärt effektmått: stroke eller systemisk embolisering. Primärt säkerhetsmått : allvarlig</p>	<p>I: 9120 K: 9081</p> <p><u>Bortfall inom 1,8 år (%)</u> I: 25,3% (varav 3,6 % pga död) K: 27,5 (varav 3,8 % pga död)</p> <p>Signifikant större bortfall i kontrollgruppen</p>	<p>K: Warfarin INR 2-3 I: Apixaban 5 mg x 2</p>	<p><u>Död oavsett orsak</u> I: 603 (3,52%/år) K: 669 (3,94%/år)</p> <p><u>Hazard ratio (95% KI)</u> 0,89 (0,80–0,998)</p>	<p><u>Stroke eller systemisk embolisering</u> I: 212 (1,27%/år) K: 265 (1,60%/år)</p> <p><u>Hazard ratio (95% KI)</u> 0,79 (0,66–0,95)</p> <p><u>ARR per år</u> 0,33 procentenheter</p>	<p><u>Allvarlig blödning</u> I: 327 (2,13%/år) K: 462 (3,09%/år)</p> <p><u>Hazard ratio (95% KI)</u> 0,69 (0,60–0,8+)</p>	<p><u>Intrakraniell blödning</u> I: 52 (0,33 %/år) K: 122 (0,80%/år)</p> <p><u>Hazard ratio (95% KI)</u> 0,42 (0,30–0,58)</p>	<p>Hög studiekvalitet</p> <p>Multicenterstudie med 1034 deltagande centra från 39 länder.</p> <p>Patienter randomiserades till Apixaban + warfarin-placebo (I) eller till Warfarin INR 2-3 + Apixaban-placebo (K) dubbelblind. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point-of-care enhet. Stratifiering vid randomiseringen gjordes med avseende på tidigare warfarinbehandling och kliniskt center.</p> <p>Medel-TTR i warfaringruppen var 62 procent (median 66 %) vilket är lägre än vad som rapporterats vid de svenska centra som deltar i AURICULA.</p> <p>Medelålder var 70 år, medelvärde på CHADS<sub>2</sub>-skalan var 2,1.</p>

		blödning							<p>Relativt hög andel patienter hade samtidig behandling med ASA (31 % vid baseline).</p> <p>Resultatanalys enligt ITT, PP-analys ej redovisad</p> <p><u>Biverkningar</u> Inga säkerställda skillnader i andel med rapporterad biverkan (adverse event; apixaban 81,5% vs warfarin 83,1%), rapporterad allvarlig biverkan (serious adverse event; apixaban 35,0% vs warfarin 36,5%). Ingen säkerställd skillnad i andel med patologiska lever-funktionstest mellan apixaban och warfarin-grupperna).</p> <p>Sponsrad av Bristol Myers Squibb och Pfizer.</p>
--	--	----------	--	--	--	--	--	--	--



## 2. Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Död	44563 (1), # 1	0,73 %	0,88 (0,82–0,95)	Måttligt starkt (+++)	
Stroke/ systemisk embolism	44563 (1), # 1	0,72 %	0,78 (0,67–0,92)	Starkt (++++)	
Allvarliga blödningar	44563 (1), # 1	0,68 %	0,88 (0,71–1,09)	Måttligt starkt (+++)	
Intrakraniella blödningar	44563 (1), # 1	0,68 %	0,49 (0,36–0,66)	Starkt (++++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektåtgärden: Mortalitet			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	44563 FF-patienter
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	0	2 olika behandlingsprinciper On-target ROCKET AF RE-LY oblidnad pat, blindning vid utvärdering Dabigatran 110 mg x 2 ej med i systematiska översikten
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Lägre TIR/TTR jmf med Sverige, något lägre ålder jmf med i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	0	CHADS olika (ROCKET AF högre) Warfarin-naiva i ROCKET AF TIR sämre i ROCKET AF
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?)	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet: Stroke/systemisk embolism			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	44563 FF-patienter
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	0	2 olika behandlingsprinciper On-target ROCKET AF RE-LY oblidnad pat, blindning vid utvärdering Dabigatran 110 mg x 2 ej med i systematiska översikten
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Lägre TIR jmf med Sverige, något lägre ålder jmf med i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	0	CHADS olika (ROCKET AF högre) Warfarin-naiva i ROCKET AF TIR sämre i ROCKET AF
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	0	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			Relativ riskreduktion 22 % med konsistenta resultat i 3 oberoende stora välgjorda RCT
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor– mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Effektmåttet:	Allvarlig blödning		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	44563 FF-patienter
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	0	2 olika behandlingsprinciper On-target ROCKET AF RE-LY oblidad pat, blindning vid utvärdering Dabigatran 110 mg x 2 ej med i systematiska översikten
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Lägre TIR jmf med Sverige, något lägre ålder jmf med i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	0	CHADS olika (ROCKET AF högre) Warfarin-naiva i ROCKET AF TIR sämre i ROCKET AF
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Relativ riskreduktion med icke-signifikant effekt i 3 oberoende stora välgjorda RCT
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet:		Intrakraniella blödningar	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	44563 FF-patienter
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	0	2 olika behandlingsprinciper On-target ROCKET AF RE-LY oblidnad pat, blindning vid utvärdering Dabigatran 110 mg x 2 ej med i systematiska översikten
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Lägre TIR jmf med Sverige, något lägre ålder jmf med i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	0	CHADS olika (ROCKET AF högre) Warfarin-naiva i ROCKET AF TIR sämre i ROCKET AF
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	0	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			51% relativ riskreduktion med likartad effekt i 3 oberoende stora välgjorda RCT
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor– mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

## 5. Litteratursökning

<b>Databas:</b> PubMed <b>Databasleverantör:</b> NLM <b>Datum:</b> 2013-04-03			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 0 - Tromboemboliprofylax med nya orala antikoagulantia"			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 0 - Tromboemboliprofylax med warfarin"			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 1 - Tromboemboliprofylax med nya orala antikoagulantia"			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 1 - Tromboemboliprofylax med warfarin"			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc ≥ 2 - Tromboemboliprofylax med nya orala antikoagulantia"			
<b>Ämne:</b> "Förmaksflimmer, Chads Vasc ≥ 2 - Tromboemboliprofylax med warfarin"			
<b>Sökning gjord av:</b>			
<b>På uppdrag av:</b>			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw]	43137
2.		"rivaroxaban" [Supplementary Concept] OR BAY 59-7939[tw] OR Xarelto OR rivaroxaban	885
3.		1 AND 2	302
4.		3 Filters: Randomized controlled trial	<b>9</b>
5.		"apixaban" [Supplementary Concept] OR BMS 562247[tw] OR BMS-562247[tw] OR BMS562247[tw] OR Eliquis OR apixaban	
6.		1 AND 5	251
7.		6 Filters: Randomized controlled trial	<b>10</b>
8.		"dabigatran" [Supplementary Concept] OR "dabigatran etexilate" [Supplementary Concept] OR "dabigatran ethyl ester" [Supplementary Concept] OR dabigatran OR oral thrombin inhibitor[tw] OR oral thrombin inhibitors[tw]	1259
9.		1 AND 8	644
10.		9 Filters: Randomized controlled trial	<b>29</b>

\*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

\*\*)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

### Rivaroxaban:

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("rivaroxaban"[Supplementary Concept] OR BAY 59-7939[tw] OR Xarelto OR rivaroxaban)

(rocket af AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("rivaroxaban"[Supplementary Concept] OR BAY 59-7939[tw] OR Xarelto OR rivaroxaban) AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

**Apixaban:**

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("apixaban"[Supplementary Concept] OR BMS 562247[tw] OR BMS-562247[tw] OR BMS562247[tw] OR Eliquis OR apixaban)

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("apixaban"[Supplementary Concept] OR BMS 562247[tw] OR BMS-562247[tw] OR BMS562247[tw] OR Eliquis OR apixaban) AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

**Dabigatran:**

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("dabigatran"[Supplementary Concept] OR "dabigatran etexilate"[Supplementary Concept] OR "dabigatran ethyl ester"[Supplementary Concept] OR dabigatran OR oral thrombin inhibitor[tw] OR oral thrombin inhibitors[tw])

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("dabigatran"[Supplementary Concept] OR "dabigatran etexilate"[Supplementary Concept] OR "dabigatran ethyl ester"[Supplementary Concept] OR dabigatran OR oral thrombin inhibitor[tw] OR oral thrombin inhibitors[tw]) AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VAScores

Detta arbetsdokument är resultatet av en litteratursökning utifrån ett tillstånds- och åtgärdspar. Dokumentet har använts som underlag vid prioriteringen av tillstånds- och åtgärdspar. (Läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Arbetsdokumentet har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

**Rad:** C205

**Tillstånd:** Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (Chads Vasc = 1)

**Åtgärd:** Warfarin



## 1. Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgruppen	Total Mortalitet.	Stroke	Allvarlig blödning	Intrakraniell blödning	Kommentar
1	Hart RG et al. 1999  Hart RG et al 2007	Metaanalys av 6 RCT med Warfarinbehandlade FF patienter 5 primärpreventiva studier, 1 sekundärpreventiv	2 900	I: Warfarin K: Placebo i 5 studier och ingen behandling eller ASA i 1 studie	I (n): 110 K(n) :143  RR (95% KI) 26 % (3 % - 43%)  ARR 1,6 % / år	I(n): 53 K(n):133  (K:4.5 % /år primärpreventivt. 12 % /år sekundärpreventivt)  RR (95% KI) 64 % /år ( 49-74%)  ARR 2.7%/år primärpreventivt 8.4%/år sekundärpreventivt	I(n): 31 K(n): 17  K: 0,6% /år  RR (95 % KI) RR 2,4 (KI, 1,2 – 4,6)  ARR ökning med 0,3%/år	I (n):6 (0,3% /år)  K(n): 3 (0,1% /år)    Litet antal Ingen statistiksignifikant skillnad.	Data från historiska studier  Såväl hemorragisk som ischemisk stroke utgjorde primär endpoint.  Målvärdet för INR varierade mellan studierna fr 1.4 – 4.5, i medel INR 2.0 -2.6 i primärpreventiva studier och 2.9 i den sekundärpreventiva studien

## 2. Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	2900	ARR 1,6% per år	26 % (95% KI 4 -43)	Begränsat (++)	
Stroke	2 900	ARR 2.7% per år primär preventivt 8.4% sekundär preventivt	64 % (95 % KI, 49-74%)	Begränsat (++)	
Allvarlig icke intrakraniell blödning	2 900	ARR 0,3% per år	2,4 % (95% KI, 1,2 – 4,6)	Begränsat (++)	
Intrakraniell blödning		Ingen säker skillnad i materialet		Otillräckligt (+)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:		Mortalitet	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2900 FF-patienter 1 metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras på 2900 patienter och historiska data. Både blindade och oblandade studier ingick. Bortfall ej redovisat . Antikoagulantia behandling innan studie debut ej redovisat.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studier som ingår är publicerade 1989 – 1993 där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömt. Endast 45% hade hypertoni. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Målvärdet för INR varierade mellan studierna från 1,2 -4,5. Såväl primär som sekundärpreventiva studier ingick.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt )	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor- mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat(++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektområdet: Stroke			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2900 FF-patienter 1 metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras på 2900 patienter och historiska data. Både blindade och oblindade studier ingick. Bortfall ej redovisat . Antikoagulantia behandling innan studie debut ej redovisat.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studier som ingår är publicerade 1989 – 1993 där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömt. Endast 45% hade hypertoni. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Målvärdet för INR varierade mellan studierna från 1,2 -4,5. Såväl primär som sekundärpreventiva studier ingick.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt )	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgrädering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgrädering (stor- mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat(++)	Stor effekt

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:		Allvarlig ickeintrakraniell blödning	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2900 FF-patienter 1 metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras på 2900 patienter och historiska data. Både blindade och oblindade studier ingick. Bortfall ej redovisat . Antikoagulantia behandling innan studie debut ej redovisat.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studier som ingår är publicerade 1989 – 1993 där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömt. Endast 45% hade hypertoni. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Målvärdet för INR varierade mellan studierna från 1,2 -4,5. Såväl primär som sekundärpreventiva studier ingick.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt )	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgrädering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgrädering (stor- mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:		Intrakraniell blödning	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2900 FF-patienter 1 metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras på 2900 patienter och historiska data. Både blindade och oblindade studier ingick. Bortfall ej redovisat . Antikoagulantia behandling innan studie debut ej redovisat.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studier som ingår är publicerade 1989 – 1993 där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömt. Endast 45% hade hypertoni. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Målvärdet för INR varierade mellan studierna från 1,2 -4,5. Såväl primär som sekundärpreventiva studier ingick.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt )	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor- mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

## 5. Litteratursökning

<b>Databas: PubMed</b> <b>Databasleverantör: NLM</b> <b>Datum:130514</b> <b>Ämne: Riktlinjer för hjärtsjukvård</b> <b>Sökning gjord av:</b> <b>På uppdrag av:</b>			
Söknr	Termtyp*)	Söktermer	Antal ref. **)
<b>Rad 205, 207 Förmaksflimmer</b> <b>Warfarin/Waran</b>			
1.		"Atrial Fibrillation"[Mesh]	31147
2.		Atrial Fibrillation*[tiab] OR auricular Fibrillation*[tiab]	36209
3.		1 or 2	43895
4.		"Warfarin"[Mesh]	13416
5.		Warfarin[tw] NOT medline[sb]	1336
6.		4 or 5	14751
7.		3 and 6	2559
8.		Filters: Systematic Reviews	<b>168</b>
9.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>191</b>

Detta arbetsdokument är resultatet av en litteratursökning utifrån ett tillstånds- och åtgärdspar. Dokumentet har använts som underlag vid prioriteringen av tillstånds- och åtgärdspar. (Läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Arbetsdokumentet har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

**Rad:** C206

**Tillstånd:** Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (Chads Vasc  $\geq$  2)

**Åtgärd:** Nya orala antikoagulantia



## 1. Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A Död	Effektmått B Stroke/systemisk embolism	Effektmått C Allvarlig blödning	Effektmått D – Intrakraniell blödning	Kommentar
1	Miller et al, 2012	Systematisk översikt av RCT med NOAC vs warfarin	I1 Dabigatran 150 mg x 2: 6076 I2 Rivaroxaban 20 mg x 1: 7131 I3 Apixaban 5mg x 2: 9120 K1+2+3 warfarin: 6022 + 7133+9081	K: Warfarin INR 2-3 I1 Dabigatran 150 mg x 2; I2 Rivaroxaban 20 mg x 1 I3 Apixaban 5mg x 2	<u>Död oavsett orsak</u> I: 1249 (5,61%) K: 1406 (6,34%)  RR (95% KI) 0,88 (0,82-0,95)  ARR: 0,73%	<u>Stroke eller systemisk embolisering</u> I: 615 (2,76%) K: 773 (3,48%)  RR (95% KI) 0,78 (0,67-0,92)  ARR: 0,72%	<u>Allvarlig blödning</u> I: 1121 (5,03%) K: 1269 (5,71%)  RR (95% KI) 0,88 (0,71-1,09)  ARR: 0,68%	<u>Intrakraniell blödning</u> I: 143 (0,64%) K: 293 (1,32%)  RR (95% KI) 0,49 (0,36-0,66)  ARR: 0,68%	V.g. se kommentarer för RE-LY, ROCKET AF och ARISTOTLE  Dabigatran 110 mg x 2 ej med i systematiska översikten
2	RE-LY, Dabigatran vs warfarin,  Connolly et al, 2009 huvudstudie  Connolly et al 2010, N Engl J Med 363;19: 1875-76 (korrigerad data)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT (non-inferiority + superiority)</li> <li>Patienter med förmaksflimmer och ökad risk för stroke</li> <li>I1: Dabigatran 110 mg x 2 per dag</li> <li>I2: Dabigatran</li> </ul>	I1: 6 015 I2: 6 076 K: 6 022  <u>Bortfall inom 1 år (%)</u> I1: 14,5 I2: 15,5 K: 10,2  <u>Bortfall inom 2 år (%)</u> I1: 20,7 I2: 21,2 K: 16,6	K: Warfarin INR 2-3 I: Dabigatran 150 mg x 2 alt Dabigatran 110 mg x 2	<u>Död oavsett orsak</u> I1: 446 (3,75%/år) I2: 438 (3,64%/år) K: 487 (4,13%/år)  RR (95% KI) I1: 0,91 (0,80-1,03) I2: 0,88 (0,77-1,00)	<u>Stroke eller systemisk embolisering</u> I1: 183 (1,54%/år) I2: 134 (1,11%/år) K: 202 (1,71%/år)  RR (95% KI) I1: 0,90 (0,74-1,10) I2: 0,65 (0,52-0,81)	<u>Allvarlig blödning</u> I1: 342 (2,87%/år) I2: 399 (3,32%/år) K: 421 (3,57%/år)  RR (95% KI) I1: 0,80 (0,70-0,93) I2: 0,93 (0,81-1,07)	<u>Intrakraniell blödning</u> I1: 27 (0,23%/år) I2: 36 (0,30%/år) K: 87 (0,74%/år)  RR (95% KI) I1: 0,31 (0,20-0,47) I2: 0,40 (0,27-0,60)	Hög studiekvalitet  Multicenterstudie med 951 deltagande centra från 44 länder.  Patienter randomiserades till I1 eller I2 med dubbelblindat upplägg, eller till öppen behandling med warfarin doserat utifrån månatliga kontroller av PK(INR) (målvärde 2-3).  Medel-TTR i warfaringruppen

		<p>150 mg x 2 per dag</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• K: Warfarin</li> <li>• 2 års uppföljning (median)</li> </ul> <p>Primärt effektmått: stroke eller systemisk embolisering. Primärt säkerhetsmått : allvarlig blödning</p>	<p>Signifikant större bortfall i interventionsgrupperna.</p> <p>Främsta skälet för avbrott var patientens egna beslut</p>			<p>ARR per år I1: 0,17 procentenheter I2: 0,60 procentenheter</p>		<p>var 64 procent.</p> <p>Medelålder var 71 år, medelvärde på CHADS<sub>2</sub>-skalan var 2,1.</p> <p>Relativt hög andel patienter hade samtidig behandling med ASA (40% vid baseline, ca 20% vid uppföljning, alla grupper).</p> <p>Resultatanalys enligt ITT, PP-analys ej redovisad</p> <p>Otillräcklig beskrivning av skäl för studieavbrott och hur patienter som avbrutit studien har följts upp.</p> <p>Oklar beskrivning av verifiering av vissa utfallsmått</p> <p><u>Biverkningar</u> Dyspepsi signifikant vanligare i I1 och I2 jämfört med K. I övrigt inga skillnader</p> <p>Sponsrad av Boehringer Ingelheim</p>	
3	<p><b>ROCKET-AF</b></p> <p>Patel et al, huvudstudie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT (non-inferiority + superiority)</li> <li>• Patienter med förmaksflimmer och</li> </ul>	<p>I: 7131 K: 7133</p> <p><u>Lost to follow-up</u> 99,8% av alla patienter</p>	<p>K: Warfarin INR 2-3 I: Rivaroxaban 20 mg x 1</p>	<p><u>Död oavsett orsak (behandlade säkerhetspopulation)</u> I: 208 (3,0%/år) K: 250 (3,5%/år)</p>	<p><u>Stroke eller systemisk embolisering</u> Per-protokoll-analys I: 188 (1,77%/år) K: 241 (2,2%/år)</p>	<p><u>Allvarlig + kliniskt relevant mindre allvarlig blödning</u> I: 1475 (14,9%/år) K: 1449</p>	<p><u>Intrakraniell blödning</u> I: 0,5%/år K: 0,7%/år</p> <p><u>Hazard ratio (95% KI)</u></p>	<p>Hög studiekvalitet, resultat-analyser enligt per-protokoll och ITT</p> <p>Multicenterstudie med 1178 deltagande centra från 45 länder.</p>

		<p>ökad risk för stroke</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I: Rivaroxaban 20 mg x 1 per dag</li> <li>K: Warfarin INR 2-3</li> <li>Primärt effektmått: stroke eller systemisk emboliseri ng. Primärt säkerhets mått: allvarlig blödning</li> <li>590 dagar (1,6 år) per-protokoll behandlade och 707 dagar (1,9 år) intention-to-treat uppföljning (median)</li> </ul>	<p>följdes upp vid studiens slut men ytterligare 0,6% (93 patienter) uteslöts vid ett kliniskt center pga brott mot good clinical practice.</p> <p><u>Bortfall inom 1,9 år (%)</u> I: 27,3% K: 22,2%</p> <p>Signifikant större bortfall i interventionsgruppen.</p>		<p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 0,85 (0,70–1,02)</p> <p><u>Död oavsett orsak (behandlade per protokoll population)</u> I: 208 (1,9%/år) K: 250 (2,2%/år)</p> <p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 0,85 (0,70-1,02)</p> <p><u>Död oavsett orsak (intention-to-treat population)</u> I: 582 (4,5%/år) K: 732 (4,9%/år)</p> <p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 0,92 (0,82–1,03)</p>	<p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 0,79 (0,66–0,96)</p> <p>Intention-to-treat-analys I: 269 (2,1%/år) K: 306 (2,4%/år)</p> <p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 0,88 (0,75-1,03)</p>	<p>(14,5%/år)</p> <p><i>Hazard ratio (95% KI)</i> 1,03 (0,96–1,11)</p>	<p>0,67 (0,47-0,93)</p> <p><i>Absolut riskreduktion per år</i> 0,2 % procent</p>	<p>Patienter randomiserades till rivaroxaban + warfarin-placebo (I) eller till Warfarin INR 2-3 + rivaroxaban-placebo (K) dubbelblint. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point-of-care enhet.</p> <p>Medel-TTR i warfaringruppen var 55 procent vilket är lägre än vad som rapporterats vid de svensk centra som deltar i AURICULA.</p> <p>Medelålder var 73 år, medelvärde på CHADS<sub>2</sub>-skalan var 3,5.</p> <p>Relativt hög andel patienter hade samtidig behandling med ASA (31% vid baseline).</p> <p><u>Biverkningar</u> Inga säkerställda skillnader i totala andelen rapporterade med allvarliga blödningar (rivaroxaban 5,55 % vs warfarin 5,42%). Gastrointestinala blödningar var mer vanligt rapporterade i rivaroxabangruppen (3,15 %) jämfört med warfarin-gruppen (2,16 %), p&lt;0,001 medan en intrakraniella blödningar förekom mer sällan bland rivaroxaban-behandlade (0,77%) jämfört med warfarin-</p>
--	--	---	---	--	--	--	--	--	---

									behandlade (1,18%), p<0,05. I övrigt var näsblödningar mer vanligt rapporterade bland rivaroxaban- (10,14%) vs warfarin- (8,55 %) behandlade, p<0,05.  Sponsrad av Johnson & Johnson och Bayer
4	<b>ARISTOTLE</b>  Granger et al, 2011 (huvudstudie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT (non-inferiority + superiority)</li> <li>Patienter med förmaksflimmer och ökad risk för stroke</li> <li>I: Apixaban 5 mg x 2 per dag</li> <li>K: Warfarin INR 2-3</li> <li>1,8 års uppföljning (median)</li> </ul> <p>Primärt effektmått: stroke eller systemisk embolisering. Primärt säkerhetsmått : allvarlig</p>	<p>I: 9120 K: 9081</p> <p><u>Bortfall inom 1,8 år (%)</u> I: 25,3% (varav 3,6 % pga död) K: 27,5 (varav 3,8 % pga död)</p> <p>Signifikant större bortfall i kontrollgruppen</p>	<p>K: Warfarin INR 2-3 I: Apixaban 5 mg x 2</p>	<p><u>Död oavsett orsak</u> I: 603 (3,52%/år) K: 669 (3,94%/år)</p> <p><u>Hazard ratio (95% KI)</u> 0,89 (0,80–0,998)</p>	<p><u>Stroke eller systemisk embolisering</u> I: 212 (1,27%/år) K: 265 (1,60%/år)</p> <p><u>Hazard ratio (95% KI)</u> 0,79 (0,66–0,95)</p> <p><u>ARR per år</u> 0,33 procentenheter</p>	<p><u>Allvarlig blödning</u> I: 327 (2,13%/år) K: 462 (3,09%/år)</p> <p><u>Hazard ratio (95% KI)</u> 0,69 (0,60–0,8+)</p>	<p><u>Intrakraniell blödning</u> I: 52 (0,33 %/år) K: 122 (0,80%/år)</p> <p><u>Hazard ratio (95% KI)</u> 0,42 (0,30–0,58)</p>	<p>Hög studiekvalitet</p> <p>Multicenterstudie med 1034 deltagande centra från 39 länder.</p> <p>Patienter randomiserades till Apixaban + warfarin-placebo (I) eller till Warfarin INR 2-3 + Apixaban-placebo (K) dubbelblindt. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point-of-care enhet. Stratifiering vid randomiseringen gjordes med avseende på tidigare warfarinbehandling och kliniskt center.</p> <p>Medel-TTR i warfaringruppen var 62 procent (median 66 %) vilket är lägre än vad som rapporterats vid de svenska centra som deltar i AURICULA.</p> <p>Medelålder var 70 år, medelvärde på CHADS<sub>2</sub>-skalan var 2,1.</p>

		blödning							<p>Relativt hög andel patienter hade samtidig behandling med ASA (31 % vid baseline).</p> <p>Resultatanalys enligt ITT, PP-analys ej redovisad</p> <p><u>Biverkningar</u> Inga säkerställda skillnader i andel med rapporterad biverkan (adverse event; apixaban 81,5% vs warfarin 83,1%), rapporterad allvarlig biverkan (serious adverse event; apixaban 35,0% vs warfarin 36,5%). Ingen säkerställd skillnad i andel med patologiska lever-funktionstest mellan apixaban och warfarin-grupperna).</p> <p>Sponsrad av Bristol Myers Squibb och Pfizer.</p>
--	--	----------	--	--	--	--	--	--	--

## 2. Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
A – Död	44563 (1), # 1	0,73 %	0,88 (0,82–0,95)	Måttligt starkt (+++)	
B Stroke/systemisk embolism	44563 (1), # 1	0,72 %	0,78 (0,67–0,92)	Starkt (++++)	
C – Allvarliga blödningar	44563 (1), # 1	0,68 %	0,88 (0,71–1,09)	Måttligt starkt (+++)	
D Intrakraniella blödningar	44563 (1), # 1	0,68 %	0,49 (0,36–0,66)	Starkt (++++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet: Mortalitet			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	44563 FF-patienter
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	0	2 olika behandlingsprinciper On-target ROCKET AF RE-LY oblidnad pat, blindning vid utvärdering Dabigatran 110 mg x 2 ej med i systematiska översikten
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Lägre TIR/TTR jmf med Sverige, något lägre ålder jmf med i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	0	CHADS olika (ROCKET AF högre) Warfarin-naiva i ROCKET AF TIR sämre i ROCKET AF
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet:		Stroke/systemisk embolism	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	44563 FF-patienter
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	0	2 olika behandlingsprinciper On-target ROCKET AF RE-LY oblidnad pat, blindning vid utvärdering Dabigatran 110 mg x 2 ej med i systematiska översikten
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Lägre TIR jmf med Sverige, något lägre ålder jmf med i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	0	CHADS olika (ROCKET AF högre) Warfarin-naiva i ROCKET AF TIR sämre i ROCKET AF
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	0	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			Relativ riskreduktion 22 % med konsistenta resultat i 3 oberoende stora välgjorda RCT
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor– mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	



Effektmåttet:	Allvarlig blödning		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	44563 FF-patienter
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	0	2 olika behandlingsprinciper On-target ROCKET AF RE-LY oblidad pat, blindning vid utvärdering Dabigatran 110 mg x 2 ej med i systematiska översikten
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Lägre TIR jmf med Sverige, något lägre ålder jmf med i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	0	CHADS olika (ROCKET AF högre) Warfarin-naiva i ROCKET AF TIR sämre i ROCKET AF
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Relativ riskreduktion med icke-signifikant effekt i 3 oberoende stora välgjorda RCT
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet:		Intrakraniella blödningar	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	44563 FF-patienter
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	0	2 olika behandlingsprinciper On-target ROCKET AF RE-LY oblidnad pat, blindning vid utvärdering Dabigatran 110 mg x 2 ej med i systematiska översikten
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Lägre TIR jmf med Sverige, något lägre ålder jmf med i Sverige
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	?	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	0	CHADS olika (ROCKET AF högre) Warfarin-naiva i ROCKET AF TIR sämre i ROCKET AF
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	0	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			51% relativ riskreduktion med likartad effekt i 3 oberoende stora välgjorda RCT
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor– mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

## 5. Litteratursökning

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2013-04-03

**Ämne:** "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 0 - Tromboemboliprofylax med nya orala antikoagulantia"

**Ämne:** "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 0 - Tromboemboliprofylax med warfarin"

**Ämne:** "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 1 - Tromboemboliprofylax med nya orala antikoagulantia"

**Ämne:** "Förmaksflimmer, Chads Vasc = 1 - Tromboemboliprofylax med warfarin"

**Ämne:** "Förmaksflimmer, Chads Vasc ≥ 2 - Tromboemboliprofylax med nya orala antikoagulantia"

**Ämne:** "Förmaksflimmer, Chads Vasc ≥ 2 - Tromboemboliprofylax med warfarin"

**Sökning gjord av:**

**På uppdrag av:**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrilation"[tw]	43137
2.		"rivaroxaban" [Supplementary Concept] OR BAY 59-7939[tw] OR Xarelto OR rivaroxaban	885
3.		1 AND 2	302
4.		3 Filters: Randomized controlled trial	<b>9</b>
5.		"apixaban" [Supplementary Concept] OR BMS 562247[tw] OR BMS-562247[tw] OR BMS562247[tw] OR Eliquis OR apixaban	
6.		1 AND 5	251
7.		6 Filters: Randomized controlled trial	<b>10</b>
8.		"dabigatran" [Supplementary Concept] OR "dabigatran etexilate" [Supplementary Concept] OR "dabigatran ethyl ester" [Supplementary Concept] OR dabigatran OR oral thrombin inhibitor[tw] OR oral thrombin inhibitors[tw]	1259
9.		1 AND 8	644
10.		9 Filters: Randomized controlled trial	<b>29</b>

\*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

\*\*)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

### Rivaroxaban:

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrilation"[tw])) AND ("rivaroxaban"[Supplementary Concept] OR BAY 59-7939[tw] OR Xarelto OR rivaroxaban)

(rocket af AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrilation"[tw])) AND ("rivaroxaban"[Supplementary Concept] OR BAY 59-7939[tw] OR Xarelto OR rivaroxaban) AND ((chads) OR

(chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

**Apixaban:**

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("apixaban"[Supplementary Concept] OR BMS 562247[tw] OR BMS-562247[tw] OR BMS562247[tw] OR Eliquis OR apixaban)

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("apixaban"[Supplementary Concept] OR BMS 562247[tw] OR BMS-562247[tw] OR BMS562247[tw] OR Eliquis OR apixaban) AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

**Dabigatran:**

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("dabigatran"[Supplementary Concept] OR "dabigatran etexilate"[Supplementary Concept] OR "dabigatran ethyl ester"[Supplementary Concept] OR dabigatran OR oral thrombin inhibitor[tw] OR oral thrombin inhibitors[tw]

((Atrial Fibrillation/drug therapy[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tw] OR "atrial fibrillation"[tw])) AND ("dabigatran"[Supplementary Concept] OR "dabigatran etexilate"[Supplementary Concept] OR "dabigatran ethyl ester"[Supplementary Concept] OR dabigatran OR oral thrombin inhibitor[tw] OR oral thrombin inhibitors[tw]) AND ((chads) OR (chads score) OR (chads2) OR (chads2 score) OR (chads(2)) (chads2 vasc) OR chads2 vasc score) OR (cha(2)ds(2)vasc) OR (cha(2)ds(2) vasc))

CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VAScscores

Detta arbetsdokument är resultatet av en litteratursökning utifrån ett tillstånds- och åtgärdspar. Dokumentet har använts som underlag vid prioriteringen av tillstånds- och åtgärdspar. (Läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Arbetsdokumentet har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

**Rad:** C207

**Tillstånd:** Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (Chads Vasc  $\geq$  2)

**Åtgärd:** Warfarin

## 1. Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgruppen	Total Mortalitet.	Stroke	Allvarlig blödning	Intrakraniell blödning	Kommentar
1	Hart RG et al. 1999  Hart RG et al 2007	Metaanalys av 6 RCT med Warfarinbehandlade FF patienter 5 primärpreventiva studier, 1 sekundärpreventiv	2 900	I: Warfarin K: Placebo i 5 studier och ingen behandling eller ASA i 1 studie	I (n): 110 K(n) :143  RR (95% KI) 26 % (3 % - 43%)  ARR 1,6 % / år	I(n): 53 K(n):133  (K:4.5 % /år primärpreventivt. 12 % /år sekundärpreventivt)  RR (95% KI) 64 % /år ( 49-74%)  ARR 2.7%/år primärpreventivt 8.4%/år sekundärpreventivt	I(n): 31 K(n): 17  K: 0,6% /år  RR (95 % KI) RR 2,4 (KI, 1,2 – 4,6)  ARR ökning med 0,3%/år	I (n):6 (0,3% /år)  K(n): 3 (0,1% /år)      Litet antal Ingen statistiksignifikant skillnad.	Data från historiska studier  Såväl hemorragisk som ischemisk stroke utgjorde primär endpoint.  Målvärdet för INR varierade mellan studierna fr 1.4 – 4.5, i medel INR 2.0 -2.6 i primärpreventiva studier och 2.9 i den sekundärpreventiva studien

## 2. Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	2900	ARR 1,6% per år	26 % (95% KI 4 -43)	Begränsat (++)	
Stroke	2 900	ARR 2.7% per år primär preventivt 8.4% sekundär preventivt	64 % (95 % KI, 49-74%)	Begränsat (++)	
Allvarlig icke intrakraniell blödning	2 900	ARR 0,3% per år	2,4 % (95% KI, 1,2 – 4,6)	Begränsat (++)	
Intrakraniell blödning		Ingen säker skillnad i materialet		Otillräckligt (+)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmaßtet:		Mortalitet	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2900 FF-patienter 1 metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras på 2900 patienter och historiska data. Både blindade och oblandade studier ingick. Bortfall ej redovisat . Antikoagulantia behandling innan studie debut ej redovisat.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studier som ingår är publicerade 1989 – 1993 där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömt. Endast 45% hade hypertoni. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtäglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Målvärdet för INR varierade mellan studierna från 1,2 -4,5. Såväl primär som sekundärpreventiva studier ingick.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt )	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat(++)	



### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektområdet: Stroke			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2900 FF-patienter 1 metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras på 2900 patienter och historiska data. Både blindade och oblindade studier ingick. Bortfall ej redovisat . Antikoagulantia behandling innan studie debut ej redovisat.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studier som ingår är publicerade 1989 – 1993 där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömt. Endast 45% hade hypertoni. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Målvärdet för INR varierade mellan studierna från 1,2 -4,5. Såväl primär som sekundärpreventiva studier ingick.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt )	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgrädering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgrädering (stor- mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat(++)	Stor effekt

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:		Allvarlig ickeintrakraniell blödning	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2900 FF-patienter 1 metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras på 2900 patienter och historiska data. Både blindade och oblindade studier ingick. Bortfall ej redovisat . Antikoagulantia behandling innan studie debut ej redovisat.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	?	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studier som ingår är publicerade 1989 – 1993 där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömt. Endast 45% hade hypertoni. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Målvärdet för INR varierade mellan studierna från 1,2 -4,5. Såväl primär som sekundärpreventiva studier ingick.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt )	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor- mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

### 3. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:		Intrakraniell blödning	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2900 FF-patienter 1 metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Metaanalysen baseras på 2900 patienter och historiska data. Både blindade och oblindade studier ingick. Bortfall ej redovisat . Antikoagulantia behandling innan studie debut ej redovisat.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studier som ingår är publicerade 1989 – 1993 där överförbarheten till svenska förhållanden idag är svårbedömt. Endast 45% hade hypertoni. Medelåldern lägre än en svensk FF population.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Målvärdet för INR varierade mellan studierna från 1,2 -4,5. Såväl primär som sekundärpreventiva studier ingick.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	?	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt )	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	?	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	0	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor- mycket stor effekt(RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

## 5. Litteratursökning

<b>Databas: PubMed</b> <b>Databasleverantör: NLM</b> <b>Datum:130514</b> <b>Ämne: Riktlinjer för hjärtsjukvård</b> <b>Sökning gjord av:</b> <b>På uppdrag av:</b>			
Söknr	Termtyp*)	Söktermer	Antal ref. **)
<b>Rad 205, 207 Förmaksflimmer</b> <b>Warfarin/Waran</b>			
1.		"Atrial Fibrillation"[Mesh]	31147
2.		Atrial Fibrillation*[tiab] OR auricular Fibrillation*[tiab]	36209
3.		1 or 2	43895
4.		"Warfarin"[Mesh]	13416
5.		Warfarin[tw] NOT medline[sb]	1336
6.		4 or 5	14751
7.		3 and 6	2559
8.		Filters: Systematic Reviews	<b>168</b>
9.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>191</b>