

# Antitrombotisk behandling av atrieflimmer i sykehus



Medisin  
og vitenskap

I retningslinjer for behandling av atrieflimmer anbefales peroral antikoagulasjon for pasienter over 65 år eller dersom det foreligger risikofaktorer. Vi ønsket å undersøke hvordan gjeldende retningslinjer blir fulgt i klinisk praksis.

En retrospektiv studie ble gjennomført blant pasienter innlagt for atrieflimmer ved Regionsykehuset i Tromsø i perioden 1995–98. Data ble innsamlet ved gjennomgang av sykehusjournalene.

362 pasienter med atrieflimmer (57 % menn) med gjennomsnittsalder 68,4 år (variasjonsbredde 24–96 år) ble inkludert. For 23,5 % av pasientene var dette deres første opplevelse av atrieflimmer. 224 (62 %) av pasientene fikk omslag til sinusrytme under sykehusoppholdet, mens 138 (38 %) ble utskrevet med kronisk atrieflimmer. 97 (70 %) av disse pasientene fikk forskrevet warfarin ved utskrivningen fra sykehuset. Forskrivningen økte ikke med alderen. Tidligere hjerneslag og atrieflimmer var signifikante prediktorer for warfarinforskrivning. 70 % av pasienter med kronisk atrieflimmer fikk peroral antikoagulasjon, uten forventet økning i forskrivning med økende alder. 28 (20 %) av pasientene med kronisk atrieflimmer fikk acetylsalisylsyre, mens 16 (12 %) brukte ikke-antitrombotisk behandling.

Denne studien indikerer at retningslinjene for antitrombotisk behandling ved kronisk atrieflimmer blir tilfredsstillende fulgt opp ved sykehuset.

Atrieflimmer er en sjelden tilstand før 50 års alder. Prevalensen av atrieflimmer øker med alderen og forekommer hos 7–14 % blant eldre (1, 2). Median alder for pasienter med atrieflimmer er om lag 75 år (3), og tilstanden er mer vanlig blant menn (1, 2). Men siden det er flere eldre kvinner enn menn, er det absolutte antall kvinner og menn med atrieflimmer tilnærmet likt (3).

Atrieflimmer er en viktig uavhengig risikofaktor for hjerneslag. Den årlige risikoen for hjerneslag er 3–8 % blant pasienter med økt risiko for tromboembolisme (tidligere hjerneslag eller transitorisk iskemisk attack,

---

Gro Thomassen  
Merethe Selnes Hansen  
Arne Nordøy  
John-Bjarne Hansen  
*johnbh@fagmed.uit.no*  
Medisinsk avdeling  
Regionsykehuset i Tromsø  
9038 Tromsø

---

Thomassen G, Hansen MS, Nordøy A, Hansen J-B.

## Antithrombotic treatment of atrial fibrillation in hospital.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2800–4.*

**Background.** In clinical guidelines regarding atrial fibrillation, oral anticoagulation is recommended for patients over the age of 65 or with additional risk factors. The aim of the present study was to investigate how these recommendations are followed in clinical practice.

**Material and methods.** A retrospective study was conducted among patients hospitalized for atrial fibrillation at Tromsø University Hospital from 1995 to 1998. Data were obtained from hospital files.

**Results.** 362 patients with atrial fibrillation (57 % men), mean age 68.4 years (range 24–96), were included. 23.5 % had their first atrial fibrillation event. 224 (62 %) patients experienced successful cardioversion during hospitalization(s), while 138 (38 %) were discharged from hospital with chronic atrial fibrillation. 97 (70 %) of these patients were given warfarin at discharge. Previous stroke and atrial fibrillation were significant predictors for warfarin prescription. Prescription did not increase with age. 28 (20 %) of patients with chronic atrial fibrillation received acetylsalicylic acid, while 16 (12 %) were not given antithrombotic treatment.

**Interpretation.** This study indicates a high degree of implementation of guidelines for antithrombotic treatment of patients with chronic atrial fibrillation in hospital practice.

---

hypertensjon, hjertesvikt, diabetes mellitus, dilatert venstre atrium eller venstre ventrikel-dysfunksjon) (4–7). Atrieflimmer som årsak til hjerneslag øker med alderen, og den risikoen for hjerneslag som kan forklares av atrieflimmer, økte fra 1,5 % i alderen 50–59 år til 23,5 % i alderen 80–89 år (1). Risikoen for slag i befolkningen generelt er 0,3 %, mens risikoen er om lag 0,5 % hos pasienter over 60 år (8).

I løpet av de siste 12 årene er det publisert en rekke studier om effekten av antitrombotisk behandling som profylakse mot hjerneslag ved atrieflimmer (5, 6, 9–19). Seks av

disse studiene er randomiserte, kontrollerte studier hvor man har sammenliknet pasienter som får peroral antikoagulasjonsbehandling med kontrollpersoner uten behandling (9–14). Disse studiene viste 65–70 % relativ risiko- reduksjon for hjerneslag med peroral antikoagulasjon både ved primær og sekundær profylakse og en samtidig risikoreduksjon for død på 33 % (7). I fire studier sammenliknet man effekten av acetylsalisylsyre med kontrollpersoner/placebobehandling (7). I en av disse studiene fant man en signifikant risikoreduksjon (42 %) til fordel for acetylsalisylsyre (11), men ved en kombinert individuell pasient-analyse fant man en signifikant 21 % risiko-reduksjon for hjerneslag ved behandling med acetylsalisylsyre (7). Den uttalte effekten av peroral antikoagulasjon mot hjerneslag ved atrieflimmer må veies mot en økt blødningsrisiko (20–22).

På grunnlag av denne kunnskap er det laget nasjonale (23, 24), europeiske (25) og amerikanske (7) retningslinjer for antitrombotisk behandling av pasienter med atrieflimmer. I disse retningslinjene legges det vekt på pasientens alder og eventuelle risikofaktor(er) for tromboembolisme. I de norske retningslinjene fra 1996 anbefales warfarin med terapeutisk vindu International Normalized Ratio (INR) 2–3 til alle pasienter med en eller flere risikofaktorer for tromboembolisme eller alder over 60 år, mens acetylsalisylsyre eventuelt kan gis til personer under 60 år og alternativt til personer i alderen 60–75 år uten risikofaktorer til stede (23). Det er imidlertid mangelfull kunnskap om hvordan disse retningslinjene følges i klinisk praksis.

Hensikten med denne retrospektive studien var å kartlegge karakteristika ved pasienter innlagt i sykehus med atrieflimmer, strategier for pånytt å oppnå sinusrytme, og den antitrombotiske behandling gitt ved innleggelse i og ved utskrivning fra sykehuset.

## Materiale og metode

### Pasienter

Det ble gjennomført en retrospektiv undersøkelse av pasienter med paroksysisk og kronisk atrieflimmer hvor man initialt foretok et søk i pasientregisteret ved Regionsykehuset i Tromsø. Søke diagnoser var kodene 427.0 paroksysmal supraventrikulær takykardi og 427.3 atrieflimmer (ICD-9). De øvrige inklusjonskriteriene var alder 20–99 år, begge kjønn og innleggelse i medisinsk avdeling ved Regionsykehuset i Tromsø med atrieflimmer i perioden 1.1. 1995–31.12. 1998.

Eksklusjonskriteriene fremgår av tabell 1. Enkelte pasienter var innlagt flere ganger med diagnosen atrieflimmer i perioden 1995–98, og den første innleggelsen ble da konsekvent oppfattet som indeksinnleggelsen. Tabell 1 gir en oversikt over de inkluderte pasientene hvor 462 pasienter (607 innleggelse) ble identifisert i journalarki-

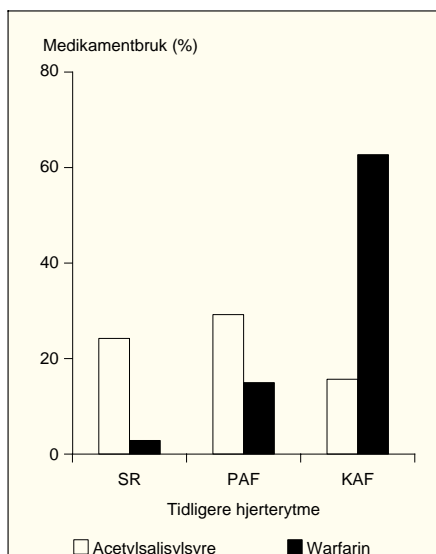
**Tabell 1** Pasienter innlagt i Regionsykehuset i Tromsø i perioden 1995–98 med diagnosen atrieflimmer

	Antall pasienter	Antall innleggelse
Pasienter med diagnosen atrieflimmer	462	607
Tilhørende annet sykehusområde	65	74
Annen supraventrikulær arytmi eller utredning for ablasjonsbehandling	11	14
Planlagt elektrokonvertering med INR <sup>1</sup> < 2,0	15	17
Andre årsaker	7	24
Manglende journalopplysninger	2	6
Inkludert i studien	362	472

<sup>1</sup>International Normalized Ratio

**Tabell 2** Pasientkarakteristika og risikofaktorer for tromboemboliske komplikasjoner hos 362 pasienter innlagt i sykehus med atrieflimmer i tidsperioden 1995–98. Tallverdiene representerer gjennomsnitt i prosent ved dikotome variabler eller gjennomsnitt med ett standardavvik ved kontinuerlige variabler

Karakteristika	
Alder (år)	68,4 ± 13,3
Kjønn (% menn)	57
Røyking (%)	24
Koronarsykdom (%)	35
Tidligere hjerneslag (%)	8
Hypertensjon (%)	23
Hjertesvikt (%)	16
Diabetes mellitus (%)	6
Antall innleggelse	1,34 ± 0,75



**Figur 1** Bruk av antitrombotiske medikamenter ved innleggelsen relatert til tidligere kjent hjerterytme blant 362 pasienter innlagt i sykehus i perioden 1995–98 med atrieflimmer (n = 362). SR = sinusrytme, PAF = paroksysisk atrieflimmer, KAF = kronisk atrieflimmer

vet, mens 362 pasienter (472 innleggelse) var tilgjengelige for videre registreringer etter eksklusjoner.

### Variabler

Opplysninger om de inkluderte pasientene ble hentet fra primærjournal, kurvepapirer, røntgenpapirer og epikriser fra sykehusoppholdet. Laboratorieresultatene ble registrert fra databasen ved klinisk-kjemisk avdeling. Opplysninger om alder, kjønn, røykevaner, tidligere kjent paroksysisk/kronisk atrieflimmer, symptomvarighet ( $\leq 3$  døgn), til grunnliggende tilstander, utløsende årsak til atrieflimmer hvis kjent og dokumentert i journalen, samt risikofaktorer for tromboemboliske komplikasjoner ble registrert. Likeledes ble det registrert hvilke medikamenter pasienten brukte ved innleggelsen og utskrivningen, inklusive medikamenter pasientene fikk for frekvensregulering og rytmekonvertering. Det ble også registrert om pasientene ble forsøkt akutt eller planlagt elektrokonvertert etter antikoagulasjonsbehandling.

Puls, blodtrykk og hjerterytme ble registrert ved innleggelse og utskrivning. Følgende laboratorievariabler ble registrert fra innleggelsen: hemoglobin, glukose, natrium, kalium, kreatinin, kolesterol og thyreoideaprøver (FT<sub>4</sub> og TSH). Av pasientene som ble utskrevet med atrieflimmer ble det registrert hvor mange som fikk antitrombotisk behandling med warfarin og acetylsalisylsyre.

### Statistikk

De kontinuerlige variabler i datasettet var normalfordelt og er beskrevet med gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall eller ett standardavvik. Sammenlikninger ble foretatt med t-outvalgs t-test for kontinuerlige variabler, mens kategoriske variabler ble sammenliknet ved bruk av khikvadrattest. Analyse av de ulike registrerte risikofaktorer innvirkning på forskrivning av langtidsbehandling med warfarin ble gjort ved multipel logistisk regresjon. Signifikansnivået ble satt til 5 %. Statistikkprogramvaren SAS ble brukt for de statistiske analyser (26).

**Tabell 3** Forekomst av spontane, medikamentelt og elektrisk induerte omslag til sinusrytme ved innleggelse for paroksysisk og kronisk atrieflimmer relatert til tidligere hjerterytmeg og symptomvarighet (dager) (n=472). Verdiene er antall pasienter og eventuelt prosentandel i den enkelte kategori i parentes

Tidligere hjerterytmeg Symptomvarighet (døgn)	Sinusrytme		Paroksysisk atrieflimmer		Kronisk atrieflimmer		Totalt	
	≤ 3	> 3	≤ 3	> 3	≤ 3	> 3	≤ 3	> 3
Totalt antall innleggelser	46 (100)	38 (100)	108 <sup>1</sup> (100)	61 (100)	10 (100)	209 (100)	164 <sup>1</sup> (100)	308 (100)
Spontan sinusrytme	26 (57)	10 (26)	83 (77)	27 (44)	4 (40)	15 (7)	113 (69)	52 (17)
Medikamentell konvertering	11 (24)	4 (11)	22 (20)	14 (23)	4 (40)	10 (5)	37 (23)	28 (9)
Vellykket	8	1	13	4	3	2	24	7
Elektrokonvertering	6 (13)	1 (3)	8 (7)	5 (8)	1 (10)	129 (62)	15 (9)	135 (44)
Vellykket	6	1	8	4	1	80	15	85
Atrieflimmer ved utskrivning	6 (13)	26 (68)	9 (8)	26 (43)	2 (20)	112 (54)	17 (10)	164 (53)

<sup>1</sup> 5 pasienter som ble vellykket konvertert hadde likevel atrieflimmer ved utskrivning

## Resultater

Tabell 2 viser karakteristika som alder, kjønn, røykevaner og risikofaktorer for tromboembolisme hos pasienter hospitalisert med atrieflimmer i perioden 1995–98. Kvinnene hadde en signifikant høyere alder enn mennene ( $73,6 \pm 12,1$  år og  $64,5 \pm 12,8$  år;  $p < 0,001$ ). Av pasientene med tidligere kjent hjerneslag fikk 15 (52%) warfarin og ni (31%) acetylsalisylsyre som antitrombotisk behandling, mens fem (17%) pasienter, hvorav tre med kronisk atrieflimmer, ikke fikk antitrombotisk behandling. 72% av alle pasientene hadde en eller flere etablerte risikofaktorer for tromboembolisme (alder  $> 75$  år, tidligere hjerneslag, hypertensjon, hjertesvikt, diabetes mellitus eller forstørret venstre atrium). Opplysninger om venstre ventrikkels systoliske funksjon manglet i de fleste journalene. Av pasientene med klinisk risikofaktor for tromboembolisme (alder  $> 75$  år, tidligere hjerneslag, hypertensjon eller diabetes mellitus) var det en signifikant høyere andel med forstørret venstre atrium målt ved ekkokardiografi enn blant pasientene uten klinisk risiko (60% versus 32%,  $p < 0,001$ ).

Antall innleggelser for atrieflimmer relatert til tidligere kjent hjerterytmeg, symptomvarighet ved innleggelsen, og behandlingsresultat med spontane omslag til sinusrytme samt medikamentell og elektrokonvertering er vist i tabell 3. Av innleggelsene var det 164 pasienter (35%) med oppgitt symptomvarighet på mindre enn tre døgn, og blant disse var det en signifikant høyere frekvens av spontane omslag til sinusrytme enn blant pasientene med lang symptomvarighet (69% mot 17%,  $p < 0,001$ ). Det var flere pasienter med kort symptomvarighet som fikk tilbud om medikamentell konvertering enn tilbud om elektrokonvertering (37 versus 15,  $p < 0,001$ ), men suksessraten var høyest blant dem som ble elektrokonvertert (100% versus 65%,  $p < 0,001$ ). Den høye andelen pasienter innlagt med kronisk atrieflimmer som fikk elektrokonvertering,

skyldtes i hovedsak planlagte innleggelser for denne prosedyren. De 181 pasientene utskrevet med vedvarende atrieflimmer, representerte 138 ulike pasienter idet 27 pasienter hadde mer enn en innleggelse.

Ved primærinnleggelsen hadde 38% av pasientene tidligere kjent kronisk atrieflimmer, 39% paroksysisk atrieflimmer, mens 24% ikke tidligere hadde hatt symptomer eller funn forenlig med atrieflimmer. Figur 1 viser bruk av antitrombotiske medikamenter (acetylsalisylsyre og warfarin) ved primærinnleggelsen i relasjon til tidligere kjent hjerterytmeg.

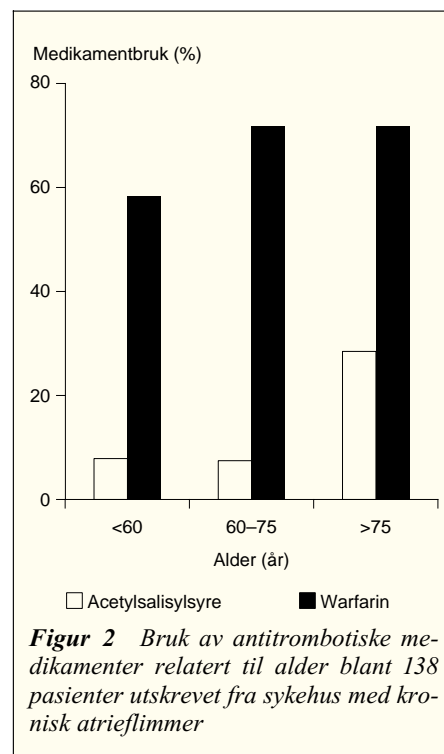
Bruk av antitrombotiske medikamenter relatert til alder blant pasientene utskrevet fra sykehus med kronisk atrieflimmer fremgår av figur 2 (n = 138). 97 (70%) av pa-

sientene utskrevet med kronisk atrieflimmer fikk langtidsbehandling med warfarin, 28 (20%) behandling med acetylsalisylsyre, mens 16 (12%) ikke fikk antitrombotisk behandling. Forskrivningen av acetylsalisylsyre som antitrombotisk medikasjon økte signifikant med alderen ( $p < 0,01$ ) og ble brukt av 29% av pasientene over 75 år. Warfarinforordningen økte ikke med alderen. Multippel logistisk regresjonsanalyse viste at sjansen for å få warfarinbehandling økte signifikant med vedvarende atrieflimmer ved utskrivningen, og ved at det forelå opplysninger om tidligere hjerneslag (tab 4).

## Diskusjon

Det er god dokumentasjon for at warfarin reduserer risikoen for hjerneslag, men det foreligger lite kunnskap om i hvilken grad gjeldende retningslinjer blir fulgt i klinisk praksis. I en registrering ved et sykehus i England fant man i 1993 at bare en tredel av pasientene uten kontraindikasjon fikk warfarin ved atrieflimmer (27). Likeledes estimerte man i 1994 (28), på bakgrunn av salgstall, hvor man forutsatte at halvparten av warfarinbruken skyldtes kronisk atrieflimmer, at om lag 41% av pasientene med atrieflimmer i Norge fikk warfarin som antitrombotisk profylakse.

Det har vært antatt at den lave frekvens av antikoagulasjonsbehandling skyldes frykt for blødningskomplikasjoner, samt den personlige og økonomiske belastning med hyppig monitorering denne behandlingen påfører både lege og pasient (29). I randomiserte studier har man imidlertid ikke kunnet vise endret livskvalitet blant pasienter behandlet med warfarin uten opptreden av samtidige blødningskomplikasjoner (30). I de tidlige primærprofylaktiske studiene var det imidlertid ikke signifikant økning av alvorlige blødningskomplikasjoner hos pasientene som fikk peroral antikoagulasjonsbehandling, og forekomsten av intracerebrale blødninger var lav (7). Observasjonelle



**Figur 2** Bruk av antitrombotiske medikamenter relatert til alder blant 138 pasienter utskrevet fra sykehus med kronisk atrieflimmer

studier har imidlertid vist betydelig økt risiko for intracerebrale blødninger ved INR > 4,0 (20, 21) og i SPAF2-studien rapporterte man om 1,8% intracerebrale blødninger per år hos pasienter > 75 år (22). Dette tyder på at en tilfredsstillende monitorering av behandlingsintensiteten er en nødvendig forutsetning for at gevinsten av antikoagulasjonsbehandlingen skal oppveie risikoen for blødninger. I Sverige har man beregnet økonomisk gevinst av antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer forutsatt at større blødninger (fatale og intracerebrale) ikke overstiger 1,5% per år (31).

I vår studie fant vi at 70% av pasientene utskrevet fra sykehus med vedvarende atrieflimmer fikk langtidsbehandling med warfarin uten forventet økning i forskrivning med økende alder som anbefalt i retningslinjene for antitrombotisk behandling ved kronisk atrieflimmer. Det er rimelig å anta at forskrivningen av antikoagulasjonsbehandling til pasienter med atrieflimmer er lavere i primærhelsetjenesten.

Selv om risikoen for hjerneslag og død, og sannsynligvis effekten av warfarinbehandling er størst blant pasienter over 75 år, fant vi ikke en forventet økning i foreskrivningsfrekvensen i denne aldersgruppen. Årsaken (e) til dette er ukjent, men kan skyldes tilbakeholdenhet fra lege pga. frykt for blødningskomplikasjoner eller faktiske kontraindikasjoner til warfarinbehandling. Det ble ikke foretatt en systematisk registrering av kontraindikasjoner siden slike opplysninger ofte er tilfeldig forekommende og mangelfulle i pasientjournalene. En engelsk populasjonsstudie (32) rapporterte at 11% av pasientene i alderen 65–74 år hadde kontraindikasjoner for warfarinbehandling, mens 34% av pasientene over 75 år hadde kontraindikasjoner. De vanligste kontraindikasjonene var ukontrollert hypertensjon (BT > 180/100 mm Hg) og daglig bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler. Korreksjon av disse faktorene ville kunne gi en betydelig økning i andelen pasienter med kronisk atrieflimmer som kunne behandles. I et sykehusmateriale må man anta at disse faktorene er korrigert i større utstrekning enn i populasjonen generelt.

Pasienter med oppgitt symptomvarighet på mindre enn tre døgn hadde signifikant høyere frekvens av spontane omslag til sinusrytme enn pasienter med lang symptomvarighet. Flere av pasientene med kort symptomvarighet fikk tilbud om medikamentell konvertering enn tilbud om elektrokonvertering, men suksessraten var høyest blant dem som ble elektrokonvertert. Ingen pasienter med atrieflimmer med mindre enn tre døgn symptomvarighet fikk tilbud om elektrokonvertering etter forsøk på medikamentell konvertering. Dette kan tyde på at man bør legge om praksis til å gi tilbud om elektrokonvertering som førstevalg, alternativt umiddelbart etter mislykket forsøk på medikamentell konvertering.

**Tabell 4** Prediktorer for forskrivning av langtidsbehandling med warfarin til pasienter innlagt i sykehus med atrieflimmer i tidsperioden 1995–98 (n = 362)

	Multipel logistisk regresjon		
	Enhet	Oddsratio	95% KI
Alder (år)	10	0,98	0,79–1,20
Diabetes mellitus	1	1,35	0,47–3,85
Hjertesvikt	1	1,20	0,61–2,38
Tidligere hjerneslag	1	2,86	1,15–7,14
Forstørret venstre atrium	1	1,47	0,60–3,57
Atrieflimmer ved utskrivning	1	7,69	4,35–12,50

Elektrisk og medikamentell intervensjon for å gjenopprette sinusrytme er rapportert å gi økt prosedyrerelatert risiko for tromboembolisme både ved akutt (1%) (33) og kronisk atrieflimmer (1–5%) (34–36). Forbehandling med warfarin reduserer den prosedyrerelaterte risikoen for tromboembolisme betydelig, og i ulike retningslinjer anbefales det derfor tre ukers behandling forut for prosedyren og minimum fire ukers behandling etter prosedyren med terapeutisk intensitet INR 2,0–3,0 (7, 24). Elektrokonvertering ble forsøkt hos 129 av pasientene med kronisk atrieflimmer og var vellykket i 62% av tilfellene. Alle disse pasientene hadde INR-verdier i anbefalt område og ble utskrevet med warfarinbehandling for ytterligere minst fire uker. Det ble ikke observert prosedyrerelatert tromboembolisme under sykehusinnleggelsene i behandlingen av akutt eller kronisk atrieflimmer.

Prosjektet er støttet økonomisk av Nycomed Pharma AS.

#### Litteratur

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
2. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The cardiovascular health study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 238–41.
3. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RGI. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469–73.
4. Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
5. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633–8.
6. SPAF III writing committee for the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: stroke prevention in atrial fibrillation III study. *JAMA* 1998; 279: 1273–7.

7. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114 (suppl): 579–89.

8. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contribution to stroke in the elderly. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561–4.

9. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175–9.

10. Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505–11.

11. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991; 84: 527–39.

12. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CAFA study co-investigators. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349–55.

13. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC et al, for the veterans affairs stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406–12.

14. EAFT study group. European atrial fibrillation trial: secondary prevention of vascular events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a recent transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–62.

15. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343: 687–91.

16. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M et al, for the studio italiano fibrillazione atriale investigators. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 1015–21.

17. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.

18. Diener HC, Lowenthal A. Letter to the editor. *J Neurol Sci* 1997; 153: 112.

19. Gullov AL, Keofoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J et al. Fixed mini-dose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation; Second Copenhagen atrial fibrillation, aspirin, and anticoagulation study (the AFASAK2 study). *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513–21. →

20. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1997; 120: 897–902.
21. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van der Meer FJ, Van den Brouke PC, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11–7.
22. Connolly S, for the atrial fibrillation investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343: 1509.
23. Terapienbefalinger: Behandling av atrieflimmer. *Nytt om legemidler* 1996; suppl 5: 3–8.
24. Terapienbefaling: Antitrombotisk og fibrinolytisk behandling i kardiologi. SLK-publikasjon 2000: 04. Oslo: Statens legemiddelkontroll 2000.
25. Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, Camm J, Daubert JC, Allessie M et al, on behalf of the working group on arrhythmias of the European society of cardiology. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294–320.
26. SAS/STAT guide for personal computers, version 6. Cary, NC: SAS Institute, 1987/1990.
27. Lip GYH, Nyen Tean K, Dunn FG. Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br Heart J* 1994; 71: 92–5.
28. Madsen S. Atrieflimmer – epidemiologi, medikamentbruk og bivirkninger. *Nytt om legemidler* 1996; suppl 5: 10–1.
29. Cleland JGF, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? *Eur Heart J* 1996; 17: 674–81.
30. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life: evidence from a randomized trial. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1944–9.
31. Gustafsson C, Asplund K, Britton M, Norving B, Olsson B, Markè LÅ. Cost effectiveness of primary stroke prevention in atrial fibrillation: Swedish national perspective. *BMJ* 1992; 305: 1457–60.
32. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet* 1998; 352: 1167–71.
33. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126: 615–20.
34. Bjerkelund C, Orning O. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23: 208–16.
35. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1967; 29: 469–89.
36. Goldman MJ. The management of chronic atrial fibrillation: indications and method of conversion to sinus rhythm. *Prog Cardiovasc Dis* 1959; 2: 465–79. ○

## Annonsen

### Bokomtaler



**2786** Nielsen TH, Monsen A,  
Tennøe T

**Livets tre og kodenes kode**

**2860** Diepgen TL, Simon M,  
Bittdorf A, Fartasch M,  
Schuler G, red

**Atlas of dermatology**