

Warfarinbehandling ved atrieflimmer i allmennpraksis – undervurderes blødningsrisikoen?

BAKGRUNN Atrieflimmer femdobler risikoen for tromboembolisk hjerneslag. Warfarinbehandling reduserer risikoen med 64 %, men øker risikoen for alvorlig blødning. Vi ville undersøke kvaliteten på warfarinbehandlingen i en allmennpraksis og beregne hvilke pasienter som hadde sannsynlig gevinst av behandlingen.

MATERIALE OG METODE Vi gjorde en retrospektiv registrering av pasienter med atrieflimmer og beregnet tromboembolisk risiko (CHA₂DS₂-VASc-skår) og blødningsrisiko (HAS-BLED-skår) for hver pasient. Absolutt blødningsrisiko ble beregnet med to alternativer basert på studiene Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation (EHS) og SPORTIF. Forventet nettogevinst av warfarinbehandling ble beregnet slik: Redusert tromboembolisk risiko (risiko for tromboemboli × 0,64) ÷ Risiko for alvorlig blødning.

RESULTATER 112 pasienter hadde atrieflimmer. Median alder var 79 år, 60 % var menn. Av pasientene med CHA₂DS₂-VASc-skår ≥ 2 brukte 85 % warfarin eller nye orale antikoagulasjonsmidler, mens den tilsvarende andelen ved lavere risikoskår var 13 %. 69 % av INR-målingene var i målområdet. Av 79 pasienter med CHA₂DS₂-VASc-skår ≥ 3 hadde samtlige forventet gevinst av behandlingen når den var basert på EHS-studien og 72 når den var basert på SPORTIF, men ved lavere risiko ga de to beregningsalternativene ulikt resultat. Beregnet ut fra SPORTIF-studien hadde to av 33 pasienter med CHA₂DS₂-VASc-skår < 3 forventet gevinst av behandlingen.

FORTOLKNING Ved høy tromboembolisk risiko beregnet vi en overbevisende gevinst av warfarinbehandling. Ved lavere risiko var nettogevinsten hos våre pasienter avhengig av hvilken studiepopulasjon som lå til grunn for beregningen. EHS-populasjonen danner grunnlaget for europeiske retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling, men synes å avvike fra pasientene i norsk allmennpraksis. Det kan føre til undervurdering av blødningsrisikoen.

Atrieflimmer forekommer hos ca. 10 % av befolkningen over 75 år, og hyppigheten øker med alder. Tilstanden gir en femdobling av risikoen for tromboembolisk hjerneslag (1). Paroksysmal atrieflimmer synes å gi samme risiko som permanent atrieflimmer (2, 3).

Det er stor individuell variasjon i tromboembolisk risiko og det anbefales å gjøre en risikovurdering for hver enkelt pasient ved bruk av CHA₂DS₂-VASc-skår (4, 5) (tab 1). I 2011 publiserte Olesen og medarbeidere en studie som brukte CHA₂DS₂-VASc-skår på det danske helseregisteret (6). Denne studien viser at den årlige tromboemboliske risikoen hos pasienter med ubehandlet atrieflimmer varierte fra 0,8 % til 23,6 %, avhengig av risikoskår (tab 2).

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin ble i en metaanalyse beregnet å gi en relativ risikoreduksjon på 64 % (95 % KI 49–74 %) for å få slag (7). Nye orale antikoagulasjonsmidler (NOAC), direkte trombinhemmere og faktor 10a-hemmere er sammenliknet med warfarin i en rekke store studier (8–10) og er blitt aktuelle alternativer. De siste retningslinjene fra European Society of Cardiology

(ESC) (3) anbefaler de nye preparatene som førstevalg, gir liten plass for acetylsalisylsyre og anbefaler antikoagulasjon ved lavere tromboembolisk risiko enn før (CHA₂DS₂-VASc-skår ≥ 1).

Antikoagulasjonsbehandling gir økt blødningsrisiko. Alvorlige blødninger blir definert som hemoglobinfall > 2 g/dl, behov for transfusjon eller intrakranial blødning. Det svenske registeret for antikoagulasjonsbehandling, AURICULA, fant at årlig risiko for alvorlig blødning var 2,6 % (11), i en norsk allmennpraksis var den 2,4 % (12). Disse tallene gjelder warfarinbehandling på alle indikasjoner (atrieflimmer, lungeemboli, venetrombose og klaffeoperasjon). I de nye atrieflimmerstudiene (8–10) er risikoen for alvorlig blødning ved warfarinbehandling høyere (3,1–3,4 %).

Det er også utviklet en metode for å beregne individuell risiko for alvorlige blødninger, HAS-BLED-skår (tab 3), som er anbefalt av European Society of Cardiology (3) og av norske spesialister (4). Metoden er validert i to studier, en med lav og en med høy blødningsrisiko (13, 14) (tab 4). Dette gir mulighet for å sammenholde fordelene

Bjørn Bratland
bjorn@bratland.no
Magn-Bjørn Hornnes
Legegruppen Grandgården
Arendal

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

> Se lederartikkel side 131

HOVEDBUDSKAP

I en allmennpraksis hadde 85 % av pasientene med atrieflimmer og tromboembolisk risiko tilsvarende CHA₂DS₂-VASc-skår ≥ 2 effektiv antikoagulasjon

Ved høy tromboembolisk risiko var det stor beregnet gevinst ved warfarinbehandling

Ved lav/moderat tromboembolisk risiko var beregnet gevinst avhengig av beregningsmetode

Ved bruk av europeiske retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling på vår pasientgruppe ser det ut til at blødningsfaren undervurderes

Tabell 1 CHA₂DS₂-VAsC-skår (Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes, prior Stroke/TIA, Vascular disease, Age 65–74, Sex category) for beregning av risiko for tromboembolisk hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer. De ulike tilstandene som inngår i skåringen teller med 1 eller 2 poeng og gir totalskår 0–9 (5)

Risikofaktor	Poeng
Hjertesvikt	1
Hypertensjon	1
Alder > 75 år	2
Diabetes	1
Tidligere hjerneslag	2
Annen vaskulær sykdom	1
Alder 65–74	1
Kvinne	1

ved antikoagulasjon mot ulempen ved økt blødningsrisiko for den enkelte pasient.

Warfarinbehandling i Norge har i stor grad vært gjennomført av allmennleger som har opparbeidet betydelig erfaring (12) med god kvalitetsstyring (15). Formålet med denne undersøkelsen er å studere warfarinbehandling av pasienter med atrieflimmer i en allmennpraksis ved å se på måloppnåelse for INR-verdiene, kartlegge behandlingen ved forskjellige nivåer for tromboembolisk risiko og beregne gevinsten ved warfarinbehandling ved også å beregne blødningsrisiko.

Tabell 2 Årlig absolutt risiko for tromboembolisk hjerneslag hos pasienter med ubehandlet atrieflimmer ved forskjellig CHA₂DS₂-VAsC-skår basert på tall fra det danske helseregisteret (6) og beregnet årlig absolutt risiko og absolutt risikoreduksjon med warfarinbehandling ut fra en relativ risikoreduksjon på 64 % (7)

CHA ₂ DS ₂ -VAsC-skår	Årlig absolutt risiko ubehandlet (%)	Årlig absolutt risiko med warfarinbehandling (%)	Absolutt risikoreduksjon med warfarinbehandling (%)
0	0,8	0,3	0,5
1	2,0	0,7	1,3
2	3,7	1,3	2,4
3	5,9	2,1	3,8
4	9,3	3,4	5,9
5	15,3	5,5	9,8
6	19,7	7,1	12,6
7	21,5	7,7	13,8
8	22,4	8,1	14,3
9	23,6	8,5	15,1

Materiale og metode

Legegruppen Grandgården i Arendal har seks fastleger. Vi søkte i datajournalene på diagnosen «atrieflimmer» for årene 2010 og 2011, og inkluderte i studien alle listepasienter som hadde diagnosen atrieflimmer november 2011 (fig 1). Vi inkluderte pasienter med paroksysmal atrieflimmer selv om de hadde sinusrytme på dette tidspunktet. Pasienter som var vellykket operert med ablasjonsbehandling, ble ikke tatt med. Vi leste gjennom journalene og registrerte følgende variabler: Alder, kjønn, type og varighet av atrieflimmer, eventuell ablasjonsbehandling, antikoagulasjonsbehandling, dens varighet og eventuell årsak til seponering, alle INR-målinger i ett år (november 2010–november 2011) og alle data som var nødvendig for å beregne CHA₂DS₂-VAsC-skår og HAS-BLED-skår (tab 1, tab 3).

De fleste opplysningene ble funnet i journalenes resymédel, laboratoriedel og i faste medikamenter, men vi søkte også i hele journalteksten og i noen epikriser. Diagnosen hypertensjon ble registrert når pasienten brukte antihypertensiver utover betablokkere, som de fleste hadde som frekvensregulering, men ikke hvis medikamentene var en del av hjertesviktbehandling. Dårlig blodtrykkst kontroll ble notert hvis minst én av de tre siste målingene hadde systolisk blodtrykk ≥ 160 mm Hg. Diabetes ble registrert uansett behandling.

Vi beregnet CHA₂DS₂-VAsC-skår og absolutt risiko for tromboemboli for hver enkelt pasient etter de nyeste data fra Olesen og medarbeideres studie (6). Ved beregning av blødningsrisiko med HAS-BLED-meto-

den brukte vi to alternativer. Alternativ 1 bygger på Euro Heart Survey-studien (13), der man fant en årlig forekomst av alvorlig blødning hos 1,5 % av deltakerne. Alternativ 2 bygger på SPORTIF-studiene (14), der årlig forekomst av alvorlig blødning var 3,7 %. Med en forventet 64 % relativ risikoreduksjon ved warfarinbehandling (7) kunne vi regne ut gevinsten ved behandling slik: Nettogevinsten ved warfarinbehandling = Redusert tromboembolisk risiko (risiko for tromboemboli $\times 0,64$) \div Risiko for alvorlig blødning. For eksempel vil en mannlig atrieflimmerpasient på 70 år med hypertensjon ha en CHA₂DS₂-VAsC-skår på 2 (tab 1) og en årlig risiko for tromboemboli på 3,7 % (tab 2). Hvis han har en HAS-BLED-skår på 1 (tab 3), har han en årlig risiko for alvorlig blødning på 1,0 % (alternativ 1) eller 3,4 % (alternativ 2). Beregnet nettogevinst av warfarinbehandling ved alternativ 1 vil da være $(3,7 \times 0,64) \div 1,0 = 1,4$, altså positiv nettogevinst. Ved alternativ 2 blir beregningen $(3,7 \times 0,64) \div 3,4 = 0,7$, altså negativ nettogevinst.

Alle data ble lagt inn i statistikkprogrammet NSD-stat. Ved beregning av sentralverdier i datasettene ble medianverdien brukt.

Studien er lagt frem for Regional etisk komité, som anbefaler den gjennomført, men vurderer den som et kvalitetsstyringsprosjekt. Studien er godkjent av Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste.

Resultater

Det ble funnet 139 pasienter registrert med diagnosen atrieflimmer i perioden 2010–2011. 112 med verifisert atrieflimmer i november 2011 ble inkludert i studien (fig 1). 1.12. 2011 hadde vi 5 962 listepasienter som ga en prevalens for atrieflimmer på 1,9 %. Median alder var 79,0 år med spredning 17–94 år, 60 % var menn. 76 pasienter hadde permanent atrieflimmer, 25 hadde paroksysmal atrieflimmer og 11 hadde persisterende atrieflimmer.

Antikoagulasjonsbehandling

82 pasienter (73 %) brukte warfarin, fire av disse i kombinasjon med platehemmer. 16 pasienter (14 %) brukte kun acetylsalisylsyre eller annen platehemmer, to brukte nye orale antikoagulasjonsmidler og 12 pasienter (10 %) brukte ingen antikoagulasjon. 81 av warfarinbrukerne gjennomførte kontrollene på legekantoret med til sammen 751 INR-målinger i løpet av ett år, medianverdi 9,3 (spredning 5–16) målinger per pasient per år. Det gir et intervall på 5,6 uker mellom hver prøve. Av INR-målingene var 69 % innenfor målområdet, 14 % under og 17 % over. Målområdet var INR 2,0–3,0, bortsett fra fem klaffeopererte med INR-målområde 2,5–3,5. Behandlingstiden for pågående antikoagulasjon var 0–24 år, medianverdi

5,0 år. Varighet av atrieflimmer var 0–25 år, medianverdi 5,7 år.

30 pasienter (27%) brukte ikke warfarin, hvorav 11 (10%) aldri hadde brukt det. 19 pasienter (17%) hadde brukt warfarin tidligere, hvorav sju hadde seponert på grunn av høy blødningsrisiko og 12 på grunn av lav tromboembolisk risiko.

Tromboembolisk risiko og blødningsrisiko
Pasientgruppens medianverdi for CHA₂DS₂-VASc-skår var 4,0 (spredning 0–8). Pasientene ble fordelt i risikogrupper etter CHA₂DS₂-VASc-skår, med oversikt over antikoagulasjon i hver gruppe (fig 2). 15 pasienter skåret ≤ 1. Av disse brukte to (13%) warfarin, seks (40%) acetylsalisylsyre og sju (47%) var uten behandling. Av 97 pasienter med CHA₂DS₂-VASc-skår ≥ 2 brukte 82 (85%) warfarin eller nye orale antikoagulasjonsmidler, ti (10%) platehemmere og fem (5%) var uten behandling. 88 pasienter (79%) hadde HAS-BLED-skår 0–2, mens 24 (21%) hadde HAS-BLED-skår ≥ 3.

Gevinst ved behandling

Gevinst ved behandling ble regnet ut etter begge HAS-BLED-studiene, både populasjonen fra EHS (alternativ 1) og fra SPORTIF (alternativ 2). Ved alternativ 1 ville 102 pasienter (91%) ha beregnet gevinst av antikoagulasjonsbehandling. Ved alternativ 2 ville 74 (66%) ha gevinst. Vi fant ingen gevinst av å behandle pasienter med CHA₂DS₂-VASc-skår = 0 (tab 5). Ved skår 1 og 2 var det store forskjeller mellom de to beregningsmåtene. Ved bruk av EHS-populasjonen var det gevinst hos henholdsvis 75% og 94% av våre pasienter, men ved bruk av SPORTIF-populasjonen var andelen pasienter med gevinst henholdsvis 12% og 6%. Ved CHA₂DS₂-VASc-skår = 3 var det bedre samsvar mellom beregningsmetodene, og ved skår ≥ 4 viste begge beregningsmetodene at alle våre pasienter ville ha betydelig gevinst av warfarinbehandling.

Diskusjon

85% av våre pasienter med CHA₂DS₂-VASc-skår ≥ 2 og 75% av samtlige av våre pasienter med atrieflimmer brukte warfarin eller nye orale antikoagulasjonsmidler. 69% av INR-målingene lå innenfor terapeutisk område.

Pasientene med høy tromboembolisk risiko hadde stor beregnet gevinst av warfarinbehandling, også ved høy blødningsrisiko. Hos pasientene med lav tromboembolisk risiko var den beregnede absolutte risikoreduksjonen så liten at blødningsrisikoen oppveide fordelene.

Andelen warfarinbrukere blant pasienter med atrieflimmer i medlemslandene til European Society of Cardiology i 2003 var

Tabell 3 HAS-BLED-skår (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) for beregning av risiko for alvorlig blødning under warfarinbehandling ved atrieflimmer. De ulike tilstandene som inngår i skåringen teller med 1 poeng og gir totalskår 0–9 (13)

Risikofaktor	Poeng
Systolisk blodtrykk >160 mm Hg	1
Nyresvikt (kreatinin > 200 µmol/l)	1
Lever sykdom (ALAT > 3 × grenseverdi)	1
Tidligere hjerneslag	1
Tidligere alvorlig blødning	1
Labil INR (< 60% av verdiene i terapeutisk område)	1
Alder > 65 år	1
Bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler eller blodplatehemmere	1
Stort alkoholforbruk	1

Tabell 4 Årlig absolutt risiko for alvorlig blødning under warfarinbehandling hos pasienter med atrieflimmer ved forskjellig HAS-BLED-skår beregnet i studiene Euro Heart Survey (13) og SPORTIF (14)

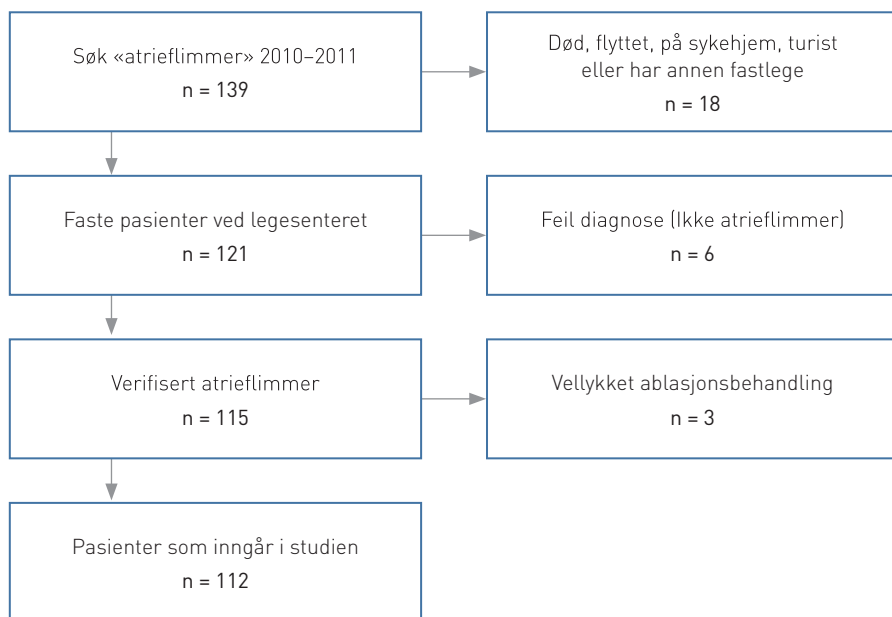
HAS-BLED-skår	Årlig absolutt risiko for alvorlig blødning (%)	
	Euro Heart Survey	SPORTIF
0	1,1	0,9
1	1,0	3,4
2	1,9	4,1
3	3,7	5,8
4	8,7	8,9
5 ¹	12,5	9,1

¹ Ingen av studiene hadde pasienter med høyere HAS-BLED-skår enn 5

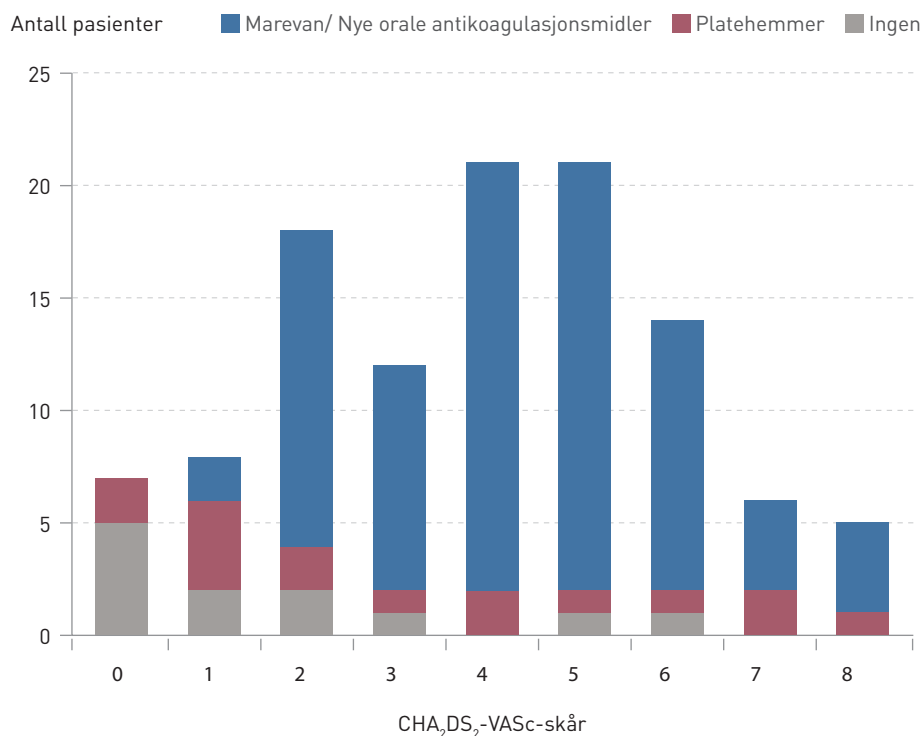
Tabell 5 Antall av 112 pasienter med atrieflimmer ved Legegruppen Grandgården i perioden 2010–11 som beregnes å ha nettogevinst av warfarinbehandling basert på to ulike studier

CHA ₂ DS ₂ -VASc-skår	Antall pasienter (n = 112)	Pasienter med beregnet nettogevinst av warfarinbehandling ¹					
		Basert på EHS-studien			Basert på SPORTIF-studien		
		Antall	Prosent (95% KI)		Antall	Prosent (95% KI)	
0	7	0	0	(0–41)	0	0	(0–41)
1	8	6	75	(35–97)	1	12	(3–53)
2	18	17	94	(72–100)	1	6	(0–27)
3	12	12	100	(74–100)	5	42	(15–72)
4–8	67	67	100	(95–100)	67	100	(95–100)

¹ Tromboembolisk absolutt risikoreduksjon er større enn absolutt risiko for alvorlig blødning. Risiko for tromboembolisk hjerneslag er beregnet fra det danske helseregisteret (6). Relativ risikoreduksjon ved warfarinbehandling er satt til 64% (7). Risiko for alvorlig blødning er beregnet med HAS-BLED-skår med to alternative studier, Euro Heart Survey (EHS) (13) og SPORTIF (14)



Figur 1 Flytskjema for inklusjon av pasienter med atrieflimmer ved Legegruppen Grandgården 2010–11



Figur 2 Antikoagulasjonsbehandling hos 112 pasienter med atrieflimmer ved forskjellig CHA₂DS₂-VASc-skår hos Legegruppen Grandgården 2010–11

65% (16), og det samme var tilfelle i 2013 (17). INR-verdier i målområdet ved vårt legekantor i 2006 var 57% (12). I de tre store atrieflimmerstudiene som danner grunnlaget for introduksjon av nye orale antikoagulasjonsmidler, var 64% (8), 55% (9) og 66% (10) av målingene i terapeutisk område, og i det svenske registeret var denne andelen 76%

(11). Forklaringen på den høye andelen av warfarinbrukere og bedring av INR-verdiene i en norsk allmennpraksis kan være lang erfaring med warfarinbehandling (12) og god norsk kvalitetssikring (15).

Beregnet gevinst av behandlingen var svært avhengig av beregningsmetode. Ved bruk av populasjonen i EHS-studien med lav

blødningsrisiko hadde nesten alle pasienter med CHA₂DS₂-VASc-skår > 0 gevinst av warfarinbehandling, slik European Society of Cardiology anfører (3). Ved bruk av populasjonen i SPORTIF-studien med høy blødningsrisiko var det liten gevinst ved CHA₂DS₂-VASc-skår < 3. Her er altså valg av populasjoner viktig premisse for resultatet.

Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation beskrev «real-life»-behandling av atrieflimmer hos 5 333 pasienter fra forskjellige typer kardiologipraksiser i 35 medlemsland av European Society of Cardiology (16). Studien ble utgangspunkt for å konstruere risikoskårene CHA₂DS₂-VASc-skår (5) og HAS-BLED-skår (13). EHS-studien hadde kun ett års observasjonstid, pasientene hadde lav gjennomsnittsalder (66 år) og kun 65% brukte warfarin. Ved utviklingen av HAS-BLED-skår anvendte man hele pasientmaterialet i studien (også de 35% som ikke fikk antikoagulasjonsbehandling). Hyppigheten av alvorlige blødninger var derfor kun 1,5%. De absolute risikoverdiene for alvorlig blødning viser av den grunn lave verdier (tab 4). Først ved HAS-BLED-skår = 3 passerer absolutt risiko for alvorlig blødning 3%. European Society of Cardiology's retningslinjer tar utgangspunkt i denne studien når de anbefaler bruk av HAS-BLED-metoden og anfører at HAS-BLED-skår = 3 er faregrensen for blødning (3, 4). Forfatterne av denne første HAS-BLED-undersøkelsen mente det kunne foreligge en undervurdering av blødningsrisiko og at flere studier trengtes (13). Dette ble gjort da HAS-BLED-skår ble anvendt på studiene SPORTIF₃ og SPORTIF₅, randomiserte atrieflimmerstudier der alle deltakerne fikk antikoagulasjonsbehandling (14). Gjennomsnittlig risiko for alvorlige blødninger her var 3%, omtrent som i de andre nyere atrieflimmerstudiene (8–10), og allerede ved HAS-BLED-skår = 1 passerer 3% absolutt risiko for alvorlig blødning (tab 4).

I vår egen studie fra 2006 (12) av warfarinbehandling i allmennpraksis var årlig risiko for alvorlig blødning 2,4%, men undergruppen med atrieflimmer hadde 3,7% risiko. Vi tror at beregningene utført på SPORTIF-studiene med ca. 3% årlig risiko for alvorlig blødning ligger nærmere den reelle risiko for våre atrieflimmerpasienter enn EHS-studien gjør.

Vi har forutsatt at warfarin gir 64% reduksjon av tromboembolisk risiko, basert på en metastudie (7) som bygger på studier gjennomført for mange år siden. Det kan bety en overvurdering av effekten, siden man nå har bedre behandling av hypertensjon og andre risikofaktorer (18).

Vår metode med retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler har svakheter. Påliteligheten er størst når man skal registrere «harde» data som kjønn, alder, diagno-

ser, medikamenter og laboratoriesvar, mens sykehistoriene kan være ufullstendige. Det kan foreligge underrapportering av data, særlig med tanke på blødningsrisiko (alkoholbruk, håndkjøp av ikke-steroide anti-inflammatoriske midler m.m.). På den annen side er det en styrke at dette er en rapport fra vanlig norsk allmennpraksis.

Vårt «regnskap» ved beregning av netto gevinst ved antikoagulasjon forutsatte at vi vurderte en alvorlig blødning like alvorlig som et tromboembolisk slag. Dette kan diskuteres. Utfallet av begge tilstander kan variere fra død til moderat sykdom uten sekveler. Regnestykket er likevel en påminnelse om at vi ikke må påføre pasienten mer skade enn nytte med vår behandling.

I 2011 brukte kun to av våre pasienter et nytt oralt antikoagulasjonsmiddel (dabigatran), men bruken av disse vil øke betydelig (19). Preparatene krever ingen INR-kontroll, men likevel nøye overvåking av blødningsfaren (20). Kunnskapscenteret har anført at kunnskapsgrunnlaget for de nye antikoagulasjonsmidlene er noe svakt og at deres plass i behandlingen fortsatt er uavklart (21).

Vi finner lite gevinst av warfarinbehandling ved lav tromboembolisk risiko. I en studie av den amerikanske ATRIA-populasjonen der over 13 000 pasienter med atrieflimmer følges gjennom sju år, gjøres en liknende gevinstvurdering (18). Studien er retrospektiv, beregningsmetoden er annerledes og man bruker hjerneblødning i stedet for HAS-BLED-skår, men det konkluderes på samme måte med at det er liten gevinst av warfarinbehandling ved lav tromboembolisk risiko. I European Society of Cardiology's retningslinjer anbefales det å antikoagulasjonsbehandle pasienter med CHA₂DS₂-VASc-skår ≥ 1 (med unntak av kvinner < 65 år uten andre risikofaktorer). Kan denne anbefalingen bygge på et for lavt estimat av blødningsrisiko? Ved bruk av SPORTIF-studien går ikke vårt «regnskap» i pluss før CHA₂DS₂-VASc-skår = 3. Vårt materiale er lite og metoden har svakheter, men resultatene tilsier at det bør gjennomføres prospektive, kontrollerte studier for å avgjøre

om antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer gir samlet gevinst hos pasienter med lav tromboembolisk risiko.

Vi takker Christian Borchgrevink, Harald Reiso og de øvrige medlemmene i forskergruppen med allmennpraktikere fra Agder for inspirerende assistanse.

Denne studien er finansiert gjennom stipend fra Allmennmedisinsk forskningsutvalg.

Bjørn Bratland (f. 1946)

er spesialist i allmennmedisin og fastlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Magn-Bjørn Hornnes (f. 1948)

er spesialist i allmennmedisin og fastlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

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. Risøe C, Gjesdal K. Antikoagulasjonsbehandling ved forbigående atrieflimmer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 950–2.
3. Camm AJ, Lip GY, Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
4. Aamodt AH, Sandset PM, Atar D et al. Atrieflimmer og hjerneslag. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1453–7.
5. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–72.
6. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: 1–9.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.

9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
11. Wieloch M, Själander A, Frykman V et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thromboembolic complications from the national quality registry AuriculA. *Eur Heart J* 2011; 32: 2282–9.
12. Bratland B. Warfarinbehandling i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 162–5.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–100.
14. Lip GY, Frison L, Halperin JL et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 173–80.
15. Reikvam Å, Sandset PM, red. Warfarinbehandling i praksis – tryggere antikoagulasjon. 2. utg. Skriftserie for leger: Utdanning og kvalitetsutvikling. Oslo: Den norske legeforening, 2010. <http://legeforeningen.no/PageFiles/25973/Warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf> [6.12.2013].
16. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422–34.
17. Ingen bedring i slagforebygging. Pressemelding fra ESC 2013. *Dagens Medisin* 4.9.2013.
18. Singer DE, Chang Y, Fang MC et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151: 297–305.
19. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. Informasjon om de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroxaban og apiksaban. Oslo: Helsedirektoratet, Statens legemiddelverk, 2013.
20. Ghanima W, Atar D, Sandset PM. Nye perorale antikoagulasjonsmidler – en oversikt. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1940–5.
21. Efficacy and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared to warfarin for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2013. www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/efficacy-and-cost-effectiveness-of-new-oral-anticoagulants-compared-to-warfarin-for-the-prevention-of-stroke-in-patients-with-atrial-fibrillation?language=english [6.12.2013].

Mottatt 3.5. 2013, første revisjon innsendt 26.8. 2013, godkjent 5.12. 2013. Redaktør: Sigurd Høye.